

3. Patentamt Natur - Recherche

Gliederung	Seite
Einführung Medizinischer Fortschritt und natürliche Wirkstoffe, die Geschichte der Pflanzenheilkunde	3
Natürliche Herkunft pharmazeutischer Wirkstoffe Kategorien nach dem Grad der 'Natürlichkeit' und deren Bedeutung bei den 50 umsatzstärksten Medikamenten	3
Medikamente aus der Pflanzenwelt Definition von Phytopharmaka, ihre Bedeutung in Zahlen, bekannte Beispiele	4
Wirkstoffe von Mikroorganismen und Pilzen Penicillin und die Welt der (Schimmel-)Pilze, unerforschtes Artenreichtum und einfache Nutzbarkeit, thermophile Bakterien	6
Medikamente aus dem Tierreich Ausgewählte Beispiele	7
Der lange Weg vom Wirkstoff zum Medikament Die Phasen der Medikamentenentwicklung, Kostenfaktoren bei der Medikamentenentwicklung, lohnende Entdeckungen, neue Erkenntnisse bei schon untersuchten Stoffen	7
Umsätze mit Naturheilmitteln in Deutschland Die Entwicklung des Marktes von Naturheilmitteln, Umsätze von homöopathischen und Naturheilmitteln, Bevölkerungsumfragen zu Naturheilmitteln	9
Wertschöpfung in der pharmazeutischen Industrie in Deutschland Deutschland als Welthandelszentrum, Zahlen zur Nutzung und Verarbeitung von natürlichen Rohstoffen in Deutschland	11
Die Bedeutung der Naturheilmittel weltweit Medizinisch genutzte Pflanzen nach Ländern, Gesamtverbrauch	12
Handelsströme und Marktvolumen im internationalen Handel Import- und Export- Nationen in den Zeiträumen 1991 – 1998 und 1991 – 2003 nach Marktvolumen	13

Nutzung, Übernutzung und 'Bio-Piraterie'

14

Der Internationale Handel mit Heilpflanzen und die Rolle der Herkunftsländer, die Bedrohung der Heilpflanzenbestände, Bioprospecting und das Beispiel der Teufelskralle, Möglichkeiten zum ökonomischen Ausgleich, das Beispiel InBio / Costa Rica und die Entwicklung internationaler Standards

Maritime Wirkstoffe

16

Die Bedeutung der marinen Pharmakologie, die Lebensbedingungen im Meer als Grundlage für die Entstehung von Wirkstoffen, die Forschung steht ganz am Anfang, der Prozess der Entwicklung von Medikamenten, erste Entwicklungen und ihr Marktwert, der weitere Nutzen der maritimen Biologie für die Forschung

Beispiel: Maritime Forschung in der Nordsee

19

Beschreibung eines Forschungsprojekts

Beispiele von verschiedenen maritimen Spezies

19

Beispiel Kegelschnecken: Das Medikament Conotoxin und weitere neurologische Wirkstoffe; Beispiel Schwämme: ihre Bedeutung für die Krebs- und Leukämieforschung und erste zugelassene Medikamente; Beispiel Miesmuscheln: ein neuartiger Klebstoff für die Knochen- und Zahnchirurgie in Sicht; Beispiel Quallen: Nesselzellen für Impfungen und als Sonnenschutz; Beispiel Seescheiden: neue Medikamente gegen Krebs; weitere Beispiele, wie Algen, Moostierchen und die Bedeutung von Mikroorganismen.

Literatur

25

Anhang: Maritime Wirkstoffe - Überblick

30

Anhang: Die Bedeutung genetischer Ressourcen für die 50 umsatzstärksten Medikamente

34

Einleitung

Neben Patenten auf Funktionen, wie wir sie im Bionik-Kapitel mit Stacheldraht und Klettverschluss finden, gibt es auch Patente auf medizinische Wirkstoffe. Der spektakulärste Fund gelang sicherlich dem englischen Bakteriologen und Nobelpreisträger Alexander Fleming, der 1929 in einem Schimmelpilz das Penicillin entdeckte, den Prototyp aller Antibiotika. Der Marktwert dieser Entdeckung lässt sich kaum beziffern. „Bis heute gehören die β -Lactam-Antibiotika, die alle das zentrale Strukturelement des Penicillins tragen, zu den weltweit umsatzstärksten Arzneimitteln auf Basis von Naturstoffen.“

„Medizinischer Fortschritt und umweltverträglicher Pflanzenschutz sind ohne die Entwicklung von Wirkstoffen auf der Basis von Naturstoffen kaum vorstellbar. Der 'Pool' an solchen Wirkstoffen, der im Laufe der Evolution entstanden ist, wurde bisher nur zu einem kleinen Teil erschlossen. Er enthält niedermolekulare Naturstoffe in einer strukturellen Vielfalt, die weit über das hinaus geht, was durch chemische oder kombinatorische Synthese erreicht werden kann. Hinzu kommt, dass Naturstoffe durch ihr Jahrmillionen langes Wechselspiel mit biologischen Systemen im Rahmen des Kommunikationsstoffwechsels in der Natur gewissermaßen „biologisch validiert“ sind. So wird nachvollziehbar, dass seit Jahrzehnten mehr als 50% aller neu zugelassenen Medikamente niedermolekulare Naturstoffe sind oder sich von diesen ableiten.“ (Pühler / Grabley 2007:6).

Pflanzen und deren Bestandteile bilden schon seit jeher die Basis für die Versorgung der Menschheit mit Heilmitteln und stellen somit die Grundversorgung des medizinischen Systems dar. Erste Aufzeichnungen über den Einsatz als Heilmittel existieren aus dem Jahr 2.600 vor Christus in Mesopotamien. Damals wurden schon Substanzen u. a. aus der Zeder und der Zypresse sowie aus Myrrhe und Schlafmohn gewonnen, die auch heute noch eingesetzt werden. Auch im alten Ägypten wurde der Einsatz heilsamer Pflanzen beschrieben. Von dort stammt ein Jahre auf Papyrus überliefertes Dokument aus dem Jahr 1.500 v. Chr., in welchem bereits annähernd 700 Arzneistoffe (hauptsächlich Pflanzen) beschrieben werden. Auch aus anderen frühen Hochkulturen gibt es zahlreiche Beschreibungen über die medizinische Nutzung von Pflanzen: Das Werk von Wu Shi Er Bing Fang (etwa 1.100 v. Chr.) beschreibt 52 pflanzliche Medikamente und ungefähr zur gleichen Zeit entstanden Texte der ayurvedischen und tibetanischen Pflanzenmedizin. Einflussreiche schriftliche Überlieferungen in Europa gehen beispielsweise auf den griechischen Wissenschaftler Theophrastus (ca. 300 v. Chr.), auf Dioscorides (etwa 100 n. Chr.) und Galen (etwa 170 n. Chr.) zurück (Chivian et. Al 2002).

Natürliche Herkunft pharmazeutischer Wirkstoffe

Die pharmazeutischen Wirkstoffe lassen sich nach ihrer Herkunft folgendermassen unterscheiden (Ling u.a. 2008, im Rückgriff auf Sneader 1995, vgl. Baumgärtner 2002):

1. Der Wirkstoff wird direkt aus einem Organismus gewonnen
2. Der Wirkstoff entsteht durch chemische/mikrobielle Umwandlung eines Stoffes, der aus einem Organismus gewonnen wird
3. Der Wirkstoff entsteht durch eine synthetische Herstellung nach direktem Vorbild eines Naturstoffes
- 4a Der Wirkstoff weist eine synthetische Struktur auf, die sich historisch von einem Naturstoff ableitet, der ursprünglich durch traditionelles Wissen genutzt wurde

- 4b Der Wirkstoff weist eine synthetische Struktur auf, die sich historisch von einem Naturstoff ableitet, ohne Verbindung zu traditionellem Wissen
5. Der Wirkstoff hat eine synthetische Struktur ohne natürliches Vorbild
6. Der Wirkstoff ist ein rekombinantes Protein, d.h. ein Eiweiß, das mit Hilfe von gentechnisch veränderten (Mikro-)Organismen hergestellt wurde.

Im Jahr 1993 liessen sich ungefähr 80% der 150 in den USA am häufigsten verschriebenen Medikamente den Kategorien 1 – 3 zuordnen (Baumgärtner 2002). Betrachtet man die Bedeutung genetischer Ressourcen für die 50 umsatzstärksten Medikamente weltweit, so ergibt sich folgendes Bild (nach Ling u.a. 2008):

Kategorie		Anzahl Medikamente	Umsatz 2005 in Mrd. US\$
		50	150,463
1 - 3	Der Wirkstoff wird direkt aus einem Organismus extrahiert, naturidentisch synthetisiert oder der extrahierte Stoff wird chemisch/mikrobiell umgewandelt	9	37,243
4a	Der Wirkstoff stammt historisch von einem Naturstoff ab, der durch traditionelles Wissen genutzt wurde	5	13,572
4b	Der Wirkstoff stammt historisch von einem Naturstoff ab ohne Verbindung zu traditionellen Wissen	9	28,443
5	Der Wirkstoff wird chemisch synthetisiert ohne ein Vorbild aus der Natur	18	45,797
6	Der Wirkstoff ist ein rekombinantes Protein	9	25,408

Medikamente aus der Pflanzenwelt

„Phytopharmaka sind gemäß Arzneimittelgesetz definiert als Stoffe aus 'Pflanzen, Pflanzenteilen und Pflanzenbestandteilen in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand'. Sie sind also Vielstoff-Gemische und unterscheiden sich damit grundsätzlich von allen Arzneimitteln, die Reinsubstanzen als Wirkstoff enthalten. Bei Phytopharmaka ist also das Substanz-Gemisch der eigentliche Wirkstoff, der bei der Phytotherapie zum Einsatz kommt“ (Ober 2007a:15).

Die ersten Arzneimittel des Menschen waren überwiegend Waldpflanzen. „Seit Jahrtausenden liefert der Wald Blüten, Früchte, Blätter, Borke, Holz und Wurzeln als Grundlage traditioneller und moderner Medizin. Dabei sind die Erfahrungen der Kräutersammler und Medizinmänner der Natur-

völker von der modernen Medizin noch lange nicht ausgewertet. Beispielsweise kennt die indische Medizin seit drei Jahrtausenden über 1000, oft in Wäldern wachsende Pflanzen. Daher trifft der dramatische Rückgang tropischer Regenwälder auch die Herstellung von Arzneimitteln, denn zahlreiche Grundsubstanzen stammen aus tropischen Wäldern.“ (Schutzgemeinschaft Deutscher Wald 2006:1)

In 1.400 Tropenpflanzen wurden bisher mögliche Wirkstoffe gegen Krebserkrankungen entdeckt. Zieht man in Betracht, dass diese erfolgreichen Medikamente gefunden wurden, obwohl erst 5.000 der geschätzten 240.000 Gefäßpflanzen vollständig wissenschaftlich auf ihre Eignung als Medikament untersucht wurden, so wird das ganze Ausmass wirtschaftlicher Ressourcen deutlich (WBGU 1999). Mit mehr als 120.000 beschriebenen Naturstoffen liegen Pflanzen als Quelle für neue Arzneimittel unangefochten an der Spitze der natürlichen Ressourcen, obwohl sich die Forschung Mitte des 20. Jahrhunderts verstärkt den Mikroorganismen sowie seit etwa 30 Jahren den marinen Wirkstoffen zuwandte. Und nach wie vor werden wichtige Entdeckungen bei den Pflanzen gemacht, wie 1987 die Einführung von Artemisinin gegen Malaria und kurz darauf Taxol® und Taxotère® als heute bereits unverzichtbare Therapeutika gegen Brustkrebs zeigen (Grabley / Pohnert 2007, Muffler 2007). Obwohl die gesamte Pharmazie zu einem Großteil auf Pflanzenwirkstoffe aufbaut, sind bisher nur von einem Bruchteil der erforschten Arten die medizinisch wirksamen Wirkstoffe bekannt. Alleine der Verkauf von Medikamenten auf Ginkgo-Basis erbringt 360 Millionen US\$ (Sukhdev 2008).

Heute sind etwa 50 Prozent aller weltweit zugelassenen Medikamente pflanzlichen Ursprungs. Medikamente, die ausschliesslich aus Heilpflanzen gewonnen wurden, haben im europäischen Markt ein jährliches Verkaufsvolumen von etwa fünf Milliarden Euro, davon allein 40 Prozent in Deutschland. Über 70 Prozent der Deutschen nehmen pflanzliche Arzneimittel ein, die aus Baldrian, Johanniskraut, Weissdorn, Ginkgo, Schlüsselblumen usw. gewonnen wurden. Auf über 10.000 Hektar werden derzeit in Deutschland Arznei- und Gewürzpflanzen angebaut (FNR 2005). Zusätzlich werden 40.000 t Pflanzen und Kräuter von 1.500 Pflanzenarten aus über 100 Ländern importiert. 50-70 Prozent davon werden wild gesammelt (Lange-Osten 1997).

Bekannte Beispiele für Pflanzenextrakte sind beispielsweise (Ober 2007a):

- ◆ Hippokrates verordnete 400 v. Chr. einen Aufguss aus der Rinde der Silberweide (*Salix purpurea*) gegen Gelenkentzündungen. Heute ist Aspirin das am häufigsten verwendete Schmerzmittel.
- ◆ Johanniskrautextrakt aus *Hypericum perforatum*: Verwendet werden die Extrakte des Krautes. Wirkstoffe konnten nicht eindeutig identifiziert werden, daher kommen standardisierte Extrakte zum Einsatz. In klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass im Vergleich zu chemisch- synthetischen Arzneimitteln bei leichten bis mittelschweren Depressionen eine gute Wirksamkeit gegeben ist.
- ◆ Silberkerzenextrakt aus *Cimicifuga racemosa*: Verwendet werden Extrakte des Rhizoms (auch Erdspross genannt). In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit bei Wechseljahresbeschwerden der Frau belegt. Wirksamkeit kann nicht auf einzelne Wirkstoffe zurückgeführt werden. Bietet Therapiemöglichkeiten zum einen bei eintretenden Beschwerden anstelle von Hormonpräparaten (Östrogenen) und zum anderen in Kombination mit Hormonpräparaten, wenn die Wirkung des Phytotherapeutikums alleine nicht ausreicht. Erlaubt so den Einsatz geringerer Mengen an Hormonpräparaten als ohne Phytotherapeutikum.

- ◆ Mutterkrautextrakt aus *Tanacetum parthenium*: Verwendet wird der Extrakt des Krautes. Als Prophylaxe bei Migräne; damit wichtiges Arzneimittel für dieses Indikationsgebiet, auf dem bisher nur symptomatisch behandelt werden kann. Wirkstoffe unbekannt.
- ◆ Die Wurzel der mexikanischen Yams-Pflanze lieferte den ersten Wirkstoff für die Antibabypille. (WBGU 1999)

Bekannte Beispiele von aus Heilpflanzen synthetisierten Wirkstoffen sind (Chivian et al. 2002, Baumgärtner 2002, Grabley / Pohnert 2007, BioFrankfurt 2008):

- ◆ Das bekannteste Beispiel unter diesen Medikamenten ist Aspirin®, das ursprünglich aus den Blättern von Weiden (*Salix purpurea*) hergestellt wurde, heute jedoch durch Synthese kostengünstiger herzustellen ist und im gewaltigen Maßstab von 50.000 Tonnen pro Jahr hergestellt wird. Die Salicylsäure als Leitstruktur ist seit über 100 Jahren ein erfolgreiches Arzneimittel, für das selbst in jüngster Zeit noch weitere Indikationsgebiete identifiziert werden konnten.
- ◆ Ebenfalls ein 'Klassiker' ist die Synthetisierung von Chinin aus der Rinde des Chinarindenbaumes (*Cinchona pubescens*) 1820 durch Caventon und Pelletier. Der Wirkstoff wurde schon lange vorher von indigen Urvölkern in der Amazonasregion zur Malariabekämpfung genutzt, Einführung in Europa Anfang des 16. Jahrhunderts.
- ◆ Artemisinin – seit 2000 Jahren in der traditionellen chinesischen Medizin gebräuchlich. Sekundärer Pflanzenstoff der in den Blättern und Blüten des Einjährigen Beifußes (*Artemisia annua*) vorkommt. Weiteres, heute gebräuchlichstes Mittel gegen multiresistente Stämme von Malaria.
- ◆ Morphinium – wurde 1816 von Sertuner aus dem Schlafmohn *Papaver somniferum* isoliert und wird schon seit 4000 Jahren als Schmerzmittel verwendet. Inzwischen gibt es eine ganze Reihe synthetischer Opiate.
- ◆ Curare, ein indianisches Pfeilgift, das aus dem Hautgift des Pfeilgiftfrosches (Goldener Blattsteiger, *Phyllobates terribilis*) gewonnen wird, wird bei der Behandlung von Muskelkrämpfen eingesetzt.
- ◆ Die schon erwähnten Wirkstoffe Taxol® und Taxotère® sind Verbindungen aus der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*), die als Arzneistoff zur Inhibierung von Tumorwachstum erfolgreich eingesetzt werden. Sie haben ein Umsatzvolumen von mehr als einer Milliarde Dollar im Jahr.
- ◆ Vor 60 Jahren wurde im Madagaskar-Immergrün ein Wirkstoff gegen Leukämie entdeckt, der seitdem die Überlebensrate erkrankter Kinder von 10% auf 95% erhöhte.

Wirkstoffe aus Mikroorganismen und Pilzen etc.

Der erste therapeutisch genutzte und bislang auch profitabelste Wirkstoff aus einem Mikroorganismus war das Aspirin, das von F. Hoffmann bereits 1897 synthetisiert wurde und ein Jahr später auf den Markt gebracht wurde: Allein von Aspirin® werden 50.000 Tonnen pro Jahr hergestellt. Aber obwohl der Stoff seit mehr als einhundert Jahren angewandt wird, ist sein Wirkmechanismus bis heute noch nicht vollständig erforscht. Auch zur Bekämpfung von Pilzinfektionen und als Krebstherapeutika haben Wirkstoffe aus Mikroorganismen schnell große wissenschaftliche und wirtschaftliche Bedeutung. „Insbesondere Actinomyceten und Pilze haben sich, im Labor in Kultur genommen, als Meister in der Synthese von hochaktiven, strukturell zum Teil äußerst komplexen Wirkstoffen erwiesen, von denen es insgesamt mehr als 25.000 gibt.“ (Grabley / Pohnert 2007).

Insbesondere die Welt der Pilze ist aus medizinischer Sicht äusserst vielversprechend. Derzeit sind nur etwa 70.000 – 100.000 Pilzarten identifiziert und klassifiziert, die Schätzungen gehen jedoch von einer Gesamtzahl von 1,5 – 10 Millionen Arten aus. Die meisten davon sind als Schimmelpilze mikroskopisch klein und nur wenige bilden einen Fruchtkörper aus wie die bekannten Speisepilze. Damit stellen die Pilze eines der grössten unerschlossenen Reservoirs an Naturstoffen dar, denn Pilze haben einen extrem vielfältigen Sekundärstoffwechsel. Sekundärstoffe sind Stoffe, die von einer Zelle produziert werden, ohne dass sie direkt vom Organismus selbst benötigt werden. Dafür sind sie aber ein lebenswichtiger Bestandteil des umgebenden Ökosystems, von dem der Organismus wiederum abhängt. Sekundärmetabolite / -stoffe sind z.B. Blütenfarbstoffe, Verteidigungssubstanzen, oder sie erschliessen Nahrungsquellen für andere Organismen. Neben diesem Reichtum an Wirkstoffen haben Pilze noch weitere Vorteile: Sie wachsen auf organischen Stoffen und können relative problemlos in Bioreaktoren kultiviert werden, um verschiedene Stoffe herzustellen. Sie werden beispielsweise zur biotechnischen Produktion von Bulk- und Feinchemikalien, Enzymen, Lebens- und Futtermittelzusätzen, Pharmawirkstoffen und Agrochemikalien sowie Hilfsstoffen für verarbeitende Industrien etc. genutzt (Thines / Weber 2007).

Auch Bakterien sind eine wertvolle Quelle für Wirkstoffe aus der Natur. Myxobakterien z.B. sind Bakterien, die eine Art von Fruchtkörper ausbilden können, der an einen Pilz erinnert. Mit über 500 einzigartigen neuen Sekundärstoffen sind die Myxobakterien in den letzten 20 bis 25 Jahren zu den Actinomyceten in die Spitzengruppe der bakteriellen Naturstoff-Produzenten aufgerückt (Gerth et al. 2007).

Ein anderes Beispiel ist die Geschichte von *Thermus aquaticus*, einem thermophilen Bakterium, das 1966 in einer der vielen heißen Quellen des Yellowstone-Parks entdeckt wurde. 1980 machte Th. aquaticus Schlagzeilen, als die US-amerikanische Firma Cetus eine neue molekularbiologische Nachweismethode von genetischem Material, die sog. Polymerasekettenreaktion (PCR), entwickelte. Die Hitzestabilität dieses Bakteriums und seiner Enzyme (Taq-Polymerase) prädestinieren es für den Einsatz bei den unter höheren Temperaturen ablaufenden Polymerisierungszyklen der PCR. Zur Zeit hält die Firma Hoffmann La Roche die Patente und verdient an der PCR pro Jahr in der Größenordnung von mehreren Mio.US-\$ (WBGU 1999, S.80).

Medikamente aus der Tierwelt

Neben pflanzlichen und mikrobiellen Wirkstoffen wird inzwischen auch der Tierwelt vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt. In der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) finden etwa 750 verschiedene Tierarten Verwendung, wobei bei einigen selten gewordenen Tierarten inzwischen die Bejagung für medizinische Zwecke neben anderen Faktoren zur Reduzierung der Bestände beiträgt (WWF 2008).

Aber auch in der westlichen Welt geraten tierische Wirkstoffe in den Fokus. Eines der ersten Beispiele ist Dalys Untersuchung aus den 60er Jahren zu Baumsteigerfröschen in Ecuador, zu denen auch die bekannten Pfeilgiftfrösche gehören. Diese Arbeit erbrachte eine Reihe von alkalischen Giften, die auf verschiedene Rezeptoren in den Membranen von Muskeln und Zellen wirken. Einer dieser Wirkstoffe beeinflusst Nikotinsäure-Rezeptoren, die für die Schmerzübertragung wichtig sind; daraus hat Abbott Laboratories den synthetischen Wirkstoff ABT 594 entwickelt, der sich in Phase II der klinischen Tests befindet. Der Wirkstoff zeigt die 30 – 100fache Wirkung von Morphinium (Chivian et al. 2002).

Ein weiteres bekanntes Beispiele für ein Medikament aus der Tierwelt entstammt der US-amerikanischen Politik: Nach dem Attentat auf Präsident Reagan konnte er unter anderem durch ein

den Blutdruck stabilisierendes Medikament gerettet werden, das von einer Buschviper aus dem Amazonasgebiet stammt (Gore 2007).

Der lange Weg vom Wirkstoff zum Medikament

Der Wert der weltweiten „Hot Spots“ der Biodiversität allein für die Medikamentenentwicklung wird auf über 7.500 Euro pro Hektar geschätzt (OECD 2005)

Aber es ist ein langer Weg von der Entdeckung des Wirkstoffs bis zum kommerziell nutzbaren Medikament. Wenn ein neuer Wirkstoff (‘New Chemical Entity NCE’) entdeckt ist, startet die präklinische Phase. Der Wirkstoff wird anhand einer genau definierten Batterie von Zell-Linien getestet (screening). Sind die Resultate viel versprechend, dann werden Wirksamkeit und toxische Nebeneffekte analysiert. Die vorklinische Phase dauert mehrere Jahre. Für die nächsten Schritte wird üblicherweise ein industrieller Partner benötigt, der die Finanzierung übernimmt und im Gegenzug das Ergebnis für sich lizenzieren lässt. Das zuständige Gesundheitsministerium muss informiert werden und dann beginnen mehrere Jahre klinischer Tests an Freiwilligen – insgesamt in 4 Phasen. Sind diese erfolgreich abgeschlossen, dann kann eine Anwendung eines Wirkstoffs angekündigt werden und wird durch das zuständige Ministerium geprüft, bevor es auf den Markt gebracht wird. Dies geht einher mit einer post-klinischen Begleitforschung in den ersten Jahren, um unvorhergesehene Nebeneffekte möglichst schnell entdecken zu können (Harbor Branch Media Lab 2006).

In der Pharmaindustrie (und nicht nur da) bemisst sich der Wert eines Produkts nach dem Wert der Ressource, dem Mehrwert, der durch die Verarbeitung entsteht und einer Nachfrage-Komponente. Für die Bewertung einer natürlichen Ressource bedeutet das konkret (in Anlehnung an Mathur et al. 2004):

- Gegenwärtiger Nutzen: Findet diese natürliche Ressource auch in anderen Nutzungen Verwendung, gibt es Konkurrenzen oder einen limitierten Zugang?
- Wirkung auf den Rohstoff selbst: Wird der natürliche Rohstoff durch die Nutzung verändert bzw. In welchem Ausmass wird er verbraucht? Welche Auswirkungen hat dies auf die zukünftige Nutzbarkeit?
- Ressourcenschutz: Stammt der natürliche Rohstoff aus einem geschützten Ökosystem und welche Auflagen und Zusatzkosten sind damit verbunden?
- Einzigartigkeit: Kann dieser natürliche Rohstoff an anderen Orten, in anderen Ländern, unter anderer Rechtssprechung gefunden und genutzt werden?
- Exklusivität: Kann der Zugang zu diesem natürlichen Rohstoff für ein Unternehmen exklusiv erfolgen?

Und im Hinblick auf den Mehrwert durch die Verarbeitung des natürlichen Rohstoffs müssen die Kosten folgender Arbeitsschritte ergänzt werden:

- Sammlung: wer sammelt den Rohstoff zu welchen Kosten?
- Reinigung: wer ist zuständig für die Aufbereitung und zu welchen Kosten (im Falle von Arzneirohstoffen handelt es sich dabei um die chemische Extrahierung, das Isolieren von DNA und RNA, etc.)
- Einarbeitung in die Genbank und Vorbereitung des Screenings.
- Entwicklung notwendiger neuer Technologien, beispielsweise zur Kultivierung der Zellen
- Kosten für das Screening des Samples.

- Schutz des geistigen Eigentums, z.B, Kosten für die Patentanmeldung und den laufenden Patentschutz.
- Kosten, die für das notwendige und gesetzlich vorgeschriebene Reporting anfallen.
- Kosten für die Testphase einschliesslich der Überprüfung im Hinblick auf die verschiedenen gesetzlichen Anforderungen.
- Produktionskosten
- Kosten für Distribution und Marketing des Produkts

Trotzdem sind die Entdeckungen aus der Natur wirtschaftlich lohnend. Die Entwicklungskosten von synthetischen Medikamente bis zur Zulassungsreife eines synthetischen Medikaments liegen bei etwa 24 bis 100 Millionen US\$. Hier kann es deutlich kosteneffizienter sein, wenn man aktive Wirkstoffe in der Natur entdeckt (Schöffski 2002).

Die Entwicklung eines neuen Arzneimittels verläuft jedoch nicht immer so geradlinig. Bereits 1958 wurde in Extrakten des in China heimischen Baumes *Camptotheca acuminata* eine Aktivität in Antitumor-Tests nachgewiesen. Die Extrakte wurden schon zuvor im Rahmen der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) eingesetzt. 1969 erfolgte die Analyse der Grundstruktur, klinische Studien Anfang der 70er Jahre waren jedoch so enttäuschend, dass die Entwicklung zum Arzneimittel eingestellt wurde. Erst 1985 wurde der einzigartige Wirkmechanismus des Camptothecins aufgeklärt (Hemmung der Topoisomerase I). Diese Entwicklung machte einen gezielten Einsatz von Camptothecin als Mittel gegen Tumore möglich und es wurde eine Partialsynthese des Wirkstoffes durchgeführt. Heute werden die hochaktiven Camptothecin-Derivate in der Tumorthherapie gegen verschiedene Tumore eingesetzt (Ober 2007b).

Umsätze mit Naturheilmitteln in Deutschland

In Deutschland ist immerhin jede fünfte wild wachsende Blütenpflanze medizinisch nutzbar, darunter häufig eingesetzte Arten wie Johanniskraut, Baldrian, Schlüsselblume und Weißdorn (BioFrankfurt 2008). Phytopharmaka sind in der Bevölkerung beliebt, denn sie repräsentieren den gegenwärtigen Wellness-Trend einer Hinwendung zur Natur und zu einer bewussten und gesunden Lebensführung. Dank ihres natürlichen Ursprungs erfreuen sich Phytopharmaka einer hohen Akzeptanz in der Bevölkerung. Die Bereitschaft zur regelmässigen Einnahme ist daher sehr hoch, ein wichtiger Faktor für den Erfolg einer Therapie. Besonders im Zuge der Selbstmedikation mit rezeptfreien Schmerzmitteln erhalten pflanzliche Arzneimittel ihre wirtschaftliche Bedeutung: 2007 wurden in deutschen Apotheken Phytopharmaka für 1,29 Mrd. Euro (Endverbraucherpreis) verkauft, das ist knapp ein Viertel aller verkauften Medikamente (Ober 2007a, BAH 2008). Dazu kommen noch Umsätze in Drogerien, Reformhäusern oder Supermärkten.

Allerdings waren es im Jahr 2003 noch 1,75 Milliarden Euro, die allein in Apotheken mit dem Verkauf von Pflanzenpräparaten umgesetzt wurden. Jedoch ist die Entwicklung immer noch ein grosser Vertrauensbeweis der deutschen KonsumentInnen in die Naturheilkunde, denn im Gefolge der Gesundheitsreform 2004 tragen die Patienten die Kosten dafür mittlerweile meist selbst – von den ca. 2.500 zugelassenen pflanzlichen Heilmitteln werden gerade einmal 4 pflanzliche Wirkstoffe für eine definierte Therapieformen von den Krankenkassen übernommen. Dabei hat Deutschland eine lange Tradition der Pflanzenheilkunde, denn pflanzliche Präparate waren bis vor etwa 200 Jahren die einzigen verfügbaren Medikamente. Und was Paracelsus im 16 Jahrhundert mit Destillaten von Pflanzenauszügen in reinem Alkohol begann, das führen heute die Phytopharmaka-Unternehmen mit hochmodernen Methoden fort, wenn sie Extrakte, Tinkturen und ätherische Öle herstellen. Erst

in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts übernahm die chemische Medizin die Vorherrschaft auf dem Markt und definierte auch die Standards für die Wirksamkeit von Medikamenten durch randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien (Simon 2008).

Insgesamt ergibt sich für das Jahr 2007 folgendes Bild:

Phytopharmaka und homöopathische Heilmittel	Umsatz in Mio. Euro	Veränderung gegenüber Vorjahr in %	Anteil in %
verordnete rezeptfreie pflanzliche Arzneimittel	253	- 3,4	4,5
verordnete rezeptfreie homöopathische Arzneimittel	109	+ 3,7	1,9
Selbstmedikation mit pflanzlichen Arzneimitteln	1.035	- 2,6	18,4
Selbstmedikation mit homöopathischen Arzneimitteln	287	+ 6,4	5,1
Summe rezeptfreie pflanzl. u. homöop. Arzneimittel	1.685	- 0,9	30,0
andere rezeptfreie Arzneimittel	3.931	± 0	70,0
Gesamt	5.616	- 0,2	100

(Der Markt der rezeptfreien pflanzlichen und homöopathischen Arzneimittel in Apotheken zu Endverbraucherpreisen 2007, Quelle: IMS Health, zit. n. BAH 2008)

Bevölkerungsbefragungen des Allensbacher Instituts für Demoskopie (vgl. Piel 2008 sowie Institut für Demoskopie Allensbach 2007, genaue Quelle jeweils in Klammern) ergaben, dass 67% der Bevölkerung schon Naturheilmittel genommen haben, wobei dieser Trend seit 2002 wieder zurückgeht (Allensbacher Archiv, IfD-Umfragen, zuletzt 10.004, Mai 2007). Etwa zwei Drittel der Bevölkerung steht der Selbstmedikation bei kleineren Erkrankungen positiv gegenüber (Trend langfristig zunehmend), wobei die wichtigsten Medikamente Schmerzmittel und Mittel gegen Erkältungen sind (Allensbacher Markt- und Werbeträgeranalyse AWA 2006). 82% der Befragten schätzen die Gefahr von Nebenwirkungen bei Naturheilmitteln gering ein und nur 1% der Befragten als gross (Allensbacher Archiv, IfD-Umfrage 7016, 2002). Die Umsätze bei Arzneimitteln im Bereich der Selbstmedikation sind aktuell allerdings etwas rückläufig:

	Umsatz in Mio. Euro	Veränderung gegenüber Vorjahr in %
Husten- und Erkältungsmittel	326	+ 3,6
Herz und Kreislauf	262	- 5,6
Magen und Verdauung	129	- 4,1
Beruhigung und Schlaf	96	- 4,5

Schmerzmittel/Muskel- und Gelenkschmerzen	51	- 1,1
Tonika/Geriatrika	13	- 13,4
alle anderen	169	- 9,6
Gesamt	1.046	- 2,6

(Die umsatzstärksten Indikationsbereiche der Selbstmedikation mit pflanzlichen Arzneimitteln (ohne Homöopathika) in Apotheken zu Endverbraucherpreisen 2007, Quelle: IMS Health, zit. n. BAH 2008)

Wertschöpfung in der pharmazeutischen Industrie in Deutschland

Noch bis in die 70er Jahre hinein hatte Deutschland eine weltweit führende Rolle in der Naturstoff-Forschung inne, vergleicht man die Zahl und Qualität von wissenschaftlichen Publikationen. Inzwischen wurden sie von der USA und Japan aus der Spitzenposition verdrängt. Doch aufgrund der wachsenden Märkte von Pharmazie, Landwirtschaft und Nahrungsmittelerzeugung sowie in der Gesundheitsvorsorge weist dieser Wirtschaftssektor weiterhin grosse Potentiale auf (Pühler / Grabley 2007).

Deutschland gehört zu den Welthandelszentren für Medizinal- und Aromapflanzen und liegt bei den Einfuhren von Rohmaterial weltweit auf Platz 4. Andere wichtige Importländer sind Japan, USA, China und Südkorea. Auch beim Export liegt Deutschland zusammen mit den USA, China und Indien an der Spitze. Nur ein verschwindender Bruchteil der aus Deutschland exportierten Heilpflanzenware wird tatsächlich auch hier produziert. Der Grossteil wird durch deutsche Zwischenhändler importiert und wieder in andere Länder ausgeführt (WWF 2008). Dabei wird die Ware in Deutschland oft weiterverarbeitet und dann als veredeltes Produkt, wie zum Beispiel Essenzen oder Medikamente, exportiert. Um diese ertragreichen Geschäfte einheimischer –meist mittelständischer - Unternehmen und die Versorgung mit Heilpflanzen sicherzustellen muss auch eine Verantwortung für den nachhaltigen Umgang mit der kostbaren Ware übernommen werden.(Fischer, Kathe 2007).

In Europa werden mindestens 2.000 Heil- und Aromapflanzen kommerziell genutzt, wobei immerhin 1.200 – 1.300 auch in Europa wachsen. Davon werden etwa 90% aus Wildsammlungen gewonnen und selbst in Deutschland entstammen 50-70% des Pflanzenmaterials aus Wildsammlungen (TRAFFIC 1998).

Die starke Rolle Deutschlands zeigt sich bei den erzielten Preisen auf dem Weltmarkt. Heilpflanzenexporte aus China kosten 1,80 - 1,90 US-Dollar pro Kilogramm, deutsche Exporteure erzielt dagegen mit 4,60 US-Dollar pro Kilogramm einen mehr als doppelt so hohen Preis. Umgekehrt ist es bei den Importen: Deutschland kauft jährlich etwa 45.000 Tonnen Medizinalpflanzen-Rohware zu einem Durchschnittspreis von 2,30 - 2,40 US-Dollar pro Kilogramm. China (mit Hongkong) ist bei den Importen auf Platz eins und zahlt immerhin 4,10 – 4,40 US-Dollar pro Kilogramm Importware. Neben diesen beiden Ländern gehören zu den fünf Hauptimportländern für Heilpflanzen (Melisch 2007, WWF 2008): Japan, USA und Südkorea. Einige Einzelbeispiele: Wild gesammelte Arnika-pflanzen bringen dem Sammler 1-1,5 US\$/Kg und erzielen einen Preis von 40-50 US\$/kg im Grosshandel. Gesammelter Thymian (ganze Pflanzen) wurde Mitte der 90er Jahre in Spanien mit 0,4-0,9 US\$/kg bezahlt, der Preis für getrocknete Blätter betrug 3-3,5 US\$/kg und der Preis des Destillats (Öl-Essenz, etwa 0.5% des Trockengewichts) bis zu 240 US\$/kg. Noch grösser ist der Unterschied bei Uncaria (Cat's Claw), für die der Sammler in Peru 0,3-0,65 US\$ pro kg Trockenge-

wicht erhält, das unverarbeitet auf dem US-amerikanischen Markt für 11 US\$/kg gehandelt wird (Laird et al. 2003 nach verschiedenen Quellen).

Die Bedeutung der Naturheilmittel weltweit

Legt man die Daten von ten Kate / Laird (1999) zugrunde, so umfasst der Markt für Produkte aus genetischen Ressourcen in allen Branchen weltweit etwa 500 – 800 Mrd US\$ und ist damit vergleichbar mit dem Computer / IT- Markt (800 Mrd US\$) und der Petrochemie (500 Mrd US\$). Dies beinhaltet Pharmazeutika (75 – 150 Mrd US\$), pflanzliche Medizin (20 – 40 Mrd US\$), landwirtschaftliche Produkte (300 – 400 Mrd US\$), Saatgutverkäufe (30 Mrd US\$), Zierpflanzen (16 – 19 Mrd US\$), Pflanzenschutzmittel (0,6 – 3 Mrd US\$), biotechnologische Produkte (60 – 120 Mrd US\$) und kosmetische Produkte (2,8 Mrd US\$)

Jede fünfte Farn- oder Blütenpflanzenart der Welt ist eine Heilpflanze. Das entspricht mehr als 80.000 der lebenden Pflanzenarten, von denen heute vermutlich bereits mehr als 15.000 Arten in unterschiedlichem Grad in ihrem Bestand gefährdet oder vom Aussterben bedroht sind. Die Erhaltung der biologischen Vielfalt (Biodiversität) ist eine zentrale Herausforderung für die Weltgemeinschaft (BioFrankfurt 2008).

Weltweit werden etwa 70.000 Pflanzenarten für medizinische Zwecke verwendet (Balmford et al. 2008). In den 90er Jahren hatte der weltweite Handel von durchschnittlich 400.000 t/Jahr einen Wert von etwa 1,224 Mio US\$ (Lange 2004), inzwischen ist die Menge der gehandelten Medizinal- und Aromapflanzen auf 450.000 Tonnen angestiegen (Fischer Kathe 2007), wobei die Selbstdeklaration der Länder bei der FAO nur eine Gesamtmenge von 121.000 Tonnen Trockengewicht ergibt. Der Gesamtwert wird auf 60- 80 Mrd US\$ geschätzt (Balmford et al. 2008 nach verschiedenen Quellen). Für Nepal z. B. stellen diese Pflanzen das zweitwichtigste Exportgut dar (Fischer, Kathe 2007: 12).

In China werden fast 5.000 verschiedene Pflanzen für medizinische Zwecke genutzt und auch andere asiatische Länder verwenden eine breite Palette:

Land	Pflanzenarten	Medizinisch genutzte Pflanzen	Medizinisch genutzt in % aller Arten
China	26.092	4.941	18,9
Indien	15.000	3.000	20,0
Indonesien	22.500	1.000	4,4
Malaysia	15.500	1.200	7,7
Nepal	6.973	700	10,0
Pakistan	4.950	300	6,1
Philippinen	8.931	850	9,5
Sri Lanka	3.314	550	16,6

Thailand	11.625	1.800	15,5
USA	21.641	2.564	11,8
Viet Nam	10.500	1.800	17,1
Durchschnitt	13.366	1.700	12,5
Weltweit (gesamt)	422.000	52.885	

(Quellen: Duke / Ayensu 1985; Govaerts 2001; Groombridge / Jenkins 1994, 2002; Jain / DeFilippis 1991; Moerman 1996; Padua et al. 1999, Zusammenstellung von Schippmann et al. 2002)

Handelsströme und Marktvolumen im internationalen Handel

In Europa sind neben Deutschland Bulgarien und Albanien die grössten Produzenten von Rohware, wobei der grösste Teil aus Wildsammlungen kommt. In Polen und Ungarn nimmt dagegen der Anbau von Heilpflanzen zu (WWF 2008). Weltweit haben folgende 10 Länder die führende Position im Im- und Export inne:

Import						Export					
1991 - 1998	Menge (t)	Marktwert (1.000 US\$)	1991 - 2003	Menge (t)	Marktwert (1.000 US\$)	1991 - 1998	Menge (t)	Marktwert (1.000 US\$)	1991 - 2003	Menge (t)	Marktwert (1.000 US\$)
Hongkong	73.650	314.000	Hongkong	59.950	263.484	China	139.750	298.650	China	150.600	266.039
Japan	56.750	146.650	USA	51.200	139.379	Indien	36.750	57.400	Hong Kong	55.000	201.021
USA	56.000	133.350	Japan	46.450	131.032	Deutschland	15.050	72.400	Indien	40.400	61.666
Deutschland	45.850	113.900	Deutschland	44.750	104.457	USA	11.950	114.450	Mexiko	37.600	14.258
Südkorea	31.400	52.550	Südkorea	33.500	49.889	Chile	11.850	29.100	Deutschland	15.100	68.243
Frankreich	20.800	50.400	Frankreich	21.800	51.975	Ägypten	11.350	13.700	USA	13.050	104.572
China	12.400	41.750	China	15.550	41.603	Singapur	11.250	59.850	Ägypten	11.800	13.476
Italien	11.450	42.250	Italien	11.950	43.007	Mexiko	10.600	10.050	Bulgarien	10.300	14.356
Pakistan	11.350	11.850	Pakistan	10.650	9.814	Bulgarien	10.150	14.850	Chile	9.850	26.352

			stan								
Spanien	8.600	27.450	Spanien	9.850	27.648	Pakistan	8.100	5.300	Marokko	8.500	13.685
UK	7.600	25.550	UK	7.950	29.551	Albanien	7.350	14.050	Albanien	8.050	11.693
Singapur	6.550	55.500	Malaysia	7.050	38.685	Marokko	7.250	13.200	Singapur	7.950	52.620
Gesamt	342.550	1.015.200	Gesamt	320.550	930.524	Gesamt	281.550	643.200	Gesamt	368.100	847.981

Weltmarktführer beim Im- und Export von Medizin- und Aromapflanzen, Quelle: UNCTAD COMTRADE database, United Nations Statistics Division, New York, pharmaceutical plants (SITC.3: 292.4 = HS 1211), zit.n. Schippmann et al. 2002 (1991 – 1998) und Lange 2006 (1991 – 2003).

Nutzung, Übernutzung und 'Bio-Piraterie'

Weltweit werden ca. 50.000 - 70.000 Pflanzenarten medizinisch genutzt und etwa 3.000 Arten gehandelt. Nur etwa 900 Arten werden kultiviert, der überwiegende Teil dieser Pflanzen wird jedoch aus Wildsammlung gewonnen. Das Bundesamt für Naturschutz BfN schätzt aufgrund von Angaben des IUCN, dass als Ergebnis von nicht nachhaltigen Sammelpraktiken bis zu 15.000 Heil- und Aromapflanzen bedroht sind. (Medicinal Plant Specialist Group 2007, vgl.

http://www.bfn.de/0302_pflanzen.html). Noch heute sind in Afrika knapp 80% der Bevölkerung in ihrer medizinischen Versorgung auf Naturheilmittel angewiesen. Ihr Wissen um die Wirkungen der Heilpflanzen ist für sie überlebensnotwendig und schon das Verschwinden einzelner Arten kann zu einer ernsthaften Bedrohung der Gesundheitsversorgung werden (BioFrankfurt 2008)

Wie der WWF (2008) beschreibt, ist der internationale Handel mit Heilpflanzen „schwer zu erfassen und kaum zu kontrollieren. Die meisten Export- und Importfirmen schweigen sich über die importierten Mengen und Herkunftsländer bzw. -regionen ihrer Ware aus, da diese Information der Konkurrenz einen Vorteil verschaffen könnte. Nach der Harmonisierung der internationalen Zollcodes ist es zudem nicht mehr möglich, anhand dieser Verschlüsselungen Rückschlüsse auf die Art des Heilpflanzenimports zu ziehen, denn mit Ausnahme weniger Arten (wie etwa Thymian) werden sie alle als "pharmaceutical plants" zusammengefasst. Auch wenn diese Praxis der Erleichterung der Zollformalitäten dient, so hat sie doch dazu beigetragen, dass sehr viele Pflanzenmaterialien (außer Holz, Zierpflanzen und einige definierte Arten oder Gattungen) ohne weitere Spezifikationen eingeführt werden können. Diese fehlende Transparenz des Medizinalpflanzenhandels erschwert jeden Versuch einer effektiveren Handelskontrolle.“

Aber auch in Europa sind Medizinalpflanzen bedroht. Von den 1.300 in Europa wild vorkommenden Arten werden etwa 80% direkt der Natur entnommen. Die meisten kommen aus (Süd-)Osteuropa, wo die Bestände deutlich zurückgingen (Krautstein 2000). Eine ganze Reihe wichtiger Arzneistoffe werden auch bei uns direkt aus Pflanzen gewonnen: Crataegus zur Herzstärkung aus dem Weißdorn, Scopolamin gegen Reisekrankheit aus der Tollkirsche, Aescin gegen Venenkrankheiten aus der Roßkastanie oder Digitoxin aus dem Fingerhut (Jentsch, Cramer 1988). Dass es sich lohnt, die Artenvielfalt naturverträglich zu nutzen, zeigt beispielsweise die Weleda AG, ein Herstel-

ler von pflanzlichen Arznei- und Körperpflegemitteln. Sie beschäftigt allein in Deutschland 620 Mitarbeiter (weltweit 1.500) und konnte den Umsatz 2004 um acht Prozent auf 100 Millionen Euro (weltweit 160,8 Mio) steigern (Weleda 2005a). Weleda arbeitet mit dem WWF im Bereich Medizin und Artenschutz und mit der Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ) bei der nachhaltigen Wildernte von gefährdeten Pflanzen zusammen. Viele pflanzliche Rohstoffe stammen aus regionalem ökologischem Anbau, beispielsweise Wildrosenblätter aus dem Taubertal (Welda 2005b).

Doch wer macht das Geschäft mit der Vielfalt der Natur? „Auf den ersten Blick erscheint alles recht einfach: Die Entwicklungsländer haben die biologische Vielfalt und die genetischen Ressourcen, die Industrieländer die Kapazitäten zu Forschung und Vermarktung. Der Vorwurf an die Reichen ist, dass sie sich bei den Armen bedienen, ohne ihre Rechte zu beachten und sie an den Gewinnen zu beteiligen. Biopiraterie ist hierfür das Schlagwort.“ (Ling et al. 2008) Bis zur Jahrhundertwende wurden etwa 5.000 der geschätzten 240.000 Gefäßpflanzen vollständig wissenschaftlich auf ihre Eignung als Medikament untersucht, allerdings mit rasch steigender Tendenz. Da mit der Entdeckung neuer Wirkstoffe grosse kommerzielle Erwartungen verbunden sind, wird das Potential im Rahmen des Bioprospectings gezielt erschlossen (Mateo et al. 2000).

Für die grossen Pharmaunternehmen liefert das traditionelle Wissen indigener Völker oft wichtige Hinweise auf neue Wirkstoffe. Die genetischen Ressourcen der Pflanzen bilden die Grundlage für den finanziellen Umsatz mit Heilpflanzen. Ihr Wert steckt aber auch in ihrer kulturellen Bedeutung und im traditionellen Wissen um ihre Wirkungen, die unabdingbar für die Aufrechterhaltung der Weltgesundheit sind. Dazu kommen noch die bisher unentdeckten Potentiale für die Medizin und die besondere Funktion jeder Pflanze in ihrem Ökosystem (BioFrankfurt 2008). Dazu einige Beispiele: Das traditionelle Wissen der im südlichen Afrika lebenden San um die Wirkung der Hoodia-Pflanze bescherte uns ein neues Diätmittel. Von den Zulus stammt das Wissen um die Wirkung der Kapland-Pelargonie gegen Husten und Bronchitis und der Bocoa-Baum liefert ein gesuchtes Hautpflegemittel (Frein, Richter 2008: 43).

Die Teufelskralle *Harpagophytum procumbens* kommt vor allem in Namibia, Botswana und Südafrika vor. Ihre Wurzeln liefern eine Wirkstoff gegen rheumatische Schmerzen, der Verbrauch stieg von 20 Tonnen Anfang der 90er Jahre auf mehr als 600 Tonnen 1999. Die natürlichen Bestände sind inzwischen zumindest regional bedroht. Da die SammlerInnen der wildlebenden Pflanzen nur wenig Erlösen, sammeln sie zuviel. Allein Namibia exportierte 2002 mehr als 1.000 Tonnen Rohstoff, was dem Land etwa 5 Mio US\$ einbrachte. Wichtigster Markt ist Deutschland, hier ist die Teufelskralle das dritthäufigste Naturheilmittel überhaupt. Die 'Erfinder' des Medikaments, die San (Buschmänner) haben allerdings kaum etwas davon, sie bekommen nur 3-4 Namibia-Dollar pro Kilogramm Trockenmasse, den grössten Teil verdienen die Zwischenhändler. Durch die Übernutzung durch Sammler (und den steigenden Viehbestand der Farmer) werden vermehrt Anstrengungen unternommen, die Pflanze zu kultivieren. Die Verlierer wären jedoch wiederum die San, die dafür weder das Land noch die Technologie besitzen und die sonst kaum Einkommensquellen haben. Einen Ausweg zeigt die Vereinbarung zum Vorteilsausgleich, die der südafrikanische Rat der San mit dem halbstaatlichen südafrikanischen Forschungsinstitut 'Council for Scientific and Industrial Research CSIR' geschlossen hat. Es geht dabei um eine andere 'Entdeckung' der San, die Hoodia-Pflanze, die sie nutzen, um auf der Jagd ihren Durst zu stillen und das Hungergefühl zu bekämpfen. Als Appetitzügler lässt sich damit in den Industrieländern viel Geld verdienen und so bestimmten die Wissenschaftler des CSIR den Wirkstoff, meldeten ihn zum Patent an und verkauften Nutzungsrechte und Produktionslizenzen. Durch den engagierten Einsatz von NGOs wurde dann der Vertrag ausgehandelt, der das traditionelle Wissen der San als Grundlage für die Nutzung der Hoodia-Pflanze anerkennt und einen entsprechenden finanziellen Ausgleich von 6% der zu erwartenden Lizenzgebühren vorsieht. Es ist international eines der ersten Abkommen dieser Art. Und

geht es nach der Konvention über die Biologische Vielfalt, dann müssen für derartige Forschungen und Patentierungsbemühungen für traditionell genutzte Naturschätze schon frühzeitig eine sogenannte 'vorherige informierte Zustimmung' (prior informed consent PIC) eingeholt werden. (EED, WIMSA 2004). Im Jahr 2007 ging die Erntemenge der Teufelskralle bei den SAN- Gemeinschaften auf 400 Tonnen Trockenmasse zurück und erbrachte einen Umsatz von 400.000 N\$ (ca. 40.000 US\$), wobei etwa 1.000 Sammler registriert sind (ICUC-News No. 77 vom 21. Oktober 2008. zit. n. allAfrica.com, <http://allafrica.com/stories/200809100678.html>).

Der Benefit für das Ursprungsland kann in geldwerte und nicht monetäre Leistungen aufgeteilt werden (vgl. Mathur et al. 2004 im Rückgriff auf das Biodiversity Action Network). Geldwerte Leistungen sind beispielsweise Gebühren für bestimmte Suchzeiträume oder eine bestimmte Menge von Grundstoffen, Lizenzgebühren, die prozentuale Beteiligung an Umsätzen bzw. Verkäufen, ein vereinbarter Prozentsatz vom Forschungsbudget, Verpflichtungen zur Lieferung des fertigen Produkts, die Entwicklung alternativer Einkommensmöglichkeiten oder eine Prämie für die Erreichung vereinbarter Milestones. Nicht- monetäre Leistungen sind die Anerkennung in Publikationen, die Erhöhung des wissenschaftlichen Potentials durch gemeinsame Forschungen, Beteiligung bei Planungen und Entscheidungsfindung, Mitbestimmung bzw. Kontrollmöglichkeiten bzgl. der Forschungsergebnisse, Mitbesitz, freier Zugang zur Technologie oder Schutz der lokalen Anwendungen des Produkts, Technologietransfer sowie Aus- und Weiterbildung und der Aufbau von Kompetenzen in der Bevölkerung in verschiedenen Bereichen.

Eines der ersten Beispiele für internationale Abkommen zum 'Bioprospecting' lieferte Costa Rica. Im Regenwald von Costa Rica suchen Pharmakonzerne nach Mitteln gegen Krebs, Aids und Alzheimer, wie z.B. Merck, Diversa, Eli Lilly und andere – Tamayo et al. (2004) listen insgesamt 22 wirtschaftliche bzw. akademische Partner und allein für die Firma Merck 27 Patente auf. Das 'Bioprospecting'- Konzept dafür wurde 1991 erarbeitet. Die Unternehmen schliessen Abkommen mit dem Nationalen Institut für Biodiversität INBio, die ihnen für eine begrenzte Laufzeit die Suche nach bestimmten Wirkstoffen ermöglichen. Mitarbeiter des Instituts verschlüsseln die für Konzernlabors bestimmten Proben mit einem Code, sodass ihre Herkunft nicht erkennbar ist. Will der Konzern mehr davon, muss er sich an die Costa Ricaner wenden. INBio bildet mit den Einnahmen Einheimische zu PflanzensammlerInnen aus. 10% der Forschungsbudgets und 50% der zu erwartenden Einnahmen sollen für Schutzzwecke an das nationale Umweltministerium zurückfließen – in den Jahren 1993 – 2000 wurden insgesamt etwa 2,8 Mio US\$ an verschiedene Institutionen für Naturschutzzwecke bereitgestellt, wobei sich alle erforschten Wirkstoffe erst noch im Zulassungsverfahren befanden (Medaglia 2004). In ihrem Jahresbericht 2005 weist die INBio Umsätze durch Contracts mit Privatfirmen in Höhe von 52.000 US\$ und durch Research Agreements mit verschiedenen Firmen und Institutionen in Höhe von 470.000 US\$ aus. Der Verkauf von Gütern und Dienstleistungen erbrachte 2,668 Mio US\$, dazu kommen noch die Einnahmen aus Forschungsprojekten und anderen Projekten in öffentlicher Trägerschaft. Damit erbrachten die erzielten Umsätze 67% des Budgets der InBio (2006).

In einer gemeinsamen Initiative von WWF, TRAFFIC, der IUCN Heilpflanzenspezialistengruppe und dem Bundesamt für Naturschutz wurde ein internationaler Standard für die nachhaltige Wildsammlung von Heil- und Aromapflanzen (ISSC-MAP) entwickelt. Er bietet klare Prinzipien und Kriterien anhand derer Industrie, Ressourcen-Manager, Sammler und andere Akteure die natürlichen Bestände einschätzen und die Nachhaltigkeit angewandter Sammelmethoden kontrollieren können. Seit Ende 2007 wird der Standard in fünf Projekten weltweit getestet (BioFrankfurt 2008, vgl. www.floraweb.de/map-pro/field_consultations_projects.pdf).

Maritime Wirkstoffe

„Marine Pharmakologie wird als ein zukunftsträchtiges und profitables Fach angesehen, in dem die Gewinnung von medizinisch verwertbaren Sekundärmetaboliten eine wichtige Rolle spielt. In dieser Hinsicht hat sich die fast ausschließlich marine und sehr alte Tiergruppe der Schwämme (Porifera) als besonders ergiebig erwiesen“ (Müller et al. 2004, Proksch et al. 2006, zit. n. Storch / Wehe 2007:214). Allerdings sind es häufig nicht die Schwämme, sondern in ihnen lebende Bakterien, die die pharmakologisch wirksamen Substanzen erzeugen (Röver 2006).

Das Fischgift Curianol wird in der Herzchirurgie eingesetzt. Ein eindrucksvolles Beispiel für die Vielfalt der medizinisch nutzbaren Stoffe aus der Natur bilden die Conotoxine der Kegelschnecke. Jede der etwa 500 Kegelschneckenarten hat einen arttypischen Satz von 50 bis 200 individuellen Toxinen, die an verschiedenen Stellen im Nervensystem angreifen können und deshalb in der Therapie von neurologischen Erkrankungen sehr erfolgversprechend sind (WBGU 1999).

Tausender neuer biochemischer Stoffe wurden in marinen Organismen entdeckt, in Schwämmen, Weichkorallen, Mollusken, Bakterien und Algen. Und nur ein kleiner Teil wurde bisher erforscht (Burke et al. 2000)

Aus diesen Stoffen lassen sich nicht nur Medikamente herstellen, sondern auch Nahrungsergänzungsmittel, kosmetische Zusätze, agrarchemische Stoffe (Pestizide, Herbizide), Enzyme, medizinische Diagnosestoffe usw. Nimmt man die existierenden pharmazeutischen Produkte als Massstab, dann hat jede dieser Klassen von maritimen Bioprodukten einen Multimilliardendollar-Markt. (U.S. Commission on Ocean Policy 2004: 275f.)

Seit dem Beginn der vertieften Forschungen an marinen Lebewesen insbesondere für die Krebsbekämpfung wurden bis 1996 etwa 6.000 strukturell neuartige und oft hoch bioaktive Metaboliten aus marinen Pflanzen und Tieren gewonnen und eine systematische Suche in Gang gesetzt (Fenical 1996). Allein in den Jahren 2003 und 2004 ergab eine Recherche der pharmakologischen Literatur (Marine Pharmacology Review) 166 verschiedene Wirkstoffe im Erprobungsstadium, davon 67 mit erwiesenermaßen antibakteriellen, blutgerinnungshemmenden, antimykotischen, anti-Malaria, anti-Tuberkulose, antiviralen und weiteren medizinisch wertvollen Eigenschaften und weitere 45 Wirkstoffe, die signifikante Effekte auf das Herz-Kreislauf-System, das Immunsystem und das Nervensystem aufweisen. Weitere 54 Stoffe wirken auf einer ganzen Bandbreite von molekularen Zielen und können möglicherweise in verschiedenen pharmakologischen Bereichen eingesetzt werden (Mayer et al. 2007: 553).

Hier steht – im Gegensatz zur Heilkunde und Pharmakologie auf der Grundlage terrestrischer Arten – die marine Nutzung der Artenvielfalt noch am Anfang:

“In contrast to the terrestrial environment, little ethnomedicinal information is available to guide current marine research. With the exception perhaps of southern China, few societies have used marine organisms as crude drugs.” (Fenical 1996: 23)

Am Anfang stand die Entdeckung der Nucleosidanaloga Spongouridin und Spongothymidin in den 50er Jahren. Auf der Basis dieser beiden Stoffe wurde das Virostatikum Vidabirin (ARA-A) entwickelt. Es wird heute in Form von fünf Fertigarzneimitteln in Europa und der USA gegen Herpes-Erkrankungen eingesetzt. (Fendert 2000)

„Ein gezieltes Screening nach neuartigen Leitstrukturen marinen Ursprungs – besonders nach potentiellen Arzneiwirkstoffen gegen Krebs, antiviralen Substanzen und Antibiotika – setzte erst vor ca. 30 Jahren ein. Waren vor 20 Jahren weniger als zehn neuartige Substanzen bekannt, konnten bis zum Jahr 2001 bereits mehr als 12.000 neue Metabolite entdeckt werden. Die direkte Ausbeute an

marinen Naturstoffen, die bislang eine Marktreife erlangt haben, ist jedoch noch gering.“ (Muffler 2007: 1). Vom ökonomischen Gesichtspunkt bedeutet das zuerst einmal einen eher geringen wirtschaftlichen Wert der einzelnen Substanzen, da das Angebot an nutzbaren Stoffen wesentlich höher zu sein scheint als der Bedarf und somit keine oder nur eine geringe Knappheit des Gutes vorläge. Der Wert einer zusätzlichen Erhaltung der Existenz von noch unbekanntem Stoffen wäre damit eher gering. Allerdings muss hier der mögliche Wert (potential value) ins Auge gefasst werden. Die Fülle der Wirkstoffe ist ein genereller Reichtum, welcher Wirkstoff aber nun konkret den Durchbruch bei der Behandlung bestimmter bisher schwer heilbarer Krankheiten wie Krebs, Leukämie und AIDS schafft, ist nicht bekannt. Sollte dies jedoch der Fall sein – und dafür gibt es gute Argumente, wie im folgenden zu zeigen sein wird, so steigt der Wert dieses einen natürlichen Rohstoffs in ungeahnte Höhen.

Woher kommt aber dieser besondere Reichtum an Wirkstoffen bei marinen Lebewesen? Viele Arten, die ortsgebunden sind und nur eingeschränkte Möglichkeit zur Flucht oder zum aktiven Widerstand haben, verfügen über ein eindrucksvolles Repertoire chemischer Waffen zur Feindesabwehr. „Biodiversity translates to genetic uniqueness, which in turn results in the expression of diverse biochemical processes producing metabolic products which, in their natural settings, function mainly as defenses against predators.“ (Fenical 1996: 23) Die Abwehrmechanismen sollen vor Fressfeinden schützen, den Überwuchs durch konkurrierende Nachbarn und das ‘Biofouling’ verhindern oder vor übermäßiger Sonneneinstrahlung schützen (zu einzelnen Beispielen siehe Fendert 2000). “Consistent with the concept of marine chemical defense, all of the new cancer drug candidates discovered are from softbodied and vulnerable marine invertebrates.” (ebd. 24)

Die Nutzung der maritimen Wirkstoffe ist lohnend: „Die seriöse Erforschung von Meeresbewohnern für medizinische Zwecke begann in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts. Sie wurde erst möglich durch Fortschritte in der Tauchtechnik. (...) Zwischen 1960 und 1982 wurden weltweit etwa 16.000 Substanzen aus tierischen und pflanzlichen Meeresorganismen auf ihre Wirkung gegen Tumorzellen untersucht. Quellen solcher mariner Arzneimittel sind Seescheiden, Schwämme, Schnecken, Algen, Bakterien und andere. Die Suche nach entsprechenden Pflanzen und Tieren beschränkt sich nicht auf die schier unvorstellbare Artenvielfalt der tropischen Meere, sondern findet auch im Atlantik und im Mittelmeer statt.“ (Schöffski 2002: 14)

Von den 34 bekannten rezenten Tierstämmen kommen 32, und davon 15 ausschließlich, im Meer vor (Dethlefsen, von Westernhagen 1997, siehe auch Winston 1992, Norse 1993). 33 der insgesamt 34 heute bekannten Tierstämme sind im marinen Ökosystem vertreten, im terrestrischen Lebensraum und in Binnengewässern dagegen nur 13. Von diesen 13 Tierstämmen stammt bisher der weitaus größte Anteil der bekannten Naturstoffe. Dies mag belegen, welches große Potential in der marinen Biodiversität zu erwarten ist. (Fendert 2000)

“Das Potential der Marinen Biotechnologie in der zukünftigen Pharmaforschung wird auch daran deutlich, dass neue Wirkstoffe derzeit exklusiv marinen Ursprungs sind. Zurzeit befinden sich ca. 15 Metabolite in verschiedenen klinischen Testphasen, wobei allein 14 von diesen Substanzen aus wirbellosen Tieren isoliert wurden. (Muffler 2007:1)

Da sich die allermeisten Wirkstoffe noch in diesem Prozess befinden, sind nur wenig wirtschaftliche Zahlen und Fakten erhältlich. Auf den Markt gebracht wurden bisher Vidarabine® (ARA-A) and Cytarabine® (ARA-C), die ersten entdeckten Wirkstoffe aus dem Meeresschwamm *Tethya crypta*, die einen jährlichen Marktwert von 50 Mio US\$ repräsentieren. AZT (Zidovudine) wird unter dem Handelsnamen Retrovir® vermarktet und war der erste Wirkstoff, der für die Behandlung der HIV- Infektion zugelassen wurde (Harbor Branch Media Lab 2006, Marine Genomics Europe 2008). Pseudodopterosin, ein entzündungshemmender Wirkstoff aus einer Hornkoralle (*Gorgonia*)

hat einen Marktwert von 3-4 Mio US\$/ Jahr (Sea Grant National, n.d.). Prialt®, die synthetische Form eines Kegelschneckenextrakts hat mittlerweile die Marktreife erlangt und wurde für die Behandlung chronischer Schmerzen zugelassen (Muffler 2007).

Kommerziell vermarktet werden auch molekulare Proben (z.B. ein Phosphatase Inhibitor von einem Dinoflagellaten (Einzeller) und ein bioluminiszierender Kalzium- Indikator aus einer Qualle. Es gibt orthopädische und plastisch-chirurgische Implantate von Korallen, Mollusken- und Stachelhäuter- Skeletten, einen diagnostischen Stoff, der aus einer Krabbe gewonnen wird, verschiedene Enzyme von hydrothermalen Tiefseequellen usw (U.S. Commission on Ocean Policy 2004). Ein entzündungshemmender und schmerzlindernder Wirkstoff von einer Weichkoralle findet in Kosmetik und Hautpflegemittel von Estee Lauder Verwendung und hat gegenwärtig einen Marktwert von 3-4 Mio US \$ / Jahr (Harbor Branch Media Lab 2006).

Ebenfalls kurz vor der kommerziellen Nutzbarkeit ist Yondelis®, ein Wirkstoff gegen Weichgewebe-Sarkome und Gebärmutterkrebs, der aus einer Seescheide isoliert und nun synthetisch produziert wird – er steht kurz vor der Zulassung durch die Europäische Kommission und die US Food & Drug Administration (FDA) (<http://www.pharmamar.es/en/pipeline/yondelis.cfm>).

(Ein Überblick über maritime Wirkstoffe findet sich im Anhang)

Geforscht wird jedoch nicht nur nach Wirkstoffen

Neben den Nutzungsmöglichkeiten als Arznei- Rohstoff kommt der biologischen Vielfalt auch eine wichtige Rolle als Quelle neuer Erkenntnisse und als Forschungsmodell in der Wissenschaft zu. Beispielsweise konnten Rundschwanzseekühe, welche Blut mit schlechten Gerinnungseigenschaften besitzen, die Erforschung der Bluterkrankheit (Hämophilie) unterstützen. (Baumgärtner 2002)

Weitere erfolgversprechende Ansätze sind:

- Ein besseres Verständnis von Biomimikry an den Oberflächen mariner Lebewesen kann vielleicht zur Entwicklung Mikro- und nano-strukturierter Implantate für die Geweberegeneration beitragen
- Das Verständnis vom Funktionieren selbstreinigender Oberflächen kann bei Wirkstoffen gegen trockene Augen und Schleimhäute verwendet werden

(Committee on Marine Biotechnology 2002)

Beispiel: Medizinische Forschung in der Nordsee

„Mit finanzieller Unterstützung des Landes Niedersachsen kooperieren seit 1998 verschiedene Arbeitsgruppen, um neue Substanzen aus Meeresorganismen zu isolieren: dazu gehören das Forschungszentrum Terramare in Wilhelmshaven, die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig, die Universitäten Braunschweig, Göttingen und Hannover sowie die Medizinische Hochschule Hannover.

Auf Tauchgängen werden die Meeresorganismen in der Nordsee gewonnen. Dort wählen Biologinnen und Biologen Algen, Schwämme, Pilze und Bakterien aus. Anschließend züchten Wissenschaftler die Proben im Labor und extrahieren die in den Organismen enthaltenen Wirkstoffe beziehungsweise deren Ausscheidungsprodukte. Anschließend werden sie getestet: Wie ist die Wirkung auf andere Bakterien, Pilze, Viren und Tumorzellen? (...) In der mhh-Abteilung Pharmakologie wurden bisher mehr als 1.000 Extrakte mariner Lebewesen untersucht. Das Ziel: neue Prototypen von Chemotherapeutika zu finden, die gegen Tumorzellen mit funktionslosem p53-Gen wirksam sind. Bisher erfüllten 30 Stoffe dieses Kriterium.“ (Beil 2002: 17)

Beispiele von verschiedenen maritimen Spezies

Beispiel: Kegelschnecken

Ein eindrucksvolles Beispiel für die Vielfalt der medizinisch nutzbaren Stoffe aus der Natur bilden die Conotoxine der Kegelschnecke. Jede der etwa 500 Kegelschneckenarten hat einen arttypischen Satz von 50 bis 200 individuellen Toxinen, die an verschiedenen Stellen im Nervensystem angreifen können und deshalb in der Therapie von neurologischen Erkrankungen sehr erfolgversprechend sind (WBGU 1999).

„Seit etwa einem Jahr ist in den USA das Conotoxin als Medikament zugelassen. Dieses hochwirksame Gift stammt aus marinen Kegelschnecken, die meist deutlich langsamer sind als ihre Beute. Im Verlauf ihrer Evolution hat sich daher eine einzigartige Fangmethode entwickelt: Fisch fressende Kegelschnecken lauern versteckt im Ozeanboden und bieten ihre Atemröhre als Köder an. Nähert sich ein Fisch, schießen die Schnecken einen Giftpfahl ab, der die Beute tötet“ (Röver 2006). „The drug ‘Ziconotide’ was isolated from the Cone snail *Conus magus*. Recently it was approved as a new analgesic (‘pain killer’) with the trade name Prialt[®]. Its mechanism of action is different to that of morphine. (Proksch / Ebel 2005) „Das biologisch hoch aktive Ziconotid ist ein aus 25 Aminosäuren aufgebautes Polypeptid, (...) welches im Jahr 2005 in den USA die Marktzulassung als Analgetikum erhalten hat (...) Erwähnenswert sind das geringe Suchtpotential des Peptids sowie die in den Testphasen beobachtete konstante biologische Wirkstoffkonzentration, was es zu einer interessanten Alternative zu den häufig eingesetzten Derivaten des Morphins macht.“ (Muffler 2007: 1)

Südost Asien beherbergt 56% aller Kegelschneckenarten, wobei besonders die Philippinen einen grossen Reichtum aufweisen. 8 Spezies wurden nur hier gefunden. Ein neuer Report schätzt, dass 88% aller Korallenriffe in Südost Asien durch menschliche Aktivitäten bedroht sind, in den Philippinen sogar 97%. (...) Kegelschnecken sind vielleicht die medizinisch wichtigste Grundlage für Pharmazeutika in der Natur (Chivian et. al. 2002:10, 23). Allein die Conotoxine der Kegelschnecken führten bisher zu mehr als 100 Patenten und Patentanwendungen. (Haefner 2003).

Beispiel: Schwämme

Schwämme sind sesshaft, sie können bei Gefahr nicht fortlaufen. Daher haben sie ein besonders großes Arsenal an Abwehrstoffen entwickelt, um nicht gefressen oder überwachsen zu werden. (Klaus 2006, Fenical 1996)

„Marine Schwämme gehören im Meer zu den produktivsten und interessantesten Naturstoffquellen. Viele dieser Inhaltsstoffe sind biologisch aktiv und schützen Schwämme vor Gefahren aus ihrer

Umwelt wie Fressfeinden, pathogenen Mikroorganismen oder dem Bewuchs durch Epibionten. Untersuchungen zur Herkunft von Schwamm-Metaboliten zeigen, dass Mikroorganismen, die im Rahmen der Nahrungskette eingestruelt werden oder als Symbionten in den Schwämmen leben, oftmals die eigentlichen Produ-

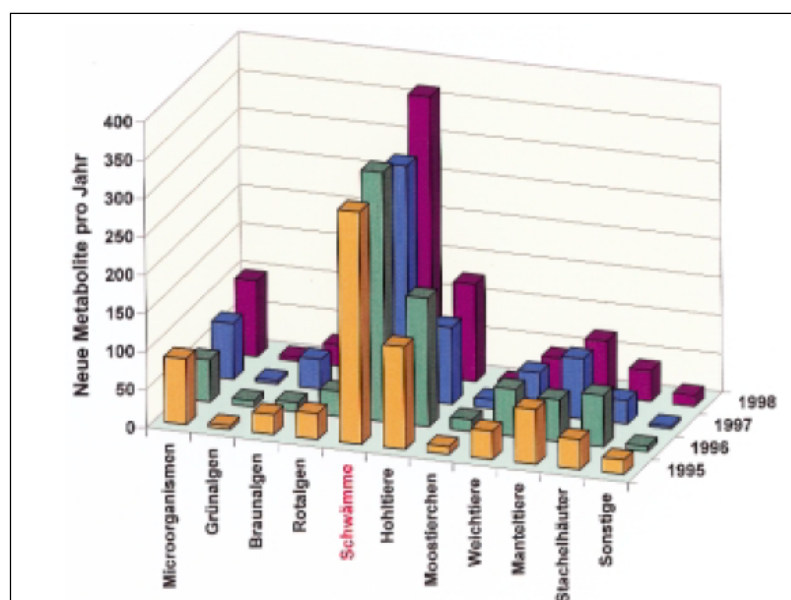


Abb. 7: Jährlich werden mehrere hundert neue potentiell pharmazeutisch verwendbare chemische Verbindungen aus marinen Organismen beschrieben. Bioaktive Substanzen aus Schwämmen nehmen dabei eine herausragende Stellung ein wie ein Vergleich der Tiergruppen aus den Jahren 1995-98 zeigt

zenten dieser Schutzstoffe darstellen.“ (Proksch et. al. 2006)

Abb: Brümmer / Nickel 2002:25

Weitere Beispiele von Schwämmen und deren Symbionten (siehe auch Tabelle oben):

- „Ein wichtiges Beispiel eines erfolgreichen Arzneimittels aus dem Meer ist Zytosinarabinosid, ein Grundbestandteil der modernen Leukämiebehandlung. Das Medikament geht zurück auf einen Wirkstoff, der in den 50er Jahren aus dem karibischen Schwamm *Cryptotheca crypta* isoliert werden konnte.“ (Schöffski 2002: 14)
- „Ara-A, das seit 1979 gegen Herpes-Virus-Infektionen eingesetzt wird und aus einem Schwamm stammt.“ (Röver 2006)
- Peloruside A (peloruside), ein Wirkstoff, der aus dem Schwamm *Mycale hentscheli* isoliert wurde, verhindert das Wachstum von Leukämie- Zellen (beim Mensch: HL-60, bei Mäusen: 32D-ras), sowie von nich verwandelten 32D Zellen. (Miller et. al. 2004: 785)
- Marine Schwämme sind eine reichhaltige Quelle für acetylenische Derivative mit einer ganzen Bandbreite biologischer Aktivität. So zeigt Diplyne A, extrahiert aus dem philippinischen Schwamm *Diplastrella sp.* Wirkungen als Integrase-Inhibitor (virustatisch wirkender Arzneistoffe) gegen HIV-1 (Hill 2004: 169, 171f.)
- Manoalide, In Hawaii und Kalifornien vom Schwamm *Luffariella variabilis* isoliert, war die erste je entdeckte Substanz, die Phospholipase A 2, blockiert, ein Enzym, das zentral an Entzündungsprozessen beteiligt ist. (Fenical 1996: 24)
- Aus dem Schwamm *Ulosa ruetzleri* wurde das insektizide Ulosantin isoliert, das heute erfolgreich gegen den Tabakholzwurm eingesetzt wird. (Fendert 2000)

„...entdeckten die Forscher einen Wirkstoff, der in biologischen Tests gegen Leukämiezellen wirkt. Das Sorbicillacton filterten sie aus Pilzen heraus, die in Meeresschwämmen leben. Innerhalb von nur wenigen Monaten gelang es den Kieler Verfahrenstechnikern, 100 Gramm dieses Wirkstoffs zur Verfügung zu stellen. (...) Doch der Pilz und sein Sorbicillacton wird nicht die letzte Überraschung sein, die das Meer bereithält. Viele neue Wirkstoffe, von denen ihre Entdecker zunächst glaubten, sie hätten sie aus Schwämmen extrahiert, stammen gar nicht aus diesen bewegungslosen Tieren, sondern aus Bakterien oder Pilzen, die in enger Verbindung mit dem Schwamm leben. Ein Kilogramm Schwamm strudelt pro Tag eine Tonne Meerwasser mit Milliarden von Kleinstlebewesen durch seinen Körper und ist damit vielen potenziellen Feinden ausgesetzt. Um sich zu schützen, locken die Schwämme bestimmte Mikroorganismen gezielt an. Diese Untermieter und der Schwamm selber produzieren dann zahlreiche Abwehrstoffe, die auch in tausendfacher Verdünnung wirken; sie sind Meister biologischer Kriegsführung. Hinzu kommt, dass das Immunsystem der Schwämme dem des Menschen ähnelt.“ (Röver 2006)

Beispiel: Miesmuscheln

„Statt sich mit Nadel und Faden abzumühen, sollen Chirurgen in einigen Jahren einfach zu Klebstoff greifen, um Implantate mit lebendem Gewebe zu verbinden. Der Klebstoff soll Implantate wie künstliche Herzklappen oder Gefäßprothesen mit dem körpereigenen Gewebe verschweißen, ganz

ohne belastende Naht. Mit einer UV-Lampe bestrahlt, soll die Verbindung rasch aushärten, so dass schon 30 Sekunden später der Fremdkörper fest im Körper des Patienten sitzt.

IFAM-Chemiker Dr. Klaus Rischka ist überzeugt, dass dieses Szenario bald Wirklichkeit wird. Bei dem preisgekrönten Projekt will das Konsortium zunächst an einem Zahnimplantat aus Titan die Tauglichkeit des Klebstoffs demonstrieren. Ein Klebstoff, der das Zahnfleisch fest mit dem Implantat verbindet, wäre eine Barriere gegen die aggressiven Keime, die gerne in den Hohlraum zwischen Zahnfleisch und Metall eindringen und Entzündungen verursachen können. An dem Forschungsvorhaben beteiligt sind außerdem Prof. Dr. Dr. Robert Sader als Projektkoordinator von den Frankfurter Universitätskliniken, Dr. Hendrik Bargel vom Biotechnikzentrum der TU Darmstadt, die Staatliche Materialprüfungsanstalt (MPA) sowie Dr. Marco Wieland vom Freiburger Implantate-Hersteller Straumann.

Miesmuscheln sind den Chemikern hier einen großen Schritt voraus. Im Laufe der Evolution haben sie einen Kleber entwickelt, der nicht nur unter Wasser funktioniert, sondern auch besonders fest und dauerhaft kittet. Miesmuscheln haften an jeder denkbaren Oberfläche, ob an porösem Gestein oder am glatten Schiffsrumpf. Auf Metall sitzen sie besonders fest und lassen sich selbst von Teflon kaum noch entfernen, auf dem sonst kaum etwas hält. Für die starke Verbindung sorgt ein Protein. IFAM-Chemiker können die entscheidenden Teile der Substanz synthetisch herstellen. Sie haben daraus bereits zusammen mit der europäischen Raumfahrtagentur ESA einen Klebstoff entwickelt, der in der bemannten Raumfahrt für alltägliche Reparaturen eingesetzt werden soll.

Um auch in der Medizin helfen zu können, ist eine weitere Zutat nötig: ein Wachstumsprotein, das sich ebenfalls synthetisch mit der klassischen Technik der Festphasenpeptidsynthese herstellen lässt. Es soll das Wachstum fördern, damit sich das körpereigene Gewebe – in diesem Fall das Zahnfleisch – besonders eng an das Implantat bindet. Als dritte Komponente kommt ein klassisches Polymer als Trägersubstanz hinzu. (Fraunhofer- Gesellschaft 2007)

(siehe auch Kapitel ‚Bionik‘)

Beispiel: Quallen

Quallen haben Nesselkapseln entwickelt, aus denen sie bei Berührung winzige Giftpfeile direkt in die Haut schießen können. Dabei erzeugen sie für Sekundenbruchteile einen Druck von bis zu 200 Atmosphären und erreichen Geschwindigkeiten, die dem 40.000-fachen der Erdbeschleunigung entsprechen. Das gehört zu den schnellsten Bewegungen, die überhaupt in der Natur beobachtet werden können. Die Anwendungsmöglichkeiten dieser Verteidigungsstrategie sind mehrfach:

Die Nesselzellen können aus gezüchteten Quallen ‚gemolken‘, gereinigt und mit Medikamenten neu geladen dazu benutzt werden, Wirkstoffe punktgenau zu platzieren, denn die Kapseln behalten ihre Fähigkeiten auch dann, wenn sie sterilisiert und in Puderform gebracht wurden. Auch die Entwicklung lokaler Betäubungsmittel hat bereits begonnen, Behandlungsmöglichkeiten für Schuppenflechte und Hautkrebs werden erforscht.

Aber auch zum Schutz von Badenden vor genau diesem Verteidigungsmechanismen wurde der Natur auf die Finger geschaut: Der Clownfisch („Findet Nemo“), der in der giftigen Seeanemone wohnt, entwickelte eine Schleimschicht auf der Haut, die verschiedene schützende Substanzen enthält. Eine Sonnenmilch, die mit den Quallenschutzstoffen angereichert wurde, erbrachte bei der Erprobung mit Freiwilligen eine hohe Schutzwirkung, sodass der Quallenschutz von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA bereits zugelassen wurde.

(http://www.gesundheit.com/gc_detail_11_gc27060602.html) (Kantara 2005)

Beispiel: Seescheiden

„Ebenfalls weit fortgeschritten sind die klinischen Tests mit dem Antitumormittel Ecteinascidin-743, das aus der Seescheide *Ecteinascidia turbinata* isoliert wurde und nach der Marktzulassung von der spanischen Firma PharmaMar unter dem Markennamen Yondelis® zu beziehen sein wird. In den klinischen Tests konnte es erfolgreich bei bislang nicht therapierbaren Sarkomen eingesetzt werden.“ (Muffler 2007:1). Der Wirkstoff ET-743 „wird derzeit in klinischen Studien weltweit bei mindestens 14 Tumorarten geprüft. Das Medikament ist bereits zur Zulassung für die Behandlung von Tumoren des Bindegewebes (Weichteilsarkome) bei den europäischen Behörden eingereicht worden. Hier erweitert ET-743 die Therapiemöglichkeiten ganz enorm, waren doch bisher für betroffene Patienten nur zwei mäßig wirksame Medikamente verfügbar. Auch bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs scheint das Präparat anzuschlagen.“ (Schöffski 2002: 16)

Aplidine wird aus der vor Ibiza entdeckten Mittelmeer- Seescheide *Aplidium albicans* gewonnen. Das Medikament weist Wirkungen gegen verschiedene menschliche Tumoren auf. Mit dem Wirkstoff wurden bisher weltweit knapp 300 Tumorpatienten in Phase I-Studien behandelt.“ (Schöffski 2002: 16)

Bei einer anderen Seescheide aus der Karibik, *Trididemnum soli*, wurden ebenfalls Substanzen entdeckt, die möglicherweise in der chemotherapeutischen Krebsbehandlung eingesetzt werden können. (Fenical 1996: 25)

Beispiel: Algen

Marine Algen als Wirkstoffproduzenten (Imhoff 2005)

Gruppe	Algen- Art	Wirksubstanz	Wirkung
Grünalge	<i>Ulva lactuca</i>	Stigmasterin	entzündungshemmend
Grünalge	<i>Caulerpa taxifolia</i>	Methanol- Extrakt	antiviral
Braunalge	<i>Sargassum patens</i>	sulfatiertes Polysaccharid	antiviral
Braunalge	<i>Laminaria abyssalis</i>	sulfatiertes Polysaccharid	antiviral
Rotalge	<i>Polysiphonia denudata</i>	wäßriger Extrakt	antiviral
Rotalge	<i>Rhodomela confervoides</i>	Bromphenole	antibakteriell
Rotalge	<i>Sphaerococcus coronopifolius</i>	Bromditerpene	antibakteriell, anti-Malaria

Weitere Beispiele aus dem Meer

“Aufgrund der enormen Biodiversität im marinen Lebensraum stellt sich jedoch die Frage, ob die zahlreichen Schwämme, Manteltierchen, Bryozoen und andere Wirbellose, Produzenten der aus ihnen isolierten Naturstoffe sind oder etwa die mit ihnen vergesellschafteten Mikroorganismen. Im Allgemeinen werden die genannten marinen Makroorganismen mit niederen Organismen wie Bakterien, Cyanobakterien und Pilzen besiedelt, welche im extra- bzw. intrazellulären Gewebe vorkommen. In manchen Fällen kann die Menge an assoziierten Mikroorganismen bis zu 40 % der ge-

samten Biomasse ausmachen. Es liegt daher nahe, mannigfaltige symbiotische Beziehungen zwischen Mikro- und Makroorganismus zu vermuten, wobei die Kommunikation über das Medium Wasser erfolgt. Mittlerweile existieren deutliche Hinweise darauf, dass in einigen Fällen Mikroorganismen in die Biosynthese der aus Makroorganismen isolierten Naturstoffe involviert sind.“ (Muffler 2007:2f.)

Inzwischen konzentriert sich die pharmakologische Forschung sehr stark auf diese Mikroorganismen, nicht nur wegen deren großen Artenvielfalt, sondern auch deswegen, weil sich Mikroorganismen im Labor relativ leichter züchten lassen und so auch in größeren Mengen naturschonend produziert werden können.

„Die algenfressende Meeresschnecke *Dolabella auricularia* ist im Indischen Ozean, in Südostasien und im Pazifik zu Hause und wird auf Fiji auch als Delikatesse verspeist. Aus ihr lassen sich in geringster Konzentration so genannte Dolastatine gewinnen, die inzwischen in klinischen Studien bei Krebspatienten untersucht werden. TZT-1027 ist einer der Wirkstoffe. Er wurde in Japan entwickelt und kann mittlerweile zum Teil künstlich hergestellt werden.“ (Medizinische Hochschule Hannover 2002) Dolastatin 10 zeigt in Laborversuchen. Eine Kuriosität ist die Herkunft des Peptids in *D. auricularia*, Seehasen (Breitfusschnecken) sind oft Pflanzenfresser und es konnte eindeutig gezeigt werden, dass diese schalenlosen Tiere ihre Chemikalien zur Verteidigung nicht selbst synthetisieren, sondern über ihre Nahrung aufnehmen. (Fenical 1996:25)

Bryostatin 1 erscheint als Spurenelement des Moostierchens *Bugula neritina*, das weltweit oft als auffallender Teil von Fouling- Gesellschaften an Pfählen von Landungsstegen auftritt. Das Molekül wurde als sehr potente Hemmsubstanz von verschiedenen Leukämie- Zellen erkannt. (Fenical 1996: 24)

Gesundheit – Literatur

- Baumgärtner S. (2002): *Der ökonomische Wert der biologischen Vielfalt*. In: Bayerische Akademie für Naturschutz und Landschaftspflege (Hrsg.): Grundlagen zum Verständnis der Artenvielfalt und seiner Bedeutung und der Maßnahmen, dem Artensterben entgegen zu wirken. Laufener Seminarbeiträge 2/02. Laufen/Salzach.
- Beil W (2002): *Neue Medikamente aus dem Meer*. In: MMH- Info, Presseinformation der Medizinischen Hochschule Hannover vom Februar 2002, p. 17
- BioFrankfurt (2008): *Jede fünfte Pflanze weltweit ist eine Heilpflanze*. Uni-Protokolle der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt (Main) vom 08.05.2008, Netzwerk BioFrankfurt, <http://www.uni-protokolle.de/nachrichten/id/156132/>
- BMU/BfN Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit/Bundesamt für Naturschutz (2002): *Vielfalt nutzt allen. Heute das Aspirin von morgen schützen*. INFOTHEK Text 8. http://www.biodiv-chm.de/Documents/F1050044467/BfN_Biodiv_Infothek8-Aussand.pdf
- BMVEL Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft (2005): *Grundsätze einer neuen Fischereipolitik des BMVEL*. www.verbraucherministerium.de.
- Brümmer F, Nickel M (2002): *Schwamm drüber! Vom Hygieneartikel zum Arzneilieferanten aus dem Meer*. In: Wechselwirkungen, Jahrbuch aus Lehre und Forschung der Universität Stuttgart, pp. 20-32, <http://www.uni-stuttgart.de/wechselwirkungen/ww2002/bruemmer.pdf>
- BAH - Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (2008): *Marktbedeutung von Phytopharmaka und Akzeptanz bei der Bevölkerung*, Arzneimittel Fakten und Informationen <http://www.bah-bonn.de/index.php?id=177>
- Burke L, et al. (2000): *Pilot Analysis of Global Ecosystems (PAGE): Coastal Ecosystems*. Washington, DC: World Resources Institute, 2000
- Chivian E, et. al. (2002): *Biodiversity: Its Importance to Human Health*. A Project of the Center for Health and the Global Environment Harvard Medical School under the auspices of the World Health Organization, the United Nations Development Programme, and the United Nations Environment Programme Editor Eric Chivian M.D. Interim Executive Summary. Harvard Medical School
- Colfer C J P, Sheil D, Kishi M (2006): *Forests and human health: assessing the evidence*. Center for International Forestry Research, CIFOR Occasional Paper No. 45, Bogor, Indonesia, http://www.cifor.cgiar.org/publications/pdf_files/OccPapers/OP-45.pdf
- Dethlefsen V, von Westernhagen H (1997): *Marine Biodiversität am Beispiel von Veränderungen in der Artzusammensetzung pelagischer Fischembryonen in der südlichen Nordsee*. In: BML (ed.): Biologische Vielfalt in Ökosystemen. Schriftenreihe des BML „Angewandte Wissenschaft“, Heft 465 (1997), 140-152
- Duke J A, Ayensu E S (1985): *Medicinal plants of China*. Vol. 1 & 2. – Algonac, USA, Reference Publications (Medicinal Plants of the World 4)
- EED, WIMSA (2004): *Biopiraterie in der Kalahari? Wie indigene Völker um ihre Rechte kämpfen – die Erfahrung der SAN im südlichen Afrika*. Herausgegeben vom Evangelischen Entwicklungsdienst e.V. und der Working Group of Indigenous Minorities in Southern Africa, Stuttgart
- Fendert T (2000): *Charakterisierung der enzymatischen Abwehrreaktion in Schwämmen der Gattung Aplysina und Isolierung von Bromotyrosinalkaloiden aus Aplysina insularis*. Diplomarbeit an der Bayr. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

- Fenical W (1996): *Marine Biodiversity and the Medicine Cabinet. The Status of New Drugs from Marine Organisms*. In: Oceanography, Vol. 9, No. 1, pp.23-27
- Fenical W (2002): *Accessing Marine Biodiversity for Drug Discovery*. In: Committee on Marine Biotechnology (2002): *Marine Biotechnology in the Twenty-First Century. Problems, Promise, and Products. Biomedical Applications of Marine Natural Products. Report on two Workshops Organised in Oct. 1999 and Nov. 2001* by the Ocean Studies Board (OSB) and the Board on Life Sciences (BLS) of the National Research Council (NRC), USA, National Academy Press, Washington D.C., pp. 45-47
- Fischer W, Kathe W (2007): *Patientin Heilpflanze*. In: Politische Ökologie, Vol. 108, pp. 12-14
- FNR Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe (2005): *Deutschland setzt auf nachwachsende Rohstoffe – Anbau von Industrie- und Energiepflanzen auf Rekordniveau*. Pressemitteilung v. 11.08. 2005. www.fnr.de
- Fraunhofer- Gesellschaft 2007: *Chirurgischer Klebstoff*. Presseinformation vom 18.10.2007, <http://www.fraunhofer.de/presse/presseinformationen/2007/10/Presseinformation18102007.jsp>
- Frein M, Richter R (2008) *Das Geschäft mit der biologischen Vielfalt*. In: Politische Ökologie, Vol. 109, pp. 42-44
- Gerth K, Irschik H, Jansen R, Kunze B, Müller R, Sasse F (2007): *Myxobakterien – vom Austereness zum Geheumfavoriten*. In: Kreysa G, Grabley S (Hrsg.): *Vorbild Natur. Stand und Perspektiven der Naturstoff-Forschung in Deutschland*. DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V.: Frankfurt/M., pp. 64-71
- Govaerts R (2001): *How many species of seed plants are there?* In: Taxon Vol. 50, pp. 1085–1090
- Groombridge B, Jenkins M (1994): *Biodiversity data sourcebook*. Cambridge, UK, World Conservation Press (WCMC Biodiversity Series 1)
- Groombridge B, Jenkins M (2002): *World atlas of biodiversity. Earth's living resources in the 21st century*. Berkeley, USA, University of California Press
- Gore A (2007): *Wege zum Gleichgewicht. Ein Marshallplan für die Erde*. Frankfurt/M: Fischer
- Grabley S, Pohnert G (2007): *Wirkstoffe aus der Natur*. In: Kreysa G, Grabley S (Hrsg.): *Vorbild Natur. Stand und Perspektiven der Naturstoff-Forschung in Deutschland*. DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V.: Frankfurt/M., pp. 8-13
- Haefner B (2003): *Drugs from the deep: marine natural products as drug candidates*. In: Drug Discovery Today DDT, Vol. 8, Issue 12, pp. 536-544
- Hamilton A (2003): *Medicinal plants and conservation: issues and approaches*. International Plants Conservation Unit, WWF-UK, Godalming, UK, http://www.activeremedy.org.uk/pages/files/other/medicine_plant_conservation.pdf
- Harbor Branch Media Lab (2006): *The Pipeline and the Finish Line. Marine Biotech in Depth*. www.marinebiotech.org/pipelone.html
- Hill R A (2004): *Marine natural products*. In: Annual Reports on the Progress of Chemistry, Sect. B, Vol. 100, pp. 169–189
- InBio (2006): *2005 Annual Report*. <http://www.inbio.ac.cr/es/memorias/memoria2005/memoria2005-en.pdf>
- Institut für Demoskopie Allensbach (2007): *Mehr Gesundheitsbewusstsein in der Bevölkerung*. Allensbacher Berichte 13/2007, http://www.ifd-allensbach.de/news/prd_0713.htm
- Jain S K, DeFillipps R A (1991): *Medicinal plants of India*. Vol. 1 & 2. – Algonac, USA, Reference Publications (Medicinal Plants of the World 5)

- Jentsch P, Cramer HJ (1988): *Über Arzneimittel*. Herausgegeben von der Arbeitsgemeinschaft Jugend und Bildung e.V. Wiesbaden
- Kantara J A (2005): *Der brennende Kuss der Meduse*. In: Die Zeit Nr. 15 vom 6. Apr. 2005, p. 37
- Klaus G (2006): *Die Natur als Apotheke*. In: Forum Biodiversität Schweiz (Hrsg.), Hotspot 13/2006, pp. 6-7
- Krautstein H (2000): *Medizin und Artenschutz: Wenn Medizin Schaden anrichtet*. In: Schrot und Korn, Vol. 12/2000, <http://www.schrotundkorn.de/2000/sk0012g1.htm>
- Laird S A, Pierce S R, Schmitt S F (2003): *Sustainable Raw Materials in the Botanicals Industry: Constraints and Opportunities*. Medicinal Plant Network, Publikation vom 20. Juni 2003, <http://medplant.icimod.org/> (Resources- Downloads- Publications)
- Lange D (2004): *Medicinal and aromatic plants: Trade, production, and management of botanical resources*. In: ISHS Acta Horticulturae Vol. 629, pp. 177-197, http://www.actahort.org/books/629/629_25.htm
- Lange D (2006): *International Trade in medical and Aromatic Plants. Actors, volumes and commodities*. In: Bogers R J, Craker L E, Lange D (Hrsg.): Medicinal and Aromatic Plants. Springer, pp. 155-170.
- Lange-Osten D. (1997): *Bio-Boom: Ausverkauf der Wildpflanzen*. In: BUND (Hrsg.) Globus 8-9/1997
- Ling C Y, Frein M, Meyer H (2008): *Biopiraterie stoppen - Zugang und gerechter Vorteilsausgleich in der Konvention über die biologische Vielfalt (CBD)*. Beiträge zur Fachdebatte anlässlich der Vertragsstaatenkonferenz der Konvention über die biologische Vielfalt vom 19.-30. Mai in Bonn. Evangelischer Entwicklungsdienst EED. www.eed.de/fix/files/doc/EED_Biopiraterie_stoppen_08_deu.pdf
- Lochen T (2007): *Die völkerrechtlichen Regelungen über den Zugang zu genetischen Ressourcen*. Jus Internationale et Europaeum 15. Tübingen: Verlag Mohr Siebeck
- Mateo N, Nader W F, Tamayo G (2000) *Bioprospecting*. In: Levin S (Hrsg.): Encyclopedia of Biodiversity. Academic Press, New York
- Mathur E, Costanza, C Christoffersen L, Erickson C, Sullivan M, Bene M, Short J M (2004): *An Overview of Bioprospecting and the Diversa Model*. In: IP Strategy Today No. 11-2004, pp. 1 - 20
- Mayer A M S, Rodríguez A D, Berlinck R G S, Hamann M T (2007): *Marine pharmacology in 2003–4: Marine compounds with anthelmintic antibacterial, anticoagulant, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiplatelet, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the cardiovascular, immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action*. In: Comparative Biochemistry and Physiology, Part C, Vol. 145 (2007), pp. 553–581
- Medaglia C J (2004): *Bioprospecting Partnerships in Practice: A Decade of Experiences at INBio in Costa Rica*. In: IP Strategy Today, No. 11-2004, pp. 27-40, siehe auch in: P.W.B Phillips P W B, Onwuekwe CB (eds., 2007), Accessing and Sharing the Benefits of the Genomics Revolution, pp. 183–195, Springer Verlag
- Medicinal Plant Specialist Group, Species Survival Commission, IUCN – The World Conservation Union International (2007): *Standard for Sustainable Wild Collection of Medicinal and Aromatic Plants (ISSC-MAP) Version 1.0*. BfN – Skripten 195 / 2007, Bonn: Bundesamt für Naturschutz
- Melisch R, (2007): *Eine Frage des Überlebens*. In: Politische Ökologie, Vol. 108, pp. 23-26
- Miller J H, Rouwé B, Gaitanos T N, Hood K A, Crume K P, Bäckström B T, La Flamme A C, Berridge M V, Northcote P T (2004): *Peloruside A enhances apoptosis in H-ras-transformed cells and is cytotoxic to proliferating T cells*. In: Apoptosis, Vol. 9, No. 6, pp. 785-796
- Moerman D E (1996): *An analysis of the food plants and drug plants of native North America*. In: Journal of Ethnopharmacology, Vol. 52, pp. 1–22

- Muffler K (2007): *Entwicklung und Anwendung von Optimierungsstrategien in der Marinen Biotechnologie unter besonderer Berücksichtigung der Charakterisierung einer Tryptophan-5-Halogenase*. Dissertation an der Techn. Universität Kaiserslautern
- Norse E A (1993, ed.): *Global Marine Biological Diversity: A Strategy for Building Conservation into Decision Making*. Island Press, Washington, D.C., pp. 14-37.
- Ober D (2007a): *Pflanzenextrakte als Arzneimittel?* In: Kreysa G, Grabley S (Hrsg.): *Vorbild Natur. Stand und Perspektiven der Naturstoff-Forschung in Deutschland*. DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V.: Frankfurt/M., pp. 14-17
- Ober D (2007b): *Keine Wunderwaffe aus dem Regenwald*. In: Kreysa G, Grabley S (Hrsg.): *Vorbild Natur. Stand und Perspektiven der Naturstoff-Forschung in Deutschland*. DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V.: Frankfurt/M., pp. 18-23
- OECD Environment Directorate (2005): *The Costs of Inaction with Respect to Biodiversity Loss*. Background Paper, EPOC high-level special session on the costs of inaction, 14. 04. 2005. Paris
- Padua L S de, Bunyapraphatsara N, Lemmens R H M J (1999): *Medicinal and poisonous plants*. Vol. 1. – Leiden, Netherlands, Backhuys (Plants Resources of South-East Asia 12/1)
- Piel E (2008.): *Naturheilmittel - Einstellungen und Verbraucherverhalten im Trend*. In: *ApothekenManager* Vol. 10/2008, pp.12 - 14, www.apothekenmanager.de/fileadmin/fm-apothekenmanager/2008-Okttober/Downloads/Naturheilmittel.pdf
- Proksch P, Ebel R (2005): *Marine Mikroorganismen als Ideengeber für neue Wirkstoffe*. Vortrag anlässlich der Tagung ‚Neues aus dem Meer - vom Produzenten in den Markt‘ vom WTSH und anderen am 8. Juni 2005, http://www.wtsh.de/wtsh/de/service/vortragscenter/vortragsdownloads/tagungsbaende/Meer/01_proksch_ebel.PDF
- Proksch P, Edrada-Ebel RA, Ebel R (2006): *Apotheke am Meeresgrund: Bioaktive Naturstoffe aus marinen Schwämmen*. In: *Biologie in unserer Zeit*, Vol. 36, Issue 3, pp. 150 – 159, DOI 10.1002/biuz.200610309, <http://www3.interscience.wiley.com/journal/112633372/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>
- Pühler A, Grabley S (2007): *Vorwort*. In: Kreysa G, Grabley S (Hrsg.): *Vorbild Natur. Stand und Perspektiven der Naturstoff-Forschung in Deutschland*. DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V.: Frankfurt/M., pp. 6-7
- Röver M (2006): *Arznei aus den Fluten. Forscher suchen nach neuen Wirkstoffen*. In: *Das Parlament* Nr. 25 2006. <http://www.das-parlament.de/2006/25/Thema/018.html>
- Schippmann U, Leaman D J, Cunningham A B (2002): *Impact of Cultivation and Gathering of Medicinal Plants on Biodiversity: Global Trends and Issues*. In: FAO. 2002. Biodiversity and the Ecosystem Approach in Agriculture, Forestry and Fisheries. Satellite event on the occasion of the Ninth Regular Session of the Commission on Genetic Resources for Food and Agriculture. Rome, 12-13 October 2002. Inter-Departmental Working Group on Biological Diversity for Food and Agriculture. Rome, <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/005/aa010e/aa010e00.pdf>
- Schöffski P (2002): *Medizin aus der Natur – Neue Wirkstoffe in der Krebsforschung*. In: MMH- Info, Presseinformation der Medizinischen Hochschule Hannover vom Februar 2002, pp.14-16
- Schutzgemeinschaft Deutscher Wald (2006): *Gesundheit aus dem Wald*. Merkblatt (1. Aufl. 1998). <http://www.tag-des-baumes.de/pdf/MB-Gesundheit%201998%20-%200,8%20MB.pdf>
- Sea Grant National (n.d.): *Research and Outreach in Marine Biodiversity: Science Protecting and Creating New Value from the Sea*. <http://www.seagrant.noaa.gov/themesnpa/biotechnology.html>
- Simon C P (2008): *Heilpflanzen: Zurück zur Natur*. In: *GEO Magazin* Nr. 02/08 - Die Kraft der Heilpflanzen, <http://www.geo.de/GEO/natur/oekologie/56047.html>

- Sneader W (1995): *Drug prototypes and their exploitation*. Chichester u.a.: John Wiley & Sons
- Storch V, Wehe T (2007): *Biodiversität mariner Organismen: Entstehung – Umfang – Gefährdung*. In: UWSF – Z Umweltchem Ökotox 19 (4), p.213 – 218
- Sukhdev P (2008): *The economics of ecosystems & biodiversity*. An interim report. Brüssel: European Communities
- Thines E, Weber R (2007): *Pilze. Ein Reich für sich*. In: Kreysa G, Grabley S (Hrsg.): *Vorbild Natur. Stand und Perspektiven der Naturstoff-Forschung in Deutschland*. DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V.: Frankfurt/M., pp. 58-61
- Tamayo G, Gàmez R, Guevara L (2004): *Biodiversity prospecting the INBio Experience*. In: Bull A (ed): *Microbial Diversity and Bioprospecting*. Washington: ASM Press, pp. 445–449
- TRAFFIC (1998): *Europe's Medicinal and Aromatic Plants: Their Use, Trade and Conservation*. A TRAFFIC Species in Danger Report, Juni 1998, WWF / IUCN (Hrsg.), www.traffic.org/plants/
- U.S. Commission on Ocean Policy (2004): *An Ocean Blueprint for the 21st Century*. Final Report. Washington, DC., <http://www.oceancommission.gov>
- VCI Verband der Chemischen Industrie (2005): *Voraussetzungen für einen nachhaltigen, erweiterten Einsatz von nachwachsenden Rohstoffen*. Positionspapier, 11.02.2005
- WBGU Wissenschaftlicher Beirat der Bundesregierung Globale Umweltveränderungen (1999): *Welt im Wandel. Erhaltung und nachhaltige Nutzung der Biosphäre*. Jahresgutachten 1999. Berlin u.a.: Springer
- Weleda (2005a): *Weleda bekennt sich zum Standort Deutschland*. Pressemitteilung v. 4.04.2005, www.weleda.de
- Weleda (2005b): *Weleda erhält Anerkennung für innovatives Umweltmanagement*. Pressemitteilung v. 14.04.2005, www.weleda.de
- Winston J (1992): *Systematics and Marine Conservation*. In: N. Eldredge (ed.): *Systematics, Ecology, and the Biodiversity Crisis*. Columbia University Press, New York, p. 148
- WWF Deutschland (2008): *Naturmedizin boomt - häufig auf Kosten der Natur. Heilpflanzen und „Heiltiere“ sind durch Übernutzung und Handel gefährdet* (mit Unterkapiteln). <http://www.wwf.de/themen/artenschutz/medizin-aus-der-natur/>

Anhang: Maritime Wirkstoffe - Überblick

Marine Source	Organism	Agent	Function	Notes
Sponge	<i>Discodermia dissoluta</i>	Disco-dermolide	Anticancer properties, immunosuppressive and cytotoxic activity	First isolated 1990, has entered phase I clinical trials as an anti-cancer agent in 2002; licensed to Novartis ^{1, 3, 5}
	<i>Lissodendoryx</i> sp	Isohomohalichondrin B	Cytotoxic activity, potent anti-tumour drug	First isolated in 1985, evidenced by in vitro tests, licensed to PharmaMar S.A.; in advanced preclinical trials ^{1, 3, 5}
	<i>Jaspis</i> sp.	Bengamide and Derivates	Derivates used for treating cancer diseases	Reported in 1986, as synthetic derivative from the microorganism <i>Myxococcus virescens</i> , licensed to Novartis; in clinical trials ^{1, 4, 5}
	<i>Auletta</i> ; <i>Siphonochalina</i>	Hemisterlins A & B	Peptide compounds demonstrate antitumor activity	A class of novel marine oligopeptides, most important the HTI-286. Derivatives enter clinical trials in 2002; licensed to Wyeth-Ayerst ^{1, 8, 9}
	<i>Luffariella variabilis</i>	Manoalide	Possesses analgesic and anti-inflammatory properties	Entered phase II human clinical trials as an experimental treatment for psoriasis, licensed by Allergan Pharmaceuticals. Price \$120/mg ^{2, 5}
	<i>Mycale hentscheli</i>	Peloruside A	Tubulin interactive agent, inhibits growth of human (HL-60) and mouse (32D-ras) myeloid leukemic cells	Licensed from University of Texas Southwestern Medical Center and Victoria University of Wellington, New Zealand, by biopharmaceutical company Reata Pharmaceuticals, Inc. First total synthesis completed, clinical trials will be entered ⁵
	<i>Petrosia contignata</i>	Contignasterol	Anti-asthma agent, activity as histamine blockers	Starting point for semisynthetic chemists, derivative IPL576,092 shows promise as an oral asthma medication. Licensed by Aventis Pharma, in clinical trials (various phases) ⁵
	<i>Agelas mauritianus</i>	KRN700	antitumor, immunostimulatory, drug may be a powerful biological response modifier	KRN7000 was placed into Phase I trials for cancer immunotherapy in Asia and Europe in 2001 ⁵
Bryozoan	<i>Bugula neri-</i>	Bryostatin	Demonstrated promising anti-cancer,	Licensed from Arizona State University for commercial development by Ger-

	<i>tina</i>	1	anti-tumor, and immunostimulant activities	man pharmaceutical company GPC Biotech. In Phase I/II clinical trials in U.S./Europe; U.S. National Cancer Institute (NCI) sponsored trials, price \$88/10 µg ^{1,2,5}
Sea hare	<i>Dolabella auricularia</i>	Dolastatin 10, Dolastatin 15	Peptides are promising anti-cancer drugs showing potency against breast and liver cancers, solid tumors and some leukemias	Phase II clinical have been completed. Synthetic analogs have been successfully synthesized, some are in pre-clinical/clinical pipeline. NCI sponsored trials. Price \$125/mg ^{1,2,5}
Tunicate	<i>Ecteinascidia turbinata</i>	Ecteinascidin 743	Promise in keeping tumors from becoming resistant to chemotherapy, may become important as a key ingredient in multi-drug 'cocktails'	Co-developed under the trade name Yondelis® by the Spanish marine pharmaceutical company PharmaMar and Johnson & Johnson subsidiary Ortho Biotech . In Phase III clinical trials in Europe and in U.S. ^{1,5,6}
	<i>Aplidium albicans</i>	Aplidine	Anti-cancer agent with low toxicity and a high specificity for tumor cells	First reported in a 1991 patent application. In Phase II clinical trials; licensed to PharmaMar S.A, under the trade name Aplidin® ^{1,5,6}
Gastropod	<i>Elysia ru(befescens)</i>	Kahalalide F	Gene inhibitor shows promise in treating a broad range of tumors	Completed Phase I human clinical trials in patients, and entered into Phase II trials for non-small cell lung cancer (NSCLC) and in melanoma in July 2004.; licensed to PharmaMar S.A. ^{1,5}
Coral	<i>Eleuthero-bia</i> sp., <i>Erythropodium caribaeorum</i>	Eleutherobin	Tubulin interactive agent, similar to the anti-cancer drug taxol	Currently synthetic production methods are being explored, under preclinical investigation ⁵
	<i>Sarcodictyon roseum</i> , <i>Eleuthero-bia aurea</i>	Sarcodictyins	Tubulin interactive agent	Preclinical research focusing on the sarcodictyins is being conducted by drug company Pharmacia-Upjohn ⁵
Actinomycete	<i>Micromonospora marina</i>	Thiocoraline	Shows activity against several standard drug screens, including breast cancer, colon cancer, renal cancer, and melanoma	Licensed to PharmaMar S.A.; is still undergoing advanced preclinical evaluation ^{1,5}

Cone snail	<i>Conus geographicus</i> , <i>Conus magus</i>	Ziconotide	Analgesic, as member of a newly described chemical family (conopeptides), very interesting as a pain management drug	Received approval in Dec. 2004 by the United States Food and Drug Administration for the treatment of intractable pain associated with cancer, AIDS and neuropathies. A synthetic version of the drug, SNX-111, is manufactured by licensee Elan Corporation under the trade name Prialt® ^{4,5}
Nemertea (Nemertine Worm)	<i>Paranemertes peregrina</i>	Anabaseine	Potential as a treatment of cognitive function loss, anti-Alzheimer agent	A synthetic analog, DMXBA (GTS-21) is currently under license by the Japanese pharmaceutical company Taiho and is in Phase I trials for treating Alzheimer's disease ⁵
Bivalve shellfish	<i>Spisula</i> (= <i>Mactromeris</i>) <i>polynyma</i>	Spisulosine (ES-285)	Antiproliferative (anti-tumor) agent	Natural product first reported 1999 from the commercially harvested Arctic surf clam <i>Spisula</i> . PharmaMar is presently directing Phase I clinical trials in Europe ⁵
Sea squirt	<i>Didemnum cuculliferum</i> , <i>Polysyncrator lithostrotum</i>	Vitilevuamide	Antitumor activity as demonstrated by standard in vitro and in vivo assays.	Licensed by the University of Utah Research Foundation ^{3,4}
	<i>Trididemnum solidum</i>	Didemnin B	Inhibit Herpes simplex viruses I and II, Rift Valley Fever virus, Venezuelan equine encephalitis virus, and yellow fever virus	The first metabolite from an ascidian to enter phase III clinical trials ^{3,4}

Quellen zur Tabelle:

- 1 Data from David J. Newman, National Cancer Institute, Natural Products Branch, Frederick, Md., cited from Committee on Marine Biotechnology (2002)
- 2 BioMol (www.biomol.com), cited from Committee on Marine Biotechnology (2002).
- 3 PatentStorm (n.d.): Descriptions of patents from the US Patent Office, www.patentstorm.us, investigated at March 15th, 2008
- 4 FreePatentsOnline (n.d.): Descriptions of patents, www.freepatentsonline.com, investigated at March 15th, 2008
- 5 Harbor Branch Media Lab, National Sea Grant Program (n.d.): Drugs from the Sea. Website on the world of marine biotechnology (MBT), www.marinebiotech.org, investigated at March 15th, 2008

- 6 Schöffski P (2002): Medizin aus der Natur – Neue Wirkstoffe in der Krebsforschung. In: MMH- Info, Presseinformation der Medizinischen Hochschule Hannover vom Februar 2002, pp.14-16.
- 7 Fenical W (1996): Marine Biodiversity and the Medicine Cabinet. The Status of New Drugs from Marine Organisms. In: Oceanography, Vol. 9, No. 1, pp.23-27
- 8 Mayer A M S, Rodríguez A D, Berlinck R G S, Hamann M T (2007): *Marine pharmacology in 2003–4: Marine compounds with anthelmintic antibacterial, anticoagulant, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiplatelet, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the cardiovascular, immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action.* In: Comparative Biochemistry and Physiology, Part C, Vol. 145 (2007), p. 553

Anhang:
Die Bedeutung genetischer Ressourcen für die 50
umsatzstärksten Medikamente

Medikament	Umsatz 2005 Mio US\$	Firma	Wirkstoff	Leitsubstanz / Herstel- lung	Nähe z. Na- turprodukt
Lipitor	12,986	Pfizer und Astel- las Pharma	Atorvastadin	Lovastatin Fermentation halbsynthetisch	2
Plavix / Iscover	6,345	Bristol-Myers Squibb und Sano- fi-Aventis	Clopidogrel- Bisulfat	Thienopyridin-Derivat, synthetisch	5
Advair / Sereti- de	5,465	GlaxoSmithKline	Fluticason- Propriolat	Hydrokortison und ande- re kortisonhaltige Ver- bindungen, halbsynthe- tisch mikrobiell	2
Norvasc	4,706	Pfizer	Amlodipin- Besylat	1,4-Dihydropyridin syn- thetisch	4b
Nexium	4,633	AstraZeneca	Esomeprazol	Nicotinamid synthetisch	4b
Zocor	4,382	Merck & Co	Simvastatin	Lovastatin Fermentation halbsynthetisch	2
Zyprexa	4,202	Eli Lilly	Olanzapin	Orthokain / Kokain syn- thetisch	4a
Prevacid / Ta- kepron	3,996	Tap Pharmaceu- tical Products und Takeda Pharmaceuticals	Lansoprazol	Nicotinamid synthetisch	4b
Diovan	3,676	Novartis	Fluconazol	Azomycin synthetisch	3
Enbrel	3,657	Amgen und Wy- eth	Tumor Necrose Faktor-alpha	Gene/ Proteine vom Menschen	6
Risperdal	3,552	Johnson & John- son	Risperidon	Atropin synthetisch	4a
Remicade	3,547	Johnson & John- son, Schering- Plough und Ta- nabe	Rekombinanter Antikörper Inffi- ximab	Gene / Proteine von Menschen und Mäusen	6
Effexor	3,459	Wyeth	Venlafaxine- Hy- drochlorid	Phenylethylamin-Derivat synthetisch	5
Protonix / Pan- tozol	3,428	Wyeth und Alta- na	Pantoprazol	Nicotinamid synthetisch	4b
Rituxan / Mab-	3,334	Roche und Ge-	rekombinanter	Gene / Proteine von	6

MabThera		nentech	Antikörper Rituximab	Menschen und Mäusen	
Procrit / Eprex	3,324	Johnson & Johnson	rekombinantes alpha- Erythropoietin	Gene / Proteine von Menschen	6
Aranesp	3,273	Amgen	rekombinantes alpha- Erythropoietin	Gene / Proteine von Menschen	6
Zoloft	3,256	Pfizer	Sertralin- Hydrochlorid	Adrenalin synthetisch	4b
Fosamax	3,191	Merck & Co	Natrium- Alendronat	Biphosphonat synthetisch	5
Cozaar / Hyzaar	3,037	Merck & Co	Natrium- Losartan	Tetrazolphenylbenzylimidazol-Derivat synthetisch	5
Singular	2,976	Merck & Co	Natrium- Montelukast	Cysteinylleukotrien-Analogen synthetisch	4b
Seroquel	2,883	AstraZeneca und Astellas Pharma	Quetiapine- Fumarat	Dibenzothiazepine-Derivat synthetisch	5
Lovenox / Clexane	2,668	Sanofi- Aventis	Natrium- Enoxaparin	Heparin Hydrolyse	1
Epogen	2,455	Amgen	rekombinantes alpha- Erythropoietin	Gene / Proteine von Menschen	6
Avandia / Avandament	2,419	GlaxoSmithKline	Rosiglitazon- maleat	Thiazolidinedion-Derivat synthetisch	5
AcipHex/ Parlet	2,405	Eisai und Johnson & Johnson	Rabeprazol	Benzimidazole-Derivat synthetisch	5
Mobic	2,367	Abott laboratories, Beohringer Ingelheim und dalichi Sankyo	Meloxicam	Dicoumarol synthetisch	5
Copaxone	2,299	Teva Pharmaceutical industries und Sanofi-Aventis	Glatiramer- Acetat	Polymer aus Aminosäuren L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin synthetisch	5
Actos	2,297	Takeda Pharmaceutical und Eli Lilly	Pioglitazon- Hydrochlorid	Thiazolidinedion-Derivat, synthetisch	5
Neulasta	2,288	Amgen	Pegfilgrastim	Verbindung aus rekombinantem Filgrastim (Gene/ Proteine vom Menschen) und Monomethoxypolyethyleneglycol	6

Zyrtec / Cirrus / Zyrtec-D	2,276	Pfizer, UCB, Daiichi Sankyo und Daiippon Sumitomo	Cetirizin-Hydrochlorid	Orthokain/Kokain synthetisch	4a
Pravachol	2,256	Bristol-Myers Squibb	Natrium-Pravastatin Mevastatin	Fermentation mikrobielle Umwandlung	2
Gleevec / Glivec	2,17	Novertis	Imatinib-Mesylat	Phenylaminopyriminid synthetisch	5
Aprovel / Avalide	2,092	Sanofi-Aventis und Bristol-Myers Squibb	Irbesartan	Losartan synthetisch	5
Lexapro / Cipralex	2,043	Forest Laboratories und H. Lundbeck	Escitalopra-Oxalat	S-Enantiomer von Citalopram, rezemisches bicyklisches Phthalat-Derivat synthetisch	5
Zithromax / Zmax	2,025	Pfizer	Azithomycin	Erythromycin Fermentation mikrobielle Umwandlung	2
Taxotere	2,003	Sanofi-Aventis	Docetaxel	Taxol Extraktion aus Organismen/Zellkulturen	1
Eloxantin / Eloxantine	1,947	Sanofi-Aventis	Oxaliplatin	Platinatom mit 1,2-Diaminocyclohexan und Oxalat synthetisch	5
Ambien / Stilnox	1,891	Sanofi-Aventis	Zolpidem-Tartrat	Serotonin synthetisch	4b
Abilify	1,877	Otsuka Pharmaceutical und Bristol-Meyers Squibb	Aripiprazol	Nicotinamid synthetisch	4b
Aricept	1,868	Eisai und Pfizer	Donepezil-Hydrochlorid	Atropin synthetisch	4a
NeoRecormon / Epogin	1,808	Roche und Chugai Pharmaceutical	rekombinantes alpha-Erythropoietin	Gene/Proteine vom Menschen	6
Lupron / Leuprin	1,782	Takeda Pharmaceutical und Tap Pharmaceutical Products	Leuprolid-Acetat	Analogon des gonadotropin-releasing Hormons synthetisch	3
Toprol / Seloken	1,735	AstraZeneca	Metoprolol-Succinat		5
Celebrex	1,730	Pfizer	Celecoxib	Pyrazol-Derivat synthetisch	5

Herceptin	1,722	Roche und Genentech	Rekombinanter Antikörper Trastuzumab	Gene/Proteine von Menschen und Mäusen	6
Wellbutrin XL / Wellbutrin	1,699	GlaxoSmithKline und Biovail	Bupropion-Hydrochlorid	Ephedrin synthetisch	5
Topamax	1,68	Johnson & Johnson	Topiramat	Sulfamate-Fruktose synthetisch	4b
Actonel	1,679	Procter & Gambler und Sanofi-Aventis	Natrium-Risedronat	Pyridinyl-Bisphosphonat synthetisch	5
Allegra / Telfast	1,674	Sanofi-Aventis	Fexofenadin-Hydrochlorid	Atropin synthetisch	4a

Quellen zur Tabelle:

Die Tabelle wurde entnommen aus:

Ling C Y, Frein M, Meyer H (2008): *Biopiraterie stoppen - Zugang und gerechter Vorteilsausgleich in der Konvention über die biologische Vielfalt (CBD)*. Beiträge zur Fachdebatte anlässlich der Vertragsstaatenkonferenz der Konvention über die biologische Vielfalt vom 19.-30. Mai in Bonn. Evangelischer Entwicklungsdienst EED.

www.eed.de/fix/files/doc/EED_Biopiraterie_stoppen_08_deu.pdf

und stützt sich auf folgende Quellen:

- PharmaLive (2006): *Top 500 Prescription Medicines by Worldwide Sales*
- Scussa F (2002): *Changes at the Top*. Pharma Business May 2002, pp. 24-28

Die Auswertung der Herkunft und Entwicklung der Wirkstoffe erfolgte mit Hilfe von:

- Sneader W (1995): *Drug prototypes and their exploitation*. Chichester u.a.: John Wiley & Sons
- Derek B, Najanishi K, Meth-Cohn O (1999): *Comprehensive Natural Products Chemistry*. Amsterdam u.a.: Elsevier, 9 Bände
- American Society of Health-System Pharmacists (2002): *AHFS Drug Information*. Bethesda: AHFS
- Dewick P M. (2002): *Medical Natural Products - A Biosynthetic Approach*, 2. Auflage. Chichester u.a.: John Wiley & Sons
- Sneader W (2002): *Drug discovery – A history*. Chichester u.a.: John Wiley & Sons

Nähe zum Naturprodukt – Die Ziffern bedeuten:

1 Der Wirkstoff wird direkt aus einem Organismus extrahiert,

2 Der Wirkstoff wird naturidentisch synthetisiert

3 Der extrahierte Stoff wird chemisch/mikrobiell umgewandelt

4a Der Wirkstoff stammt historisch von einem Naturstoff ab, der durch traditionelles Wissen genutzt wurde

4b Der Wirkstoff stammt historisch von einem Naturstoff ab ohne Verbindung zu traditionellen Wissen

5 Der Wirkstoff wird chemisch synthetisiert ohne ein Vorbild aus der Natur

6 Der Wirkstoff ist ein rekombinantes Protein