

Arzneipflanzen gegen Infektionen

Neue Targets, neue Wirkstoffe und neue Ansätze aus der Natur

Vor dem Hintergrund weltweit zunehmender Resistenzen wird der sachgemäße Einsatz von Antibiotika immer dringlicher. Um deren Verbrauch und damit weitere Resistenzentwicklungen zu reduzieren, sind andere Behandlungsansätze gefragt. In vielen Fällen können Phytotherapeutika sinnvolle Alternativen darstellen. Besonders auch, weil es sich dabei um Naturstoffgemische handelt, die synergistisch wirken und andere Virulenzfaktoren als Antibiotika zum Ziel haben.

Andreas Hensel

Klassische Antibiotika beeinflussen in den meisten Fällen die bakterielle Zellwandneubildung, die Proteinsynthese am Ribosom oder die Permeabilität der bakteriellen Zellmembran. Aufgrund der teilweise hochspezifischen Angriffspunkte dieser Wirkstoffe kann durch Mutation der molekularen Targets sehr schnell Resistenzentwicklung auftreten. Im Pflanzenreich haben sich evolutionär antibakterielle, antifungale und antivirale Strategien entwickelt, die zum einen auf der Bildung antibakterieller Naturstoffgemische beruhen, die in Gesamtheit meist besser wirksam sind als die isolierten Einzelverbindungen (Synergismus). Zum anderen adressieren viele dieser Abwehrstoffgemische Virulenzfaktoren der Pathogene, die durch bisher verfügbare Arzneistoffe nicht beeinflusst werden (1). So binden pflanzliche Gerbstoffe häufig an Oberflächenstrukturen bakterieller (outer membrane proteins, OMP) oder viraler Pathogene, was die frühe Interaktion mit den Wirtszellen massiv einschränken kann (*Abbildung 1*). So beeinflussen z.B. galloylierte oligomere Proanthocyanidine (z.B. aus Sauerampferkraut [*Rumex acetosa*]) virales Hämagglutinin des Influenzavirus (H1N1) oder Herpes-simplex-

Virus 1 (HSV-1), das für die Adhäsion der Viruspartikel an die Wirtszelle benötigt wird (2,3).

Parodontalinfekte

Diese Verbindungsklasse der Proanthocyanidine kann aber auch als lokal verwendbare Mundspülung gegen gramnegative Erreger wie z.B. *Porphyromonas gingivalis*, einen Haupterreger entzündlicher Parodontalerkrankungen, eingesetzt werden, was dazu führt, dass die Wirtszellen in geringerem Umfang infiziert werden (4–6). Aufgrund des adstringierenden Charakters der Verbindungsklasse der Proanthocyanidine ergeben sich zusätzlich erwünschte antiinflammatorische Wirkungen oder Wundverschluss von Mikroblutungen, was bei Periodontitis oder Gingivitis positiv zur Linderung der Beschwerden beitragen kann (6).

Harnwegsinfektionen – uropathogene *E. coli* Antiadhäsion durch Hemmung des Chaperon-Usher-Systems

Furocumarine aus Selleriesamen (*Apium graveolens*) beeinflussen die Adhäsion uropathogener *Escherichia (E.) coli* (UPEC) an Nieren- und Blasenepithelzellen (7). Diese Befunde decken sich sehr gut mit der traditionellen Anwendung von Selleriesamentee im Vorderen Orient. Ebenfalls als Blockierer der bakteriellen Adhäsion von UPEC an die Wirtszelle und durch Hemmung der Invasion in die Zelle hinein kann Katzenbarttee (*Orthosiphon aristatus*, Java-Tee) angesehen werden (8). Als Wirkstoffe werden hierbei polymethoxylierte Flavone angesehen, die auch in dieser Pflanze in einem Gemisch vorliegen, die den gleichen Grundkörper (Flavon) aufweisen, aber sich im Substitutionsmuster unterscheiden, wodurch sich unterschiedliche physiko-chemische Eigenschaften ergeben (9,10). In der Mischung sind aber diese Verbindungen besser wirksam als die Einzelverbindungen.

Interessant ist der Wirkungsmechanismus dieser Verbindungen, da sie das sogenannte Chaperon-Usher-System der Bakterien hemmen, eine Enzymmaschinerie, die dafür verant-

MERKPUNKTE

- Weltweit zunehmende Antibiotikaresistenzen machen die Suche nach alternativen Behandlungsansätzen immer dringlicher.
- Nicht jeder Infekt bedarf eines Antibiotikums, in vielen Fällen sind Antibiotika gar wirkungslos (virale Infekte!).
- Pflanzliche Arzneimittel können sinnvolle Alternativen sein, da sie andere Angriffspunkte der Pathogene zum Ziel haben und oft besser verträglich sind.
- Phytotherapeutika sind häufig Naturstoffgemische, die in ihrer Gesamtheit besser wirken (Synergismus) als isolierte Einzelverbindungen.
- Auch virale Infekte lassen sich gut mit Arzneipflanzen behandeln.

wortlich ist, die Fimbrien (Pili) der Bakterien koordiniert zu falten und korrekt auf der Aussenseite der äusseren Membran zu positionieren. Da die Erkennung der Wirtszellbindungsstellen durch das Protein FimH auf der Spitze der Fimbrien bewerkstelligt wird, erklärt die Hemmung des Chaperon-Usher-Systems die verminderte Fähigkeit von UPEC zur erfolgreichen Interaktion mit der Zielzelle, was wiederum zur reduzierten Infektion führt (8).

Synergieeffekte im Extraktionsprozess

Eine weitere Droge, die traditionell bei Harnwegsinfektionen verwendet wird, sind Birkenblätter aus *Betula pendula* und *Betula pubescens*. Auch diese Drogen hemmen das Chaperon-Usher-System und wirken deswegen antiadhäsiv gegenüber UPEC. Verantwortlich hierfür ist eine Gruppe an malonylierten Dammaran-Triterpenen.

Interessanterweise werden diese Stoffe aus der Droge *Betulae folium* mit heissem Wasser nur in sehr geringem Ausmass extrahiert, was sicher die Anwendung der Droge als Tee beeinflussen wird. Allerdings finden sich in der traditionellen Literatur immer wieder Hinweise auf die Verwendung von Drogenmischungen zur Therapie von unkomplizierten Harnwegsinfektionen. Eine kürzlich durchgeführte Untersuchung von möglichen synergistischen Effekten bei Drogenmischungen, wie sie in Deutschland im Rahmen der behördlich zugelassenen Standardzulassungen empfohlen werden, zeigte, dass durch Zusatz von Goldrutenkraut zu den Drogenmischungen die Extraktion der Dammarane massiv verbessert wird und aus diesen komplexen Teemischungen bessere antibakterielle Extrakte generiert werden als bei Verwendung der einzeln extrahierten Drogen.

Hemmung der Invasion

Ein anderer Mechanismus wurde für alkylierte Cumarsäureester aus Rhizomen von *Agropyron repens* (Queckenwurzel) gefunden, die die Invasion von Erregern in die Wirtszelle über eine Membranbeeinflussung reduzieren (11).

Immunaktivierung

Einen ganz anderen Mechanismus finden wir bei Extrakten aus Schachtelhalmkraut (*Equisetum arvense*) oder Extrakten aus Cranberryfrüchten (*Vaccinium macrocarpum*) (12–14). Durch diese Extrakte werden nach oraler Gabe Abwehrmechanismen des angeborenen Immunsystems in der Niere aktiviert, es erfolgt eine signifikante Induktion des Tamm-Horsfall-Proteins, das in der Henleschen Schleife gebildet und in den Urin abgegeben wird. Dieses Glykoprotein, das sehr viele Mannosyl-Zuckerreste an das Peptidgerüst gebunden hat, bindet an die Mannose-Bindestelle von FimH aus uropathogenen *Escherichia coli* und blockiert damit die Interaktion der Bakterien mit der Blasen- oder Nierenzelle. Somit sind diese Extrakte auch als Immunaktivatoren spezifischer Abwehrmechanismen zu verstehen.

Hemmung der zwischenbakteriellen Kommunikation

Weitere Möglichkeiten, die uns die Natur bietet, bakterielle Pathogene zu beeinflussen, sind z.B. eine Unterbindung des

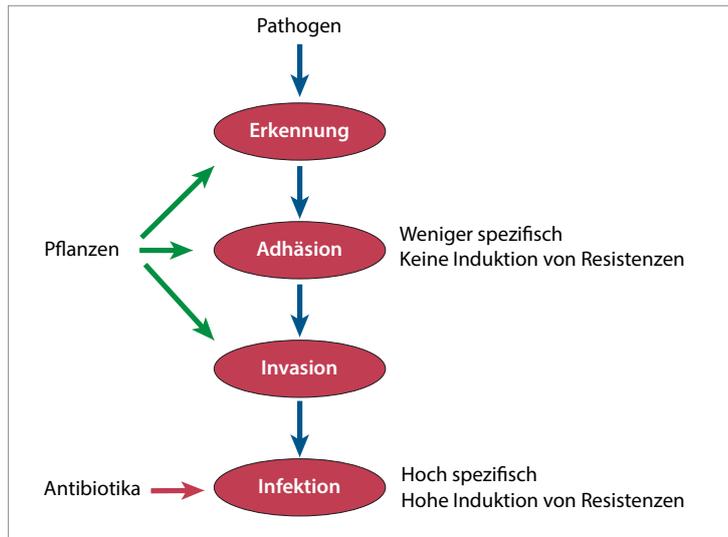


Abbildung 1: Angriffspunkte von Phytopharmaka vs. klassischen Antibiotika (Quelle: Prof. Andreas Hensel, Universität München)

Phytopharmaka bei Harnwegsinfekten

Harnwegsdesinfizienzien

- Bärentraubenblätter (Wirkstoff Arbutin)
- Meerrettichwurzel/Kapuzinerkresse (Wirkstoffe Senföle)

Antiadhäsive Drogen

- Orthosiphonblätter (Wirkstoffkomplex polymethoxylierte Flavone)
- Cranberry-Fruchtextrakt
- Selleriefrüchte
- Schachtelhalmkraut
- Mannose

Hartreibende Drogen

- Birkenblätter
- Brennesselblätter
- Goldrutenkraut (Echte, Kanadische, Riesengoldrute)
- Liebstockelwurzel
- Queckenwurzelstock
- Schachtelhalmkraut
- Wacholderbeeren: Wirkung durch Nierenreizung

Antientzündliche Drogen

- Hauhechelwurzel
- Kamillenblüten
- Schafgarbenkraut

Quelle: Prof. Andreas Hensel, Universität München, nach (18)

Quorum Sensings, das die Kommunikation zwischen Bakterien untereinander vermittelt, oder auch die Hemmung der Biofilmbildung (15).

Virale Infekte

Interessant sind auch kürzlich publizierte Befunde, dass Hypericin aus Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) eine sehr

Quelle: Mohamed FF et al. (16). © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. CC BY (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

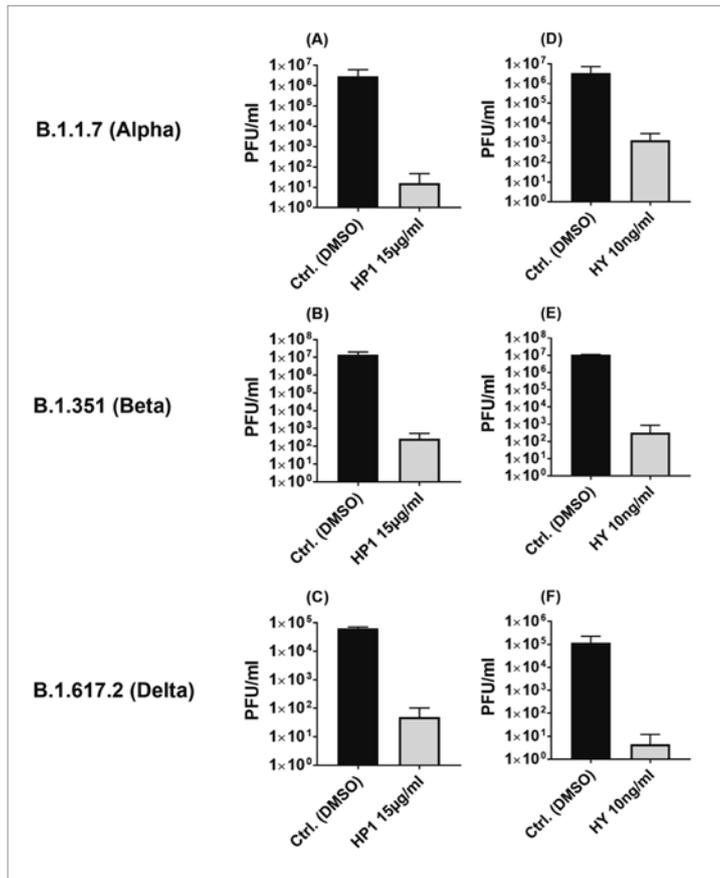


Abbildung 2: Einfluss von Johanniskraut-Extrakt (HP1) und Hypericin (HY) auf die Vermehrung unterschiedlicher SARS-CoV2-Varianten

starke antivirale Aktivität gegenüber behüllten Viren (z.B. SARS-CoV-2) im niedrigen nanomolaren Bereich aufweist (Abbildung 2) (16). Vermutlich interagiert das Naphtodianthron mit Bestandteilen der viralen Hüllmembran und beeinflusst deren Fluidität. Weiterführende Untersuchungen hierzu sind notwendig, um die Möglichkeit zu prüfen, inwieweit Hypericin tatsächlich Infektionen mit behüllten Viren vorbeugen kann.

Basierend auf diesen Untersuchungen wurde kürzlich eine ganz neue Klasse antiviraler Naturstoffe aufgezeigt, nämlich sogenannte Fusionsinhibitoren. Diese Verbindungen, meist aus der Stoffklasse der triterpenoiden Saponine, unterbinden die Fusionsmaschinerie zwischen Wirtszellmembran und viraler Membran, teilweise über hochspezifische Änderungen an den beteiligten Fusionsproteinen. Spannende Beispiele, die auch sicher in Therapieversuchen verifiziert werden sollten, sind Aescin sowie Saponin-angereicherte Extrakte aus *Anagallis arvensis*, dem Acker-Gauchheil (17).

Schlussfolgerung

Die Natur bietet uns therapeutisch sehr spannende und effiziente Möglichkeiten – wir müssen sie nur zu nutzen verstehen. □



Prof. Dr. Andreas Hensel

Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie
 Universität Münster
 Corrensstraße 48
 D-48149 Münster
 E-Mail: ahensel@uni-muenster.de

Interessenlage:

Der Autor hat angegeben, keine Interessenkonflikte zu haben.

Zusammenfassung anlässlich der 38. Jahrestagung der Schweizerischen Medizinischen Gesellschaft für Phytotherapie (SMGP), 28. November 2024, Baden

Referenzen:

- Hensel A et al.: Pflanzliche Extrakte gegen virale Infektionen des oberen Rachenraumes. *Zeitschrift für Phytotherapie*. 2020;41(02):52-54. doi:10.1055/a-1102-1662
- Derksen A et al.: 3-O-galloylated procyanidins from *Rumex acetosa* L. inhibit the attachment of influenza A virus. *PLoS One*. 2014;9(10):e110089. doi:10.1371/journal.pone.0110089
- Gescher K et al.: Oligomeric proanthocyanidins from *Rumex acetosa* L. inhibit the attachment of herpes simplex virus type-1. *Antiviral Res*. 2011;89(1):9-18. doi:10.1016/j.antiviral.2010.10.007
- Bunte K et al.: Polyphenols in the prevention and treatment of periodontal disease: A systematic review of in vivo, ex vivo and in vitro studies. *Fitoterapia*. 2019;132:30-39. doi:10.1016/j.fitote.2018.11.012
- Schmuck J et al.: Extract from *Rumex acetosa* L. for prophylaxis of periodontitis: inhibition of bacterial in vitro adhesion and of gingipains of *Porphyromonas gingivalis* by epicatechin-3-O-(4??8)-epicatechin-3-O-gallate (procyanidin-B2-Di-gallate). *PLoS One*. 2015;10(3):e0120130. doi:10.1371/journal.pone.0120130
- Selbach S et al.: Microbiological and Clinical Effects of a Proanthocyanidin-enriched Extract from *Rumex acetosa* in Periodontally Healthy Carriers of *Porphyromonas gingivalis*: a Randomized Controlled Pilot Study. *Planta Med*. 2023;89(11):1052-1062. doi:10.1055/a-1728-2249
- Sarshar S et al.: Antiadhesive hydroalcoholic extract from *Apium graveolens* fruits prevents bladder and kidney infection against uropathogenic *E. coli*. *Fitoterapia*. 2018;127:237-244. doi:10.1016/j.fitote.2018.02.029
- Beydokthi S et al.: Orthosiphon stamineus extract exerts inhibition of bacterial adhesion and chaperon-usher system of uropathogenic *Escherichia coli*-a transcriptomic study. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019;103(20):8571-8584. doi:10.1007/s00253-019-10120-w
- Deipenbrock M, Hensel A: Polymethoxylated flavones from *Orthosiphon stamineus* leaves as antiadhesive compounds against uropathogenic *E. coli*. *Fitoterapia*. 2019;139:104387. doi:10.1016/j.fitote.2019.104387
- Deipenbrock M et al.: Seven-day Oral Intake of *Orthosiphon stamineus* Leaves Infusion Exerts Antiadhesive Ex Vivo Activity Against Uropathogenic *E. coli* in Urine Samples. *Planta Med*. 2023;89(8):778-789. doi:10.1055/a-1585-6322
- Beydokthi SS et al.: Traditionally used medicinal plants against uncomplicated urinary tract infections: Hexadecyl coumaric acid ester from the rhizomes of *Agropyron repens* (L.) P. Beauv. with antiadhesive activity against uropathogenic *E. coli*. *Fitoterapia*. 2017;117:22-27. doi:10.1016/j.fitote.2016.12.010
- Mo B, Hensel A: Alte Drogen – neue Erkenntnisse? Neue Strategien zur adjuvanten Behandlung von Harnwegsinfekten mit Schachtelhalmkraut. *Zeitschrift für Phytotherapie*. 2023;44(03):113-120. doi:10.1055/a-1994-8808
- Mo B et al.: Aqueous extract from *Equisetum arvense* stimulates the secretion of Tamm-Horsfall protein in human urine after oral intake. *Phytomedicine*. 2022;104:154302. doi:10.1016/j.phymed.2022.154302
- Scharf B et al.: Influence of Cranberry Extract on Tamm-Horsfall Protein in Human Urine and its Antiadhesive Activity Against Uropathogenic *Escherichia coli*. *Planta Med*. 2019;85(2):126-138. doi:10.1055/a-0755-7801
- Nguyen HT et al.: Chitosan/cyclodextrin surface-adsorbed naringenin-loaded nanocapsules enhance bacterial quorum quenching and anti-biofilm activities. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2022;211:112281. doi:10.1016/j.colsurfb.2021.112281
- Mohamed FF et al.: Hypericum perforatum and Its Ingredients Hypericin and Pseudohypericin Demonstrate an Antiviral Activity against SARS-CoV-2. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(5):530. doi:10.3390/ph15050530
- Ulrich Det al.: Aescin inhibits Herpes simplex virus type 1 induced membrane fusion. *Planta Med*. 2024;90(15):1156-1166. doi:10.1055/a-2441-6570
- Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (Hrsg.): S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen – Aktualisierung 2024. Version, 3.0, AWMF Register-nummer: 043/044, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-044>