

## *Olea europaea* L., Olive tree

Y. Steigmeier, M. H. Kreuter

R & D Phytopharm. and Phytochem. Products, Flachsmann AG

Since ancient times the olive tree has been cultivated in the Mediterranean civilizations for the production of olives and olive oil. Named as Tree of life in the bible, the olive tree and its leaves have become the symbol for longevity and hope. In folk medicine the leaves are used in various ranges of indications like hypertension, gout, atherosclerosis, rheumatism but also diabetes and fever. The modern phytotherapy indicates the use of olive leaves for hypertensive states and as a diuretic agent. Numerous *in vitro* studies support the hypotensive, hypoglycemic, antimicrobial and antioxidant properties of olive leaves. In further clinical studies these indications have to be demonstrated. The latest research results suggest that the therapeutic effect of preparations from olive leaves is based on synergistic interactions of different plant compounds with different mechanisms of action.

### **Geschichtlicher Überblick**

Funde bei den Ausgrabungen in jungsteinzeitlichen Schichten (3700 v.Chr.) in Jericho nördlich des Toten Meeres sind die bisher ältesten Hinweise auf die Anfänge der Kulturolive [11]. Der Öl- oder Olivenbaum, angebaut zur Gewinnung von Öl und Tafeloliven, gilt denn auch als eine der ältesten und wichtigsten Kulturpflanzen der antiken Mittelmeervölker. In der Bibel symbolisiert der Olivenzweig Frieden sowie neues Leben und Hoffnung, wie die Geschichte der Sintflut zeigt: die Taube bringt Noah einen frischen Olivenzweig als Zeichen für das Ende der Sintflut [1]. Als Bäume des Lebens, deren Blätter zur Heilung der Völker dienen, werden die Ölbäume im Neuen Testament beschrieben [16].

Bereits bei Hippokrates dienten Olivenblätter als Wund- und Kühlmittel und zur Blutstillung, Dioskurides verwendete sie für Umschläge bei Hautentzündungen, Geschwüren, Soor und bei schlecht heilenden Wunden [11]. In der Volksmedizin werden Zubereitungen aus Olivenblättern gegen hohen Blutdruck, Gicht, Atherosklerose und Rheumatismus sowie bei Diabetes und gegen Fieber eingesetzt [27]. Die Kommission E gibt für Olivenblätter-Präparate blutdrucksenkende und harntreibende Eigenschaften an. Mangels ausreichender Wirksamkeitsnachweise, aber auch mangels bekannter Risiken wurde die Droge in die Kategorie Nullmonographie eingestuft [12]. Forschungen in neuerer Zeit beleuchten die postulierten Indikationen etwas näher.

### **Botanik**

*Olea europaea* L., Ölbaum oder Olivenbaum, engl. Olive tree ist eine von ca. 35 Arten der Familie Oleaceae. Zahlreiche Varietäten existieren, die Kulturform ist *O. europaea* ssp. *sativa* (HOFFM. et LINK) ROUY. Die Blätter stammen von den ebenfalls zu Oliven- und Ölgewinnung angebauten Bäumen aus Spanien und aus dem übrigen Mittelmeergebiet [9,27].

*O. europaea* ist heimisch im Mittelmeergebiet, bereits zur römischen Kaiserzeit war die Olivenkultur weit verbreitet. Im Zuge der Kolonialisierung wurde der Olivenbaum nach Nordamerika und Mexiko gebracht, im 19. Jahrhundert wurden Kulturen auch in Südamerika angelegt [9]. Der Ölbaum gedeiht am besten in allen Zonen mit trockenen, heißen Sommern und Winterfeuchte. Selbst trockene, felsige und kalkhaltige Böden kommen als Standorte des anspruchslosen Baumes vor [4].

*O. europaea* ssp. *sativa* ist ein bis 10 m hoher, immergrüner Baum mit knorrigem, verdrehtem Stamm und stark verzweigter, ausladender Krone. Die ganzrandigen, ledrigen Laubblätter sind gegenständig, von schmalelliptisch bis lanzettlicher Form mit aufgesetzter Stachelspitze und kurzem Stiel. Die Blattoberseite erscheint dunkelgrün mit einigen zerstreuten Schildhaaren, die Unterseite schimmernd durch die zahlreichen Schildhaare. Die traubigen Blütenstände sind aus 20-30 unauffälligen weissen Blüten zusammengesetzt und sitzen in den Blattachseln. Die Steinfrucht ist fleischig, pflaumenähnlich oder rundlich und bis zu 3,5 cm lang, anfangs grün, dann rot und bei der Reife schwarzblau [9,27].



**Fig.1:**

*Olea europaea* L., Oleaceae: A sprout bearing fruits, B flower, C longitudinal section of the fruit with exposed stone [Frohne D, Jensen U: Systematik des Pflanzenreichs. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York. 1985]

### Droge und offizielle Monographien

Olivenblätter sind zurzeit in keinem gültigen Arzneibuch monographiert. In der Französischen Pharmacopöe 10. Ausgabe werden die getrockneten Blätter von *Olea europaea* L. beschrieben, ein Gehalt an Oleuropein oder einem anderen Inhaltsstoff wird nicht bestimmt. In der früheren 9. Ausgabe Teil „Empfehlungen für die pharmazeutische Praxis“ werden zudem Angaben über Ernte, Inhaltsstoffe, pharmakologische Wirkungen sowie Dosierung gemacht. Für Olivenblätter werden hier antihypertensive, hypoglykämische und diuretische Wirkungen ausgewiesen. Bei der Integration der Französischen in die Europäische Pharmacopöe wurde die Monographie Olivenblätter nicht übernommen und ist somit nicht mehr gültig [20,21].

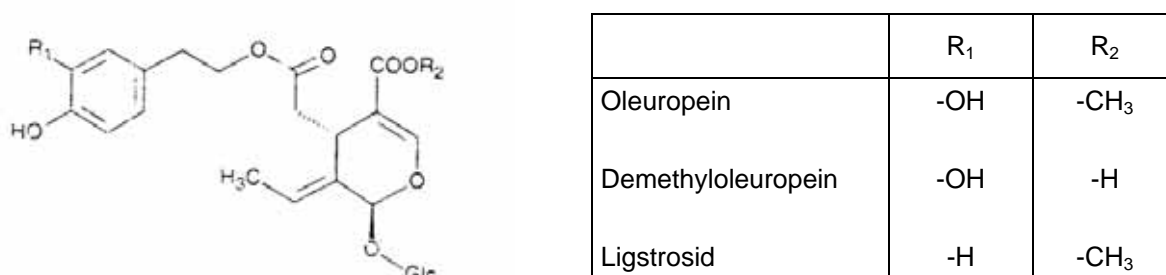
Die Kommission E gibt für Zubereitungen aus Olivenblättern blutdrucksenkende und harntreibende Wirkungen bei Hypertonie an. Die Wirksamkeit ist bei diesen Anwendungsgebieten nicht ausreichend belegt und somit kann eine therapeutische Anwendung nicht vertreten werden. Als Bestandteile des Arzneimittels gelten Olivenblätter bestehend aus den frischen oder getrockneten Blätter von *Olea europaea* L. sowie deren Zubereitungen [12].

### Inhaltsstoffe

Hauptinhaltsstoff der Droge ist das für Oleaceen spezifische bittere Secoiridoidglycosid Oleuropein. Die zur Zeit bekannten zahlreichen Inhaltsstoffe werden verschiedenen Stoffklassen zugeordnet: Secoiridoidglycoside (neben Oleuropein Oleurosid, Ligstrosid, Oleosid-7,11-dimethylester) [6,15,18], ubiquitäre Triterpensäuren (Oleanolsäure, Maslinsäure), phenolische Verbindungen (Hydroxytyrosol, Chlorogensäure, Verbascosid), Flavonoide (Luteolin, Luteolin-7-O-glucosid, Rutin,

Apigenin-7-glucosid, Apigenin-7-rutosid, Apigenin, Quercetin, Quercitrin) [15,22] und Biflavonoide, als Saccharide wurden hauptsächlich Glucose und ausserdem der bei Oleaceen weit verbreitete Zuckeralkohol Mannitol gefunden [25], sowie Sterole, Phenolcarbonsäuren und lipophile Inhaltsstoffe aus dem Epicuticularwachs. Chemotaxonomisch bemerkenswert ist das Vorkommen von Spuren von Chinaalkaloiden in den Blättern von *O. europaea*. Sie wurden bisher in keiner anderen Olea-Art gefunden und fehlen mit einer Ausnahme auch in allen anderen Gattung der Oleaceen [26]. Weitere Komponenten wie wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe, toxische Substanzen gilt es in den nächsten Jahren zu entdecken.

**Fig. 2:** Secoiridoid glycosides originating from *Olea europaea* L. [27]:



## Pharmakologie

### Hypertonie

Der Begriff Hypertonie umfasst nicht nur den Anstieg des Blutdruckes an sich, sondern ist charakterisiert durch vermehrte Gefässerkrankungen mit dem Risiko fortschreitender Schädigungen. Obwohl eine grosse Anzahl chemischer Arzneimittel zur Normalisierung des Blutdruckes und zur Verhinderung von Folgeerkrankungen zur Verfügung steht, kann doch eine Reihe von Nebenwirkungen die Lebensqualität des Patienten beträchtlich einschränken. Die Suche nach therapeutisch zuverlässigen und sicheren, aber nebenwirkungsarmen Pharmaka aus pflanzlichen Quellen muss demnach Objekt weiterer Forschungen sein.

Schon früh machten experimentelle Studien auf die hypotensive Wirkung von Olivenblättern aufmerksam [13,19]. Untersuchungen an normotonen narkotisierten Ratten mit einer Abkochung aus frischen Olivenblättern ergaben eine Senkung des Blutdrucks, sowie eine Vasodilatation der isolierten Rattenaorta. Die Gefässerweiterung wurde unabhängig ob mit oder ohne Endothelium beobachtet [35].

Anhand eines in vivo-Versuchs an Ratten [5] wurde der Effekt des ethanolischen Olivenblätter-Spezialextraktes EFLA® 943 auf den durch die orale Gabe von L-NAME künstlich erhöhten Blutdruck untersucht. Bei oraler Verabreichung von L-NAME allein entwickelten die Tiere im Lauf von 4-5 Wochen eine Hypertonie, nach 8 Wochen zeigte sich im Schnitt eine Erhöhung des Blutdrucks um 91 %. Dosisabhängig konnte eine Senkung, bei der höchsten Dosis gar eine vollständige Unterdrückung der durch L-NAME induzierten Blutdrucksteigerung festgestellt werden.

Oleacein, ein weiteres Secoiridoid aus *O. europaea*, erwies sich als potenter ACE-Hemmer [8]. Während lange Zeit die hypotensive Wirkung der Olivenblätter allein dem Oleuropein zugeschrieben worden ist, muss heute davon ausgegangen werden, dass diese durch Substanzen

mit verschiedenen Wirkmechanismen hervorgerufen wird. Neben Oleuropein und Olacein enthalten die Blätter auch deren Esteranteil Hydroxytyrosol, welches sich als Calciumantagonist erwiesen hat [23]. Eine Studie an 30 hypertensiven Patienten zeigte einen signifikanten antihypertensiven Effekt eines wässrigen Olivenblätterextraktes über 3 Monate hinweg. Während dieses Zeitraumes konnten keine Nebenwirkungen beobachtet werden [3].

### **Hypoglykämische Wirkung**

Infolge Überernährung und Bewegungsarmut nimmt die Inzidenz von nicht insulinabhängigem Diabetes in der Bevölkerung der Industrieländer laufend zu. Gefürchtet sind vor allem die Spätschäden wie Gefässerkrankungen, eingeschränkte Nierenfunktion, Retinopathien bis hin zur Erblindung.

Eine an normoglykämische Ratten verabreichte Abkochung aus frischen Olivenblättern senkte den Serumglucose-spiegel in Abhängigkeit der saisonalen Oleuropeinkonzentration der Blätter, in geringerem Mass auch Oleuropein. Ebenso bei Ratten mit alloxaninduziertem Diabetes vermochte Oleuropein die Serumglucose zu reduzieren. Als mögliche Wirkmechanismen wurden die Verstärkung der glucosebedingten Insulinfreisetzung sowie eine gesteigerte periphere Glucoseaufnahme diskutiert [7]. Die grössere Wirkung der Abkochung deutet auf die Anwesenheit von weiteren wirksamkeitsbestimmenden Komponenten hin. Zur Untersuchung der Glucosetoleranz wurden an gesunde Ratten eine Stärkelösung oral gegeben und die Änderung der Blutzuckerspiegel in Abhängigkeit der Zeit gemessen. Zusätzlich verabreichter ethanolischer Olivenblätter-Spezialextrakt EFLA® 943 senkte den Glucosespiegel deutlich. Ebenso an Ratten mit induziertem Typ II Diabetes zeigte derselbe Extrakt einen ausgeprägten Blutglucose senkenden Effekt [5].

### **Antimikrobielle Wirkung**

Während der frühen 70er Jahre wurde die antivirale Wirkung von L-Calciumelenolat, isoliert durch milde Säurehydrolyse eines wässrigen Olivenblätterextraktes, in-vitro untersucht. Eine gute Hemmwirkung an verschiedenen Viren konnte gezeigt werden, doch da L-Calciumelenolat eine starke Bindung an Plasmaproteine aufweist und dies zu dem Schluss führte, dass die Substanz in-vivo weitgehend unwirksam sei, wurden weitere Forschungen aufgegeben. Die Tatsache, dass die R-Form, erhalten durch  $\beta$ -glycosidische Spaltung des Oleuropeins, dank seiner Stereochemie keine Proteinbindung eingeht und daher sehr wohl Wirksamkeit zeigen kann, wurde ausser Acht gelassen [24]. Verschiedene weitere in vitro Studien wurden durchgeführt [2,10,14,28,29,30], der Nachweis einer in vivo Aktivität von phenolischen Inhaltsstoffen aus Olivenblättern in Mensch oder Tier ist jedoch immer noch ausstehend.

### **Antioxidative Wirkung**

In den Mittelmeerländern ist die Inzidenz von Herz-Kreislaufkrankheiten gering. Dieser Effekt wurde assoziiert mit dem Konsum von frischem Obst und Gemüse sowie Olivenöl als Hauptfettlieferant. Für die im Öl sowie in den Blättern enthaltenen Polyphenole konnten antioxidative Eigenschaften verschiedentlich nachgewiesen werden. Le Tutour et al. fanden für Olivenblätterextrakt, Oleuropein und Hydroxytyrosol stärkere antioxidative Wirkung als für Vitamin E und BHT, der Extrakt war am wirksamsten dank des hohen Oleuropeingehaltes und auch dank einem geringeren Anteil an Flavonoiden [15]. Visioli et al. untersuchten die

antioxidativen Eigenschaften von Oleuropein und seiner Abbauprodukte in einer Reihe von Experimenten: gefunden wurden gute Radikalfängereigenschaften [31], Hemmung der durch Kupfersulfat induzierten LDL-Oxidation [33,34,] sowie die Steigerung der Nitritproduktion in Mäusemakrophagen durch Oleuropein, ein Effekt, der durch L-NAME blockiert wurde [32]. Einer anderen Forschergruppe gelang es ebenfalls, eine durch Kupfersulfat induzierte LDL-Oxidation mittels des Olivenblätter-Spezialextraktes EFLA® 943 zu hemmen [5].

## **Toxikologie**

Zusätzlich zum Nachweis der Wirksamkeit muss für jede Arzneisubstanz, ob natürlichen oder synthetischen Ursprungs, eine toxikologische Prüfung erfolgen. Die Kommission E nennt punkto Nebenwirkungen, Gegenanzeigen und Interaktionen keine bekannten Risiken [12]. Oleuropein wurde Albinomäusen intraperitoneal verabreicht und verursachte bis zu einer Dosis von 1 g/kg Körpergewicht während eines Beobachtungszeitraumes von 7 Tagen keinerlei toxische Reaktionen [19]. Ebenfalls an Mäusen wurde ein Produkt bestehend aus 70 % Oleuropein getestet: die LD<sub>50</sub> betrug 1300 mg/kg KG nach i.p. Gabe und kleiner als 3000 mg/kg KG nach oraler Gabe [11].

Das fünffache der höchsten Dosis des Olivenblätter-Spezialextraktes EFLA® 943 getestet für den blutdrucksenkenden Effekt wurde einer Gruppe Ratten während 8 Wochen gegeben, wobei eine gute Verträglichkeit und keinerlei Anzeichen einer potentiellen Toxizität festgestellt werden konnten [5].

Onderoglu et al. wiesen eine signifikante Verbesserung der durch Streptozotocin induzierten Gefässschädigungen durch die Gabe von Olivenblätterinfus an Ratten im Langzeitversuch nach [17]. Daraus postulierten sie eine Schutzfunktion von Olivenblätterzubereitungen auf die gefässbedingten Spätschäden des Diabetes.

## **Ausblick**

Angesichts der weltweit immer grösser werdenden Anzahl an Hypertonie und Diabetes Typ II leidenden Patienten drängt sich eine nebenwirkungsarme Therapie dieser Erkrankungen und der daraus entstehenden Gefässschädigungen mehr und mehr auf. Bereits in der Bibel zum Baum des Lebens ernannt, dessen Blätter zur Heilung der Völker dienen, sollte der Ölbaum auch heutzutage als wichtige Quelle eines natürlichen Arzneimittels angesehen werden. Olivenblätter in Form von qualitativ hochwertigen pharmazeutischen Zubereitungen mit ihren hypotensiven, hypoglykämischen, antioxidativen und damit gefässschützenden Eigenschaften, doch mit geringem Risikopotential könnten in Zukunft eine wertvolle Ergänzung zur Behandlung dieser Krankheiten werden. Um dies zu untermauern, sind weitere Forschungen und vor allem klinische Studien in Angriff zu nehmen.

### **Korrespondenz:**

Dr. M. H. Kreuter  
Head of Business Unit Pharma  
Flachsmann AG  
Rütiwisstrasse  
CH-8820 Wädenswil

## Referenzen

1. Altes Testament, 1. Buch Mose (Genesis) 8,11
2. Bisignano G, et al. On the in-vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *J Pharm Pharmacol.* 1999;51(8):971-4.
3. Cherif S, et al. [A clinical trial of a titrated Olea extract in the treatment of essential arterial hypertension]. *J Pharm Belg.* 1996;51(2):69-71.
4. Encyclopaedia Britannica, A new survey of universal knowledge. Hazell Watson and Viney Limited, London; 1962,16:773
5. Flachsmann AG, R&D Department, Recent research revelations, *Personal communications.* 2001
6. Gariboldi P, Jommi G, Verotta L. Secoiridoids from *Olea europaea*. *Phytochemistry.* 1986;25(4):865-9
7. Gonzalez M, et al. Hypoglycemic activity of olive leaf. *Planta Med.* 1992;58(6): 513-5.
8. Hansen K, et al. Isolation of an angiotension converting enzyme (ACE) inhibitor from *Olea europaea* and *Olea lancea*. *Phytomedicine.* 1996;2(4):319-325.
9. Hegi, G.: Illustrierte Flora von Mitteleuropa Band V/3, A. Pichlers Witwe und Sohn, Wien 1935 S. 1934-44
10. Juven B, Henis Y, Jacoby B. Studies on the mechanism of the antimicrobial action of oleuropein. *J Appl Bacteriol.* 1972;35(4):559-67.
11. Koch H, Bittmann B. *Olea europaea*, Wissenschaftliches Erkenntnismaterial. *Kooperation Phytopharmaka Bonn* 1987
12. 12. Kommission E, Bundesanzeiger Nr. 11 vom 17.1.1991
13. Kosak R, Stern P. Pharmakologie des blutdrucksenkenden Prinzips der Olivenblätter. *Arzneimittel-Forschung.* 1972,22:1476-86
14. Koutsoumanis K, et al. Modelling the effectiveness of a natural antimicrobial on *Salmonella enteritidis* as a function of concentration, temperature and pH, using conductance measurements. *J Appl Microbiol.* 1998;84(6): 981-7.
15. Le Tutour B, Guedon D. Antiosicative activities of *Olea europaea* leaves and related phenolic compounds. *Phytochemistry.* 1992;31(4):1173-8
16. Neues Testament, Offenbarung des Johannes. 22,2
17. Onderoglu S, et al. The evaluation of long-term effects of cinnamon bark and olive leaf on toxicity induced by streptozotocin administration to rats. *J Pharm Pharmacol.* 1999;51(11):1305-12.
18. Panizzi L, Scarpati M.L, Oriente G, The constitution of oleuropein, a bitter glucoside of the olive with hypotensive action. *Gazz. Chim. Ital.* 1960,90:1449-85
19. Petkov V, Manolov P. Pharmacological analysis of the iridoid oleuropein. *Arzneimittelforschung.* 1972;22(9):1476-86.
20. Pharmacopée Française 9ième édition
21. Pharmacopée Française 10ième édition
22. Pieroni A, et al. In vitro anti-complementary activity of flavonoids from olive (*Olea europaea* L.) leaves. *Pharmazie.* 1996;51(10):765-8.

23. Rauwald HW. et al. Screening of nine vasoactive medicinal plants for their possible calcium antagonistic activity. Strategy of selection and isolation for the active principles of *Olea europaea* and *Peucedanum ostruthium*. *Phytotherapy Research*. 1994;8:135-140.
24. Renis HE. In vitro antiviral activity of calcium elenolate. *Antimicrob Agents and Chemother* 1970: 167-72
25. Romani A, et al. Extraction, purification procedures and HPLC-RI analysis of carbohydrates in olive (*Olea europaea* L.) plants. *Chromatographia*. 1994;39(1/2):35-9
26. Schneider G, Kleinert W.: Zur Morphologie und Anatomie der Olivenblätter. *Planta Med* 22(2) (1972) 109-116
27. Schütt H, Schulz V; Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, eds: Hänsel R, et al., 5<sup>th</sup> edition, vol. 5, Springer, Berlin (1993)
28. Tassou CC, et al. Effect of phenolic compounds and oleuropein on the germination of *Bacillus cereus* T spores. *Biotechnol Appl Biochem*. 1991;13(2):231-7.
29. Tassou CC, Nychas GJ. Inhibition of *Salmonella enteritidis* by oleuropein in broth and in a model food system. *Lett Appl Microbiol*. 1995;20(2):120-4.
30. Tranter HS, Tassou SC, Nychas GJ. The effect of the olive phenolic compound, oleuropein, on growth and enterotoxin B production by *Staphylococcus aureus*. *J Appl Bacteriol*. 1993;74(3):253-9.
31. Visioli F, Bellomo G, Galli C. Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998; 247(1):60-4.
32. Visioli F, Bellosta S, Galli C. Oleuropein, the bitter principle of olives, enhances nitric oxide production by mouse macrophages. *Life Sci*. 1998;62(6):541-6.
33. Visioli F, Galli C. Oleuropein protects low density lipoprotein from oxidation. *Life Sci*. 1994;55(24):1965-71.
34. Visioli F, Galli C. The effect of minor constituents of olive oil on cardiovascular disease: new findings. *Nutr Rev*. 1998,56(5):142-7.
35. Zarzuelo A, et al. Vasodilator effect of olive leaf. *Planta Med*. 1991;57(5):417-9.