

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde,  
Kopf- und Halschirurgie

(Direktor: Frau Professor Dr. med. P. Ambrosch)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKSAMKEIT DER PFLANZENEXTRAKTE DES  
PHYTOTHERAPEUTIKUMS SINUPRET**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**GRIT MÜNCH, geb. DRECHSLER**

aus **Hamburg**

Kiel 2012

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Maune

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Mrowietz

Tag der mündlichen Prüfung : 29.04.2013

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 29.04.2013

gez.: Prof. Dr. Gläser

(Vorsitzende der Prüfungskommission)

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1	RHINOSINUSITIS.....	1
1.2	SINUPRET ALS PHYTOTHERAPEUTIKUM .....	1
1.3	ZIELSETZUNG .....	2
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>3</b>
2.1	UNTERSUCHTE PFLANZENEXTRAKTE .....	3
2.2	LYOPHILISATION .....	3
2.3	VERWENDETE BAKTERIENSTÄMME .....	4
2.4	VORKULTUR .....	5
2.5	INKUBATION.....	5
2.6	KEIMZAHLBESTIMMUNG ( DIN 58958-1) .....	6
2.7	AUSWERTUNG .....	6
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>7</b>
3.1	ANTIMIKROBIELLE WIRKSAMKEIT DER PFLANZENEXTRAKTE .....	7
3.2	TABELLEN DER ERMITTELTEN WERTE .....	8
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>13</b>
4.1	RHINOSINUSITIS.....	13
4.2	SINUPRET ALS PHYTOTHERAPEUTIKUM .....	16
4.3	ANTIMIKROBIELLE WIRKSAMKEIT DER PFLANZENEXTRAKTE .....	18
4.4	KRITIK DER METHODIK .....	30
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>32</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>34</b>
<b>7</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>39</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>40</b>

# **1 Einleitung**

## **1.1 Rhinosinusitis**

Entzündungen der Nasennebenhöhlen (Rhinosinitiden) stellen im klinischen Alltag von HNO-Ärzten und Allgemeinärzten eine häufig zu behandelnde Krankheitsentität dar. Man unterscheidet die bakteriell verursachte Rhinosinusitis von Krankheitsformen, die durch virale Infektion oder Pilzinfektion verursacht werden. Die bakteriellen Infektionen werden häufig im ersten Schritt mit Medikamenten behandelt, die ein Anschwellen der Schleimhaut bewirken. In vielen Fällen erfolgt zusätzlich die Verordnung von Antibiotika. In den letzten Jahren ist jedoch eine Zunahme der gegenüber solchen antibiotischen Substanzen resistenten Keime zu beobachten. Zurückzuführen ist das auf den mittlerweile sehr häufigen und nicht immer bestimmungsgemäßen Einsatz solcher Substanzen. Mit dem Problem der zunehmenden Resistenzbildung gegenüber den bisherigen antibiotischen Wirkstoffen konfrontiert, investiert die Pharmaindustrie mittlerweile in die Erforschung alternativer gegen Bakterien wirksamer Substanzen, denen gegenüber die Entwicklung von Resistenzen weniger wahrscheinlich ist. Einen im Fokus stehenden Forschungsbereich stellen die von Pflanzen produzierten und in Pflanzenteilen enthaltenen antimikrobiell wirksamen Substanzen dar. Denn diese Pflanzenprodukte bieten den Pflanzen schon seit sehr langer Zeit Schutz vor bakterieller Infektion, ohne ihre Wirksamkeit mit den Jahrtausenden eingebüßt zu haben. Deshalb erhofft man sich bei solchen antimikrobiellen Stoffen aus Pflanzen, dass die Resistenzbildung von Bakterien gegenüber diesen Pflanzenprodukten auch bei häufiger Verordnung weniger oft auftritt als bisher gegenüber den klassischen Antibiotika.

## **1.2 Sinupret als Phytotherapeutikum**

Ein Medikament, das auf die Wirkung von Pflanzenextrakten bei bakteriellen Rhinosinitiden setzt, ist Sinupret. Es besteht aus Extrakten aus Schlüsselblume, Sauerampfer, Gelbem Enzian, Schwarzem Holunder und Eisenkraut. Gewonnen wurden diese Auszüge je nach Pflanze aus den Blüten (Schlüsselblume, Holunder), den Blättern (Sauerampfer, Eisenkraut) oder den Wurzeln (Gelber Enzian).

Die lindernde Wirkung von Auszügen dieser Pflanzen bei Infekten der oberen

Atemwege ist traditionell überliefert, jedoch gab es bisher keine wissenschaftliche Untersuchung über das Wirkspektrum der einzelnen Extrakte. Das heißt, bisher fehlte eine genauere Aufklärung, gegen welche Bakterienstämme ein solcher Pflanzenextrakt Wirkung zeigt und gegen welche er ohne Wirksamkeit bleibt.

### **1.3 Zielsetzung**

Die Fragestellung der vorgelegten Arbeit lautete demnach, gegen welches Spektrum an pathogenen Bakterien die in Sinupret enthaltenen Pflanzenauszüge Wirksamkeit zeigen. Hierfür wurde die Wirksamkeit der in Sinupret enthaltenen Pflanzenextrakte gegenüber 14 Bakterienstämmen untersucht, die häufig an Infektionen der oberen Atemwege beteiligt sind. Die Kenntnis des antimikrobiellen Wirkspektrums in vitro könnte zur weiteren Entwicklung antibiotisch wirksamer Phytotherapeutika beitragen, mit denen man nach klinischer Erprobung dem Problem der wachsenden Resistenzbildung pathogener Bakterien gegenüber den „klassischen“ Antibiotika wirksamer begegnen könnte.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Untersuchte Pflanzenextrakte

Auf antimikrobielle Wirksamkeit getestet wurden folgende Pflanzenauszüge, die durch die Fa. Bionorica (Neumarkt) hergestellt worden waren:

- Holunderblütenextrakt (Sambucus nigra)
- Sauerampferextrakt (Rumex acetosa)
- Schlüsselblumenblütenextrakt (Primula veris)
- Eisenkrautextrakt (Verbena officinalis)
- Enzianwurzelextrakt (Gentiana lutea)

Bei diesen Lösungen handelt es sich um flüssige Auszüge aus Teilen von Pflanzen, wie Blättern, Blüten und Wurzeln. Alle diese Auszüge sind Bestandteile des Phytotherapeutikums Sinupret.

Die Pflanzenextrakte wurden von der Firma Bionorica als alkoholische Lösungen zur Verfügung gestellt, für deren Herstellung 50%iger Ethanol als Auszugsmittel verwendet worden war.

Es handelte sich hierbei um verblindete Proben, das heißt, bei Durchführung der Versuche war der Inhalt der jeweiligen Lösungen keiner der versuchsdurchführenden Personen bekannt. Erst nach Beendigung der Versuchsreihe wurden die Inhalte der Lösungen durch den Hersteller bekanntgegeben.

### 2.2 Lyophilisation

Da die pflanzlichen Auszüge von der Firma Bionorica als alkoholische Lösungen zur Verfügung gestellt wurden, musste diesen zunächst der Alkohol entzogen werden. Hierdurch sollte eine direkte antimikrobielle Wirkung der Extrakte durch den Alkoholanteil verhindert werden. Die Entfernung des Alkohols aus den Extrakten wurde durch Lyophilisation erreicht. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, bei dem Lösungen bei sehr niedrigen Temperaturen unter Unterdruck die flüssigen Bestandteile entzogen werden und somit nur die vorher gelösten Feststoffe als Pulver übrigbleiben.

Zur Durchführung wurden von jeder alkoholischen Stammlösung 3ml in ein Reaktionsgefäß überführt und mit 7 ml Aqua dest. verdünnt. Danach wurden diese Lösungen über eine Dauer von ca. 40 Stunden bei -56°C in einem Lyophilisator (Beta 1-8K, Fa. Christ, Osterode am Harz) Vakuum-gefriergetrocknet.

### 2.3 Verwendete Bakterienstämme

Um die antimikrobielle Aktivität der Sinupret – Extrakte gegenüber ausgewählten Bakterienstämmen zu untersuchen, wurden in Zusammenarbeit mit dem Mikrobiologischen Institut der CAU Kiel Testungen auf antimikrobielle Wirksamkeit durchgeführt.

Folgende bei Infektionen im HNO-Bereich relevante Bakterienstämme wurden für die Tests verwendet: Die Bakterienstämme wurden von der Firma American Type Culture Collection (ATCC , Rockville, Maryland) bezogen.

- Staphylococcus aureus	ATCC 12600
- Streptococcus pneumoniae	ATCC 14990
- Escherichia coli	ATCC 11775
- Pseudomonas aeruginosa	ATCC 10145
- Streptococcus pyogenes	ATCC 12344
- Haemophilus influenzae	ATCC 33391
- Haemophilus influenzae	ATCC 49247
- Staphylococcus aureus (MRSA)	ATCC 33593
- Staphylococcus epidermidis	ATCC 14990
- Streptococcus mutans	ATCC 35668
- Vancomycin-resistenter	
- Enterococcus faecalis	ATCC 51299
- Klebsiella pneumoniae	ATCC 13883
- Klebsiella pneumoniae (ESBL)	ATCC 700607
- Burkholderia cepacia	ATCC 25416

## 2.4 Vorkultur

Die Teststämme wurden über Nacht in 10 ml Hirn-Herz-Glucose-Bouillon (BHI, Difco) kultiviert. Darauf folgte eine Subkultivierung (50 bzw. 100 µl Bakteriensuspension) in 10 ml Hirn-Herz-Glucose-Bouillon für 2,5 Stunden bei 37°C (Schüttel- oder Standkultur-stammabhängig). Es folgte eine Extinktionsmessung gegen Leerwert (BHI-Bouillon) bei 578 nm im Photometer. Anschließend erfolgte eine Zentrifugation für 15 Minuten bei 2800U/min und eine Resuspension des Pellets in 10 ml Na-P-Puffer (10 mM, pH 7,2-7,4). Danach wurde eine erneute Extinktionsmessung gegen Leerwert (Na-P-Puffer) bei 578 nm im Photometer durchgeführt und mit Hilfe von Eichkurven die Bakterienkonzentration auf  $10^4 - 10^5$  / ml in Na-P-Puffer eingestellt.

Es schloss sich eine Keimzahlkontrolle auf BHI-Platten (NaCl-Verdünnungsreihen von  $10^{-1}$ -  $10^{-3}$ , ausplatiertes Volumen 100 µl) und eine Inkubation von 21-22 Stunden bei 37°C im Brutschrank an.

## 2.5 Inkubation

Bei den Versuchen wurden die Bakterienstämme für zwei Stunden auf Zuchtplatten subkultiviert ( $10^4 - 10^5$  /ml), die insgesamt 14 Konzentrationen der Pflanzenextrakte enthielten. Diese wurden hergestellt, indem das Lyophilisat anfangs auf 1/10 der Ausgangsvolumens mit Aqua dest. aufgefüllt und für die Versuche nochmals 10-fach verdünnt wurde. Die höchste Konzentration betrug 100% des Wirkstoffgehaltes der alkoholischen Lösung vor der Gefriertrocknung. Die weiteren Konzentrationen wurden durch doppelte Verdünnung hergestellt:

100%, 50%, 25%, 12,5 %, 6,25%, 3,125%, 1,56%, 0,78%, 0,39%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025%, 0,0125%

Mit je 10 µl je Probe wurden die wie oben beschrieben vorbereiteten Mikrotiterplatten beschickt und 2 Stunden bei 37°C im Schüttelinkubator inkubiert.

Pro Versuchsreihe lief je eine Kontrolle mit, bei welcher die Testlösung gegen 10µl Aqua dest. ersetzt wurde.



## 2.6 Keimzahlbestimmung ( DIN 58958-1)

Abschließend erfolgte eine Keimzahlbestimmung auf BHI-Platten mittels NaCl-Verdünnung von  $10^{-1}$  –  $10^{-3}$  bei einem ausplattierten Volumen von 100  $\mu$ l und nach Inkubation bei 37°C für 22 Stunden.

## 2.7 Auswertung

Bei den Versuchen wurden mithilfe der oben beschriebenen Bouillonmikrodilutionsmethode folgende Werte als Maß der antimikrobiellen Wirksamkeit bestimmt:

MBK, minimale bakterizide Konzentration:

Als minimale bakterizide Konzentration eines Wirkstoffes wurde diejenige Substanzmenge festgesetzt, die unter in-vitro-Bedingungen für ein definiertes Inokulum von Bakterien innerhalb einer festgelegten Einwirkzeit 99,9% der eingebrachten Mikroorganismen abtötet.

LD<sub>50/90</sub> : Minimale Konzentration des Wirkstoffes, die innerhalb einer definierten Zeit 50 / 90% der Mikroben abtötet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Antimikrobielle Wirksamkeit der Pflanzenextrakte

Bei den oben beschriebenen Testungen auf antimikrobielle Wirksamkeit wurden 14 ausgewählte, im HNO-Bereich bedeutsame Bakterienstämme mit den Pflanzenextrakten inkubiert und die minimale bakterizide Konzentration (MBK) sowie die Konzentrationen ermittelt, die 90 bzw. 50 % der Bakterien abtöten. Hierbei kann man bei MBK-Konzentrationen von unter 4 Vol% von einer antimikrobiellen Wirksamkeit der getesteten Substanz ausgehen.

Die unten aufgelisteten Werte sind Mittelwerte aus 3 Versuchsreihen, die mit unterschiedlichen Chargen der Pflanzenextrakte durchgeführt wurden.

Die fünf getesteten Pflanzenextrakte zeigten zusammengenommen antimikrobielle Wirkung gegen 7 von 14 (50%) der untersuchten Stämme.

Die fünf Inhaltsstoffe zeigten sich zusammengenommen wirksam gegen sämtliche (100%) getesteten grampositiven gegenüber einem von acht (12,5%) getesteten gramnegativen Stämmen.

Wie aus den nachfolgend aufgeführten Werten ersichtlich wird, zeigten die getesteten Wirkstoffe Wirkung gegen *Staph. aureus*, *Strept. pyogenes*, *Strept. pneumoniae*, *Staph. epidermidis*, *Strept. mutans*, *Enterococcus faecalis* und einen *Haemophilus influenzae*-Stamm.

Kein antimikrobieller Effekt zeigte sich hingegen gegenüber *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, einem anderen *Haemophilus-influenzae*-Stamm, zwei *K. pneumoniae*-Stämmen und *B. cepacia*.

Sowohl der Sauerampferextrakt als auch der Schlüsselblumenextrakt wiesen eine gute Wirksamkeit gegen einen methicillinresistenten (MRSA) Stamm von *Staph. aureus* auf.

Auf den nächsten Seiten folgt eine tabellarische Darstellung der ermittelten MBK-Werte. Diese erfolgt für jeden der getesteten Pflanzenextrakte separat, da für jeden Extrakt die MBK gegenüber jedem der 14 Bakterienstämme einzeln bestimmt wurde. Ebenso sind die Werte für die LD50 bzw. LD90 (Konzentration, die 50 bzw. 90 % der

Mikroorganismen abtötet), in den Tabellen aufgeführt.

### 3.2 Tabellen der ermittelten Werte

#### Schwarzer Holunder (*Sambucus nigra*)

<b>Bakterienstamm</b>	<b>MBK [%]</b> (Volumenanteil)	<b>LD 90 [%]</b> (Volumenanteil)	<b>LD 50 [%]</b> (Volumenanteil)
<b>Staph. aureus</b> ATCC 12600	25	6,25	3,125
<b>Staph. aureus (MRSA)</b> ATCC 33593	25	6,25	6,25
<b>E. coli</b> ATCC 11775	>100	>100	>100
<b>Ps. aeruginosa</b> ATCC 10145	>100	100	50
<b>Staph. epidermidis</b> ATCC 14990	1.56	0.39	0.39
<b>Strept. pyogenes</b> ATCC 12344	1.56	0.78	0.78
<b>Strept. pneumoniae</b> ATCC 33400	0.78	0.78	0.78
<b>Strept. mutans</b> ATCC 35668	3.125	0.78	0.78
<b>Haemoph. influenzae</b> ATCC 49247	3.125	1.56	1.56
<b>Haemoph. influenzae</b> ATCC 33391	6.25	1.56	1.56
<b>Ent. faecalis (VRE)</b> ATCC 51299	50	25	25
<b>K. pneumoniae</b> ATCC 13883	>100	50	50
<b>K.pneumoniae (ESBL)</b> ATCC 700603	>100	>100	>100
<b>B. cepacia</b> ATCC 25416	100	50	25

**Sauerampfer (*Rumex acetosa*)**

<b>Bakterienstamm</b>	<b>MBK [%] (Volumenanteil)</b>	<b>LD 90 [%] (Volumenanteil)</b>	<b>LD 50 [%] (Volumenanteil)</b>
<b>Staph. aureus ATCC 12600</b>	0.39	0.1	0.1
<b>Staph. aureus (MRSA) ATCC 33593</b>	0.78	0.1	0.1
<b>E. coli ATCC 11775</b>	>100	>100	>100
<b>Ps. aeruginosa ATCC 10145</b>	>100	100	100
<b>Staph. epidermidis ATCC 14990</b>	0.39	0.2	0,2
<b>Strept. pyogenes ATCC 12344</b>	0.39	0.1	0.1
<b>Strept. pneumoniae ATCC 33400</b>	0.78	0.2	0.2
<b>Strept. mutans ATCC 35668</b>	3.125	1.56	1.56
<b>Haemoph. influenzae ATCC 49247</b>	25	12.5	12.5
<b>Haemoph. influenzae ATCC 33391</b>	12.5	6.25	3.125
<b>Ent. faecalis (VRE) ATCC 51299</b>	0.39	0.2	0.2
<b>K. pneumoniae ATCC 13883</b>	>100	50	50
<b>K.pneumoniae (ESBL) ATCC 700603</b>	>100	>100	>100
<b>B. cepacia ATCC 25416</b>	>100	50	50

**Schlüsselblume (Primula veris)**

<b>Bakterienstamm</b>	<b>MBK [%]</b> (Volumenanteil)	<b>LD 90 [%]</b> (Volumenanteil)	<b>LD 50 [%]</b> (Volumenanteil)
<b>Staph. aureus</b> <b>ATCC 12600</b>	3.125	1.56	0.78
<b>Staph. aureus</b> <b>(MRSA) ATCC 33593</b>	3.125	1.56	1.56
<b>E. coli</b> <b>ATCC 11775</b>	>100	>100	100
<b>Ps. aeruginosa</b> <b>ATCC 10145</b>	>100	100	100
<b>Staph. epidermidis</b> <b>ATCC 14990</b>	0,78	0.2	0.2
<b>Strept. pyogenes</b> <b>ATCC 12344</b>	1.56	0.78	0.39
<b>Strept. pneumoniae</b> <b>ATCC 33400</b>	0.78	0.2	0.2
<b>Strept. mutans</b> <b>ATCC 35668</b>	1.56	0.78	0.78
<b>Haemoph. influenzae</b> <b>ATCC 49247</b>	12.5	3.125	3.125
<b>Haemoph. influenzae</b> <b>ATCC 33391</b>	12.5	6.25	3.125
<b>Ent. faecalis (VRE)</b> <b>ATCC 51299</b>	12.5	6.25	6.25
<b>K. pneumoniae</b> <b>ATCC 13883</b>	100	12.5	12.5
<b>K.pneumoniae</b> <b>(ESBL) ATCC 700603</b>	>100	>100	>100
<b>B. cepacia</b> <b>ATCC 25416</b>	50	25	12.5

**Eisenkraut (Verbena officinalis)**

<b>Bakterienstamm</b>	<b>MBK [%] (Volumenanteil)</b>	<b>LD 90 [%] (Volumenanteil)</b>	<b>LD 50 [%] (Volumenanteil)</b>
<b>Staph. aureus ATCC 12600</b>	6.25	3.125	3.125
<b>Staph. aureus (MRSA) ATCC 33593</b>	50	25	25
<b>E. coli ATCC 11775</b>	>100	>100	>100
<b>Ps. aeruginosa ATCC 10145</b>	>100	>100	>100
<b>Staph. epidermidis ATCC 14990</b>	6.25	3.125	1.56
<b>Strept. pyogenes ATCC 12344</b>	12.5	6.25	3.125
<b>Strept. pneumoniae ATCC 33400</b>	6.25	3.125	3.125
<b>Strept. mutans ATCC 35668</b>	25	25	25
<b>Haemoph. influenzae ATCC 49247</b>	25	12,5	12,5
<b>Haemoph. influenzae ATCC 33391</b>	50	25	12,5
<b>Ent. faecalis (VRE) ATCC 51299</b>	>100	>100	>100
<b>K. pneumoniae ATCC 13883</b>	>100	50	50
<b>K.pneumoniae (ESBL) ATCC 700603</b>	>100	>100	>100
<b>B. cepacia ATCC 25416</b>	>100	>100	>100

**Gelber Enzian (*Gentiana lutea*)**

<b>Bakterienstamm</b>	<b>MBK [%]</b> (Volumenanteil)	<b>LD 90 [%]</b> (Volumenanteil)	<b>LD 50 [%]</b> (Volumenanteil)
<b>Staph. aureus</b> <b>ATCC 12600</b>	50	50	50
<b>Staph. aureus</b> <b>(MRSA) ATCC 33593</b>	50	25	25
<b>E. coli</b> <b>ATCC 11775</b>	>100	>100	>100
<b>Ps. aeruginosa</b> <b>ATCC 10145</b>	>100	>100	>100
<b>Staph. epidermidis</b> <b>ATCC 14990</b>	100	100	100
<b>Strept. pyogenes</b> <b>ATCC 12344</b>	50	50	50
<b>Strept. pneumoniae</b> <b>ATCC 33400</b>	12.5	12.5	12.5
<b>Strept. mutans</b> <b>ATCC 35668</b>	>100	>100	>100
<b>Haemoph. influenzae</b> <b>ATCC 49247</b>	12.5	12.5	12.5
<b>Haemoph. influenzae</b> <b>ATCC 33391</b>	12.5	12.5	12.5
<b>Ent. faecalis (VRE)</b> <b>ATCC 51299</b>	>100	100	100
<b>K. pneumoniae</b> <b>ATCC 13883</b>	>100	>100	>100
<b>K.pneumoniae</b> <b>(ESBL) ATCC 700603</b>	>100	>100	>100
<b>B. cepacia</b> <b>ATCC 25416</b>	>100	>100	>100

## 4 Diskussion

### 4.1 Rhinosinusitis

Eine der häufigsten Erkrankungen in der HNO-Heilkunde stellt die Rhinosinusitis dar. Man unterscheidet hierbei die durch Bakterien, die durch Viren und die durch Pilze verursachten Rhinosinusitiden. Definiert ist die Rhinosinusitis als plötzliches Auftreten von mindestens zwei Symptomen, von denen eines entweder nasale Obstruktion oder nasale Sekretion darstellen muss. Weitere mögliche Symptome stellen Schmerzen bzw. Druckgefühl im Gesichtsbereich und Reduktion bzw. Verlust des Riechvermögens dar. Es wird zwischen akuten und chronischen Entzündungen unterschieden, wobei für die akute Rhinosinusitis eine maximale Erkrankungsdauer von 12 Wochen mit folgender kompletter Rückbildung der Symptome gefordert ist. Die chronische Rhinosinusitis ist demnach definiert durch eine Erkrankungsdauer von mehr als 12 Wochen ohne komplette Rückbildung der Symptome (Fokkens et al., 2007).

Bezüglich der Pathogenese ist zunächst zu betonen, dass es sich in den meisten Fällen um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Verursachende Faktoren sind zum einen die beteiligten Pathogene. Oftmals handelt es sich bei der akuten Rhinosinusitis um eine Superinfektion der durch eine virale Infektion beeinträchtigten Mukosa. Die bei Patienten mit akuter Rhinosinusitis am häufigsten aus dem Sinus maxillaris isolierten Bakterien sind *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis*, wobei der letztere häufiger bei kindlichen Erkrankungsfällen anzutreffen ist (Gwaltney, 1996).

Ein weiterer an der Entstehung einer Rhinosinusitis beteiligter Faktor ist der Verlust von Cilien der Mucosa, der zu einer Einschränkung der mukoziliären Clearance führt. Oftmals ist dieser Cilienverlust durch eine virale Infektion bedingt und führt zu einem verminderten Abtransport potentiell infektionsverursachender Bakterien, die somit bessere Vermehrungsbedingungen vorfinden.

Ein weiterer Auslöser einer Rhinosinusitis kann eine Allergie sein. Alho et al. stellten fest, dass Patienten mit einer allergischen Rhinitis im CT-Bild sogar stärkere Veränderungen der Nasennebenhöhlen als Patienten mit einer viral bedingten Rhinitis aufwiesen. Dies könnte die Mucosa der Nasennebenhöhlen anfälliger für



eine Superinfektion mit bakteriellen Erregern machen (Alho et al., 2003).

Auch wurde eine durch die allergieverursachte Schwellung bedingte Verkleinerung des Durchmessers der Ostien der Nasennebenhöhlen als Faktor einer Sinusitis diskutiert, da diese Verlegung der Ostien zu einer Beeinträchtigung des Abflusses des Sekrets und damit einem infektionsbegünstigenden Aufstau führen kann (Stammberger, 1990).

Als Methoden zur Diagnose einer Rhinosinusitis stehen die anteriore Rhinoskopie, die endoskopische Untersuchung und die Entnahme bakteriologischer Proben bzw. einer Biopsie (zum Ausschluss einer neoplastischen Veränderung) zur Verfügung. Als diagnostische Bildgebung ist bei Bedarf die Computertomographie das Mittel der Wahl, sollte jedoch aufgrund der Strahlenbelastung nicht als Möglichkeit der primären Diagnostik genutzt werden, sondern schweren bzw. therapieresistenten Krankheitsverläufen vorbehalten bleiben. Zur CT-gestützten Bewertung der Schwere der Erkrankung sind verschiedene Systeme entwickelt worden. Eines davon stellt der Lund-Mackay-Score dar, der die Verschattung der verschiedenen Nasennebenhöhlen jeweils mit Punkten bewertet und daraus eine Gesamtpunktzahl ermittelt (Lund, Mackay, 1993).

Als Optionen zur Behandlung akuter und chronischer Rhinosinusitis stehen bisher die Anwendung topischer oder systemischer Corticoide und die Verordnung der klassischen antibiotischen Chemotherapeutika zur Verfügung. Die Wirksamkeit eines topischen Corticosteroids (Momethasonfuroat) wurde in einer doppelblinden Studie von Meltzer et al. nachgewiesen. Diese untersuchten in ihrer 981 Patienten mit akuter Rhinosinusitis umfassenden Studie die Wirkung von Momethasonfuroat, das in einer Dosierung von 200 µg zwei mal täglich angewendet wurde, und verglichen die Ergebnisse mit der Wirkung von Placebo und einer Amoxicillin-Therapie. Hierbei zeigte sich die Momethasonfuroat-Behandlung im Bezug auf die Symptombesserung sowohl dem Placebo als auch Amoxicillin deutlich überlegen (Meltzer et al., 2005). In einer weiteren Studie von Meltzer zeigte sich auch der positive Effekt der zusätzlichen Anwendung eines Corticosteroids bei Behandlung mit einem Antibiotikum, in diesem Fall Flunisolid zusätzlich zu Amoxicillin+Clavulansäure (Meltzer et al., 1993). Bei bakteriell verursachten Rhinosinuitiden stellt die Anwendung von Antibiotika eine weitere Möglichkeit zur Behandlung dar. Hierzu

wurden eine Vielzahl von Studien durchgeführt. Insgesamt ergibt sich bei Vergleich dieser Studien kein einheitliches Bild. Es existieren Studien, die eine signifikante Erhöhung der Wahrscheinlichkeit klinischer Heilung durch Anwendung von Antibiotika ergaben (Lindbaek et al., 1996) genauso wie Untersuchungen, die keine Beeinflussung des klinischen Verlaufes durch Verordnungen von Antibiotika bei Sinusitiden nachweisen konnten (van Buchem et al., 1996; Axelsson et al., 1970).

Ahovuo-Saloranta et al. werteten insgesamt 57 Studien aus, die sich mit der Behandlung von Sinusitiden mit Antibiotika befassten. Verglichen wurden dabei zum einen die Ergebnisse unter Behandlung mit Antibiotika gegenüber Placebobehandlung und zum anderen die Therapieergebnisse unter Behandlung mit verschiedenen antibiotischen Wirkstoffen. Hierbei zeigte sich eine Überlegenheit der Antibiotikatherapie gegenüber Placebo, wobei die Wahl des Antibiotikums keine relevanten Unterschiede verursachte (Ahovuo-Saloranta et al., 2008)

Die Behandlung bakteriell verursachter Rhinosinusitiden mit Antibiotika ist jedoch nicht unproblematisch, da in wachsender Zahl resistente Bakterienstämme auftreten und der breite Einsatz von Antibiotika dazu beiträgt, die Häufigkeit solcher durch antibiotikaresistente Bakterien verursachter Infektionen noch zu erhöhen (Shaes et al., 1997). Aus diesem Grund richtet sich die Aufmerksamkeit medizinischer und pharmazeutischer Forschung in den vergangenen Jahren auf alternative antimikrobielle Substanzen. Ein bisher wenig genutztes und erforschtes Feld stellen hierbei die antimikrobiellen Substanzen dar, die von Pflanzen produziert werden und aus diesen extrahiert werden können. Extrakte aus Pflanzen bzw. aus einzelnen Teilen von Pflanzen (Blüten, Wurzeln, Blätter) werden schon sehr lange zur Behandlung von bakteriellen Infektionen verwendet. Das Wissen um die Wirksamkeit von einzelnen Pflanzen bei der Behandlung bakteriell verursachter Erkrankungen entstand empirisch und wurde durch Überlieferung erhalten. Erst in der letzten Zeit wird verstärkt an der Aufklärung der Frage gearbeitet, welche einzelnen Inhaltsstoffe der Pflanzen für die bakterienbekämpfende Wirkung verantwortlich sind.

Diese Substanzen werden von Pflanzen produziert, um sich gegen Infektionen durch Bakterien, Pilze und Viren zu schützen. Im Wesentlichen kann man diese Substanzen zu folgenden Gruppen zusammenfassen: es handelt sich um

- Phenole und Polyphenole
- Terpenoide und ätherische Öle
- Alkaloide
- Lectine und Polypeptide (Cowan, 1999).

Exemplarisch seien hier die in vielen Pflanzen enthaltenen, zu den Polyphenolen zählenden Flavonoide genannt. Diese bestehen aus einem Grundgerüst aus zwei aromatischen Ringen, die durch einen sauerstoffhaltigen Ring verbunden sind (Hänsel, 2009) und sich alle vom Grundgerüst des Flavans ableiten lassen.

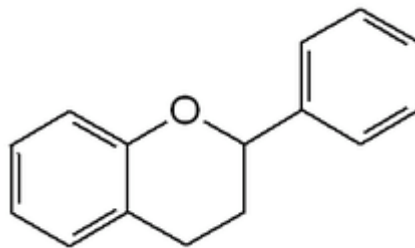


Abb. 1. : Flavan, Grundgerüst der Flavonoide

Flavonoide können als sekundäre Pflanzenstoffe aus zahlreichen Pflanzen extrahiert werden. Sie besitzen antimikrobielle, antivirale, antiallergische und antioxidative Eigenschaften (Middleton, 1998). Teilweise wurde bereits entschlüsselt, welche Anteile des Polyphenols welche Eigenschaften bedingen. Beispielsweise scheint die antimikrobielle Wirksamkeit durch das Vorkommen oder Fehlen einer Hydroxylgruppe am Flavonoid beeinflusst zu werden (Ueda et al, 2004). Auch in den Pflanzen, deren Auszüge in der vorliegenden Arbeit auf antimikrobielle Wirksamkeit getestet wurden, sind einige Flavonoide enthalten.

#### 4.2 Sinupret als Phytotherapeutikum

Es sind bereits einige Präparate pflanzlichen Ursprungs auf dem Markt, die die antimikrobielle Potenz solcher Pflanzenstoffe nutzen. Eines davon stellt das von der Firma Bionorica hergestellte Sinupret dar.

Sinupret ist ein Medikament, das aus Auszügen unterschiedlicher Pflanzen zusammengesetzt ist, die traditionell als lindernd bei Erkältungskrankheiten bekannt sind. Enthalten sind im Einzelnen Auszüge aus:

- Holunderblüten
- Sauerampfer
- Schlüsselblumenblüten
- Eisenkraut
- Enzianwurzel

Sinupret wird bereits seit 70 Jahren zur Behandlung von bakteriellen Infektionen im Bereich der Nasennebenhöhlen angewandt. Von Ismail wurde die antibakterielle Wirksamkeit von Sinupret im Tierversuch nachgewiesen. Hierbei wurden Mäuse durch intranasale Einbringung künstlich mit Pneumokokken infiziert und dadurch eine bakterielle Rhinosinusitis hervorgerufen (Stierna et al., 1991). Im Verlauf wurde das Bakterienwachstum beobachtet und die Ergebnisse unter Behandlung mit Sinupret, Dexamethason, Ampicillin oder Placebo verglichen. Hierbei wurde unter allen Therapien bis auf das Placebo nach acht Tagen ein signifikant verlangsamtes Bakterienwachstum beobachtet. Eine Wiederholung der Versuche an Kaninchen zeigte ein ähnliches Ergebnis (Ismail, 2005).

Einen weiteren Marker zur Beurteilung von entzündlicher Aktivität zogen Chkhaidze et al. zur Bewertung der bakteriziden Wirksamkeit von Sinupret heran. Sie maßen bei Patienten mit akuter Otitis media die Menge der Cytokine TNF- $\alpha$  und IL-6, die gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe erhöht waren. Nach Behandlung mit Sinupret fielen diese Werte ab, wobei die Verringerung der Werte nur für TNF- $\alpha$ , nicht jedoch für IL-6 signifikant war (Chkhaidze et al., 2007).

Die Wirksamkeit von Sinupret gegen bakterielle Sinusitiden wurde zwar experimentell im Tierversuch nachgewiesen (Ismail, 2005), jedoch wurde bisher noch nicht genauer untersucht, gegen welche bakteriellen Erreger die einzelnen Inhaltsstoffe von Sinupret, das eine Mischung verschiedener Pflanzenauszüge darstellt, im Einzelnen wirksam sind. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit die Wirksamkeit der einzelnen Pflanzenauszüge gegen 14 Bakterienstämme untersucht. Zu diesem Zweck wurden vom Hersteller die in der Mischung Sinupret enthaltenen

Pflanzenextrakte getrennt jeweils als alkoholische Lösung zur Verfügung gestellt. In den Versuchsreihen wurde für jeden der in der Extraktmischung enthaltenen Auszüge einzeln die antibakterielle Wirksamkeit überprüft. Getestet wurde die Wirksamkeit gegenüber 14 Erregerstämmen, die aufgrund ihrer Häufigkeit bei Infektionen im Rachen- und Nasennebenhöhlenbereich ausgewählt worden waren (Stafford, 1990). Somit wurde die Wirkung jedes Pflanzenextraktes gegenüber jedem der 14 Bakterienstämme einzeln untersucht.

### **4.3 Antimikrobielle Wirksamkeit der Pflanzenextrakte**

Die Empfindlichkeitstestungen wurden in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Mikrobiologie der CAU Kiel durchgeführt. Für die Untersuchungen wurden die Einzelextrakte, die in der Mischung Sinupret enthalten sind, vom Hersteller jeweils als alkoholische Lösung zur Verfügung gestellt. Bei den durchgeführten Versuchen handelte es sich um eine verblindete Testreihe, was bedeutet, dass von den am Test beteiligten Personen keiner die Inhalte der Lösungen kannte. Dies sollte eine objektive Durchführung und Bewertung der Versuchsergebnisse sicherstellen.

Die antimikrobielle Wirksamkeit der untersuchten Pflanzenauszüge wurde überprüft, indem von jedem einzelnen Extrakt eine Verdünnungsreihe hergestellt wurde, die mit einer Konzentration von 100% der Ausgangslösung begann und dann durch jeweils doppelte Verdünnung auf niedrigere Konzentrationen eingestellt wurde. In den auf diese Weise hergestellten Lösungen absteigender Konzentration wurde daraufhin jeweils einer von 14 Bakterienstämmen in standardisierter Zellzahl inkubiert. So wurde für jede untersuchte Lösung die niedrigste Konzentration bestimmt, die 99,9% der Bakterien abtötet. Dieser als minimale bakterizide Konzentration (MBK) bezeichnete Wert stellt ein Maß für die antimikrobielle Wirksamkeit einer Substanz dar. Als gegen den jeweiligen Bakterienstamm wirksam wurde ein Extrakt bezeichnet, wenn seine MBK unterhalb von 4% vol/vol lag.

Mit den oben beschriebenen Empfindlichkeitstests konnte eine bakterizide Wirkung einiger der untersuchten Extrakte gegen einige Stämme der ausgewählten Keime nachgewiesen werden.

Die einzelnen Pflanzenauszüge der Sinupret-Mischung zeigten zusammengekommen Wirkung gegen 50 % aller getesteten Bakterienstämme. Die einzelnen

Sinupret-Pflanzenauszüge waren zusammengenommen wirksam gegen 100% der grampositiven Erreger und 12,5% der gramnegativen Keime. Sehr deutlich ersichtlich ist damit die Betonung des Wirkspektrums im grampositiven Bereich, die sich bei allen der untersuchten Pflanzenextrakte zeigt. Dies ist eine bei Testung von antimikrobiell wirksamen Extrakten pflanzlicher Herkunft häufig zu beobachtende Tatsache (Shan et al., 2007; Smith-Palmer et al., 1998). Zurückzuführen ist dies darauf, dass die gramnegativen Erreger eine Permeabilitätsbarriere in Form ihrer äußeren Membran entwickelt haben. Diese besteht aus Lipopolysacchariden, die ein Eindringen vieler antimikrobiell wirksamer Moleküle erschweren. Weiter befinden sich im Periplasma zwischen der äußeren Membran und der inneren Zellmembran Enzyme, die antimikrobiell wirksame Substanzen hydrolysieren und damit unwirksam machen können (Nikaido, 1994). Zusätzlich transportieren bestimmte Transportsysteme in der Membran (Multidrug Resistance Pumps, MDR) in das Bakterium eingedrungene amphipathische Wirkstoffe wieder aus dem Bakterieninneren heraus. Durch diese Mechanismen machen die gramnegativen Bakterien die von Pflanzen produzierten antimikrobiellen Substanzen unwirksam. Den grampositiven Bakterien fehlen durch die fehlende äußere Zellmembran diese Mechanismen, weshalb die antimikrobiellen Substanzen hier stärker zur Wirksamkeit kommen können.

Tegos et al. untersuchten die antimikrobielle Wirksamkeit von Berberin, Plumbagin, Resveratrol, Gossypol und Coumestrol, alles antimikrobielle Substanzen aus Pflanzen, gegenüber verschiedenen grampositiven und gramnegativen Bakterienstämmen. Hierbei zeigte sich eine gute Wirksamkeit gegenüber den grampositiven Erregern, aber eine Unwirksamkeit gegenüber den gramnegativen Stämmen. Daraufhin beobachteten sie die Aufnahme derselben antimikrobiellen Substanzen in die gramnegativen Erreger unter der Zugabe von Inhibitoren der MDR, die die antimikrobiellen Substanzen aus dem Bakterium heraustransportieren können. Es zeigte sich durch die Hemmung der MDR eine massive Steigerung der Aufnahme der antimikrobiellen Substanzen in das Bakterium und damit eine bis zu 1000fach gesteigerte antimikrobielle Wirksamkeit der Pflanzenstoffe (Tegos et al., 2002). Dies zeigt, dass sich durch die Hemmung der auch oft an Resistenzbildungen beteiligten MDR oftmals das Wirkspektrum pflanzlicher antimikrobieller Substanzen beträchtlich in den gramnegativen Bereich erweitern lässt. Hinzu kommt, dass derzeit

viel an Inhibitoren der MDR geforscht wird, die wiederum in Pflanzen enthalten sind (Stavri et al., 2007). Denn Pflanzen, die sowohl eine antimikrobielle Substanz als auch gleichzeitig einen Stoff enthalten, der durch Hemmung der MDR die Wirkung verstärkt, wären besonders interessant für die Entwicklung antibakterieller Medikamente aus Pflanzenextrakten. Ein Beispiel für solch eine Pflanze ist *Lupinus argenteus*, aus welcher Morel et al. bestimmte Isoflavone extrahierten, die die Wirkung der ebenfalls in dieser Pflanze enthaltenen alpha-Linolensäure potenzierten. Diese Isoflavone potenzierten auch die Wirksamkeit von Berberin, einem pflanzlichen antimikrobiellen Wirkstoff, und von Norfloxacin, einem synthetisch hergestellten Antibiotikum. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die aus *Lupinus argenteus* extrahierten Isoflavone die MDR hemmen und damit die antimikrobielle Wirkung einer in der selben Pflanze vorhandenen antimikrobiellen Substanz signifikant verstärken (Morel et al., 2003). Ähnliche Ergebnisse gewann Stermitz aus Versuchen mit 5'-Methoxyhydnocarbin, einem ebenso aus Pflanzen gewonnenen Hemmstoff der MDR-Pumpen. Auch diese Substanz verstärkte die antimikrobielle Wirksamkeit von Berberin gegenüber einem *Staph. aureus*-Stamm (Stermitz et al., 2000).

Im Folgenden wird der derzeitige Stand der Literatur bezüglich der antimikrobiellen Wirksamkeit der untersuchten Pflanzen dargestellt.

### **Sambucus nigra**



Abb, 2 : Schwarzer Holunder (*Sambucus nigra*), links die Beeren, rechts ein Blütenstand.

Einer der in Sinupret enthaltenen pflanzlichen Extrakte ist der Extrakt aus den Blüten des schwarzen Holunders. Der in ganz Mitteleuropa verbreitete Busch entstammt der Familie der Geißblattgewächse (Caprifoliaceae). Seine Beeren sind nur nach dem Erhitzen zum Verzehr geeignet. Die getrockneten Blüten werden im Volksmund als Fliedertee bezeichnet. Der schwarze Holunder ist traditionell für seine Wirksamkeit gegen Erkältungskrankheiten bekannt. In den Beeren des schwarzen Holunders sind große Mengen an Vitamin C und B, verschiedene ätherische Öle und Flavonoide wie Quercetin und Anthocyane enthalten (Kaack, 1998).

Auch die Blüten des schwarzen Holunders enthalten Flavonoide wie beispielsweise Isoquercitrin (Bruchhausen, 1994).

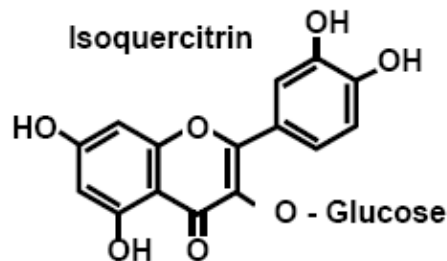


Abb. 3 : Strukturformel Isoquercitrin

Flavonoide sind sekundäre Pflanzenstoffe aus der Gruppe der Polyphenole. Sie besitzen antimikrobielles sowie antioxidatives Potential und schützen so Pflanzen vor Infektion mit Bakterien und durch Neutralisation freier Radikale vor oxidativem Stress (Cushnie, 2005). Weiter gibt es Hinweise auf ein Eingreifen der Flavonoide in die intrazellulären Signalwege (Williams et al., 2004). Der Gehalt an Flavonoiden wie Isoquercitrin stellt somit eine mögliche Erklärung für die beobachtete antimikrobielle Wirksamkeit des Holunderblütenextraktes dar.

Derzeit wird auch an der Verwendbarkeit des Schwarzen Holunders als Therapeutikum bei Diabetes mellitus geforscht. Im Bezug auf die antidiabetische Wirksamkeit führte Gray in-vitro-Untersuchungen mit einem wässrigen Extrakt aus *Sambucus nigra* durch. Hierbei zeigte sich sowohl eine insulinähnliche Wirkung des



Extrakt an Muskelzellen von Mäusen als auch eine insulinfreisetzende Wirkung auf beta-Zellen des Pancreas. Auffällig in diesen Versuchen war, dass diese insulinotrope Wirkung auch durch Hitzeeinwirkung auf den Extrakt sowie durch Zusatz von Säure und Lauge (0,1 mol/L HCl bzw. NaOH) nicht zerstört wurde (Gray et al., 2000).

Auch auf dem Gebiet der Wirksamkeit von schwarzem Holunder gegen Infektionen gibt es Forschungsergebnisse. Charland et al. konnten aus dem schwarzen Holunder das Lektin SNA-I isolieren, welches zur Agglutination von *Streptococcus suis*-Stämmen führte (Charland et al., 1995). Aber es besteht auch eine Wirksamkeit von Auszügen aus schwarzem Holunder auf das körpereigene menschliche Immunsystem. So inkubierten Barak et al. menschliche Monozyten gesunder Testpersonen mit einem aus Holunder gewonnenem Extrakt (Sambuchol). Hierauf zeigte sich ein deutlicher Anstieg der an Entzündungsreaktionen beteiligten Cytokine TNF-alpha, IL-1 beta, IL-6 und IL-8 (Barak et al., 2001). Dem entgegenstehen die Ergebnisse von Harokopakis et al., die Monocyten mit an Periodontitis beteiligten bakteriellen Erregern inkubierten. Dieses erfolgte jeweils mit und ohne Zusatz eines wässrigen Extraktes aus schwarzem Holunder. Beobachtet wurde unter Einfluss des Holunderextraktes eine Minderung der Produktion von proinflammatorischen Cytokinen durch die Monocyten (Harokopakis et al., 2006).

Der Holunderblütenextrakt zeigte sich in den Versuchen der vorgelegten Arbeit antimikrobiell wirksam gegen *Staph. epidermidis* ATCC 14990, *Strept. pyogenes* ATCC 12344, *Strept. pneumoniae* ATCC 33400 und *Haemophilus influenzae* ATCC 33391. Mit der Wirksamkeit gegen den *Haemophilus*-Stamm stellt der Extrakt aus den Blüten des schwarzen Holunders die einzige der untersuchten Lösungen dar, die Wirksamkeit gegen einen gramnegativen Erreger zeigt.

## Rumex acetosa



Abb. 4 :Gartensauerampfer (*Rumex acetosa*) Quelle: pixelio.de

Bei *Rumex acetosa*, dem Sauerampfer, handelt es sich um eine weit verbreitete, auf vielen heimischen Wiesen vorkommende Pflanze aus der Familie der Knöterichgewächse (Polygonaceae). Er wächst aufgrund seiner Vorliebe für nährstoffreiche Böden vor allem auf gegüllten landwirtschaftlichen Flächen. Er war schon in der Antike als Heilpflanze bekannt und beschrieben. Schon Dioskurides erwähnt in seiner *Materia Medica* aus dem ersten Jahrhundert n. Chr. die Wirkung des Ampfers. Er beschreibt die Anwendung der in Wein gekochten Wurzeln des Sauerampfers als Mittel gegen Ohren- und Zahnschmerzen (Dioskurides 1). In der aktuellen Literatur finden sich wenige Artikel, die sich mit der antibakteriellen Wirkung des Sauerampfers befassen. Lediglich eine cytotoxische und antimutagene Wirkung eines methanolischen Auszugs aus Sauerampfer wurde von Lee et al. nachgewiesen. Sie hatten vier Anthrachinone aus *Rumex acetosa* isoliert und diese auf ihre Wirksamkeit gegenüber einigen Tumorzelllinien überprüft. Zumindest einer der extrahierten Wirkstoffe zeigte hier eine cytotoxische Wirksamkeit. Weiter wies das Anthrachinon eine schützende Wirkung gegenüber der DNA-verändernden Wirkung des Mutagens 4-Nitro-o-phenylenediamin (NPD) auf (Lee et al., 2005).

Bezüglich der antimikrobiellen Wirksamkeit existieren Forschungsergebnisse hauptsächlich für einige andere *Rumex*-Arten. So führte Yildirim et al. Testungen bezüglich der antimikrobiellen Wirksamkeit von *Rumex crispus* durch. Er wies eine Wirksamkeit eines alkoholischen Auszugs aus den Blättern von *Rumex crispus* gegenüber *Staphylococcus aureus* und *Bacillus subtilis* nach (Yildirim et al., 2001). Elzaweely et al. untersuchten verschiedene Auszüge aus den Blättern des *Rumex*

japonicus auf ihre antioxidative und antibakterielle Wirksamkeit. Hierbei zeigte sich eine Wirkung gegen *Bacillus subtilis*, gegen *Bacillus cereus* und *Escherichia coli*. Der Extrakt mit der höchsten Wirksamkeit war hierbei der durch Ethylacetat gewonnene Auszug (Elzaweely et al., 2005). Aus *Rumex hymenosepalus* isolierten Rivero-Cruz et al. mehrere Substanzen, die sich wirksam gegenüber Mykobakterien zeigten (Rivero-Cruz et al., 2005). Bereits 1965 hatten Aritomi et al. aus den Blättern von *Rumex acetosa* mehrere Flavonoide isoliert (Aritomi et al., 1965). Flavonoide sind für ihre antimikrobielle Wirksamkeit bekannt (Cushnie, 2005), somit stellt der Gehalt an Flavonoiden eine mögliche Erklärung für die antimikrobielle Wirksamkeit des Extraktes aus *Rumex acetosa* dar.

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein alkoholischer Extrakt aus den Blättern des Sauerampfers auf antibakterielle Wirksamkeit getestet. Er zeigte Wirkung gegen Pneumokokken (*Strept. pneumoniae* ATCC 33400), *Staph aureus* ATCC 12600, *Staph. epidermidis* ATCC 14990, *Strept. pyogenes* ATCC 12344, *Strept. mutans* ATCC 35668, *Enterococcus faecalis* ATCC 51299. Ebenfalls eine gute antimikrobielle Wirksamkeit zeigte der Sauerampferextrakt gegen den methicillinresistenten *Staph. aureus*-Stamm ATCC 33593, der gegen einige der gängigen antibiotischen Chemotherapeutika keine Sensibilität mehr aufweist.

## Primula veris



Abb. 5 : Blüten der Schlüsselblume (*Primula veris*) Quelle: pixelio.de

Die Schlüsselblume aus der Familie der Primelgewächse (*Primulaceae*) ist in Mitteleuropa beheimatet. Sie gehört im Frühjahr zu den ersten blühenden Wiesenblumen. Ihren Namen verdankt die Schlüsselblume der Ähnlichkeit ihrer Blütendolden zu einem Schlüsselbund.

Ab dem Mittelalter wird die Schlüsselblume in der Literatur als Heilmittel bei Erkrankungen beschrieben (Lonicerus, 1564). Osiander beschreibt 1838 die Schlüsselblume als Mittel gegen Husten ( Osiander, 1838).

Ein alkoholischer Extrakt aus den Blüten ist ein Bestandteil von Sinupret. In den Blüten der Schlüsselblume wiesen Huck et al 3',4',5'-Trimethoxyflavon nach, eine Substanz, die zu der Gruppe der Phenole zählt, die in vielen Fällen antimikrobielle Potenz besitzen (Cowan, 1999) (Huck et al., 1999). In den folgenden Jahren folgte der Nachweis einiger weiterer Flavone (3'-Hydroxy-4',5'-dimethoxyflavon und 3'-Methoxy-4',5'-Methylenedioxyflavon ) in Extrakten, die aus der Schlüsselblume gewonnen wurden (Budzianowski et al., 2005).

Es existieren einige Untersuchungen über die antimikrobielle Wirksamkeit von anderen Pflanzen aus der Familie der *Primulaceae*. So wiesen Namus-Saquib et al. der *Primula macrophylla* antimykotische Wirksamkeit und Wirksamkeit gegen Leishmanien nach. Aus dem Extrakt konnte das Flavon 2-Phenylchromon isoliert

werden, weshalb Najmus-Saqib et al. dieses Flavon als den Vermittler dieser Wirksamkeit ansehen (Najmus-Saqib et al., 2008). Buruk et al wiesen eine antimikrobielle Wirksamkeit des Extraktes aus *Primula longipes* nach (Buruk et al., 2006).

Der in der vorgelegten Arbeit untersuchte Extrakt aus den Blüten der Schlüsselblume zeigte eine MBK von unter 4 Vol.% gegenüber den Bakterienstämmen *Staph. aureus* ATCC 12600, *Strept. pyogenes* ATCC 12344, *Staph. epidermidis* ATCC 14990, *Strept. pneumoniae* ATCC 33400, *Strept. mutans* ATCC 35668 und MRSA ATCC 33593. Er ist damit als antimikrobiell wirksam gegen diese aufgeführten Bakterienstämme zu betrachten. Beim letzten der aufgeführten Bakterienstämme (MRSA) handelt es sich um einen Stamm von *Staph. aureus*, der gegenüber einer Vielzahl der klassischen Antibiotika keine Sensibilität mehr zeigt, weshalb das Ergebnis der festgestellten antimikrobiellen Wirksamkeit des *Rumex-acetosa*-Extraktes hier besonders interessant ist und möglicherweise durch weitere Forschungsarbeit noch genauer aufzuklären lohnt.

## Verbena officinalis



Abb. 6 : Echtes Eisenkraut (Verbena officinalis ) Quelle: clipdealer.com

Das Echte Eisenkraut (*Verbena officinalis*) entstammt der Familie der Eisenkrautgewächse (Verbenaceae) und ist weltweit verbreitet. Es findet bereits in den Aufzeichnungen von Hippokrates aus dem fünften Jahrhundert v.Chr. Erwähnung als Heilmittel (Fuchs, 1900). Auch Dioskurides beschreibt in der *Materia Medica* das Eisenkraut als Mittel gegen Entzündungen (Dioskurides 2).

Auf der Suche nach den antiinflammatorisch wirksamen Substanzen aus Eisenkraut wurden von Deepak Auszüge durch verschiedene Lösungsmittel (Petroleumether, Chloroform und Methanol) hergestellt und deren entzündungshemmende Wirkung untersucht. Hierbei zeigte der Chloroformextrakt die höchste Wirksamkeit. Weiter wurden aus den Extrakten verschiedene Substanzen wie beta-Sitosterol, Ursolsäure und Oleanolsäure isoliert (Deepak, 2000). Eine antiinflammatorische Wirksamkeit von beta-Sitosterol ist bereits seit vielen Jahren nachgewiesen (Gupta et al., 1980). Die antiinflammatorische und analgetische Potenz eines methanolischen Auszugs aus Eisenkraut bei topischer Anwendung untersuchte Calvo. Er testete die Wirksamkeit eines Eisenkraut-Extraktes gegenüber einem Ödem, das durch Injektion von Carragenan verursacht worden war, und verglich die Wirksamkeit mit derjenigen von Piroxicam-Gel. Hierbei zeigte sich bei Konzentrationen oberhalb von 3 Gewichtsprozent eine mit Piroxicamgel vergleichbare Wirksamkeit des Eisenkrautextraktes (Calvo, 2006).

Speroni et al. untersuchten den Einfluss des verwendeten Auszugsmittels auf die antiinflammatorische sowie gastroprotektive und wundheilungsfördernde Potenz eines Eisenkraut-Extraktes am Rattenmodell. Alle durch verschiedene Lösungsmittel gewonnenen Extrakte aus *Verbena officinalis* zeigten deutliche antiinflammatorische Wirksamkeit. Die gewonnenen Ergebnisse konnten durch eine histologische Untersuchung bestätigt werden, die einen Rückgang der Entzündungsreaktion zeigten (Speroni et al., 2007).

Hernandez et al. konnten aus *Verbena officinalis* Flavonoide isolieren, deren antimikrobielle Wirksamkeit untersucht wurde. Damit konnten sie eine antimikrobielle Wirksamkeit des Extraktes aus Eisenkraut nachweisen (Hernandez et al., 2000).

In den in dieser Arbeit beschriebenen Testungen eines Eisenkrautextraktes gegenüber 14 Bakterienstämmen zeigte der Extrakt gegen keinen der verwendeten Stämme eine überzeugende antimikrobielle Wirksamkeit. Die Gründe hierfür könnten beispielsweise in wechselnder Wirkstoffkonzentration der verwendeten Pflanzen oder in einer Zerstörung bzw. Abschwächung der antimikrobiellen Pflanzenmetabolite durch die Prozessierung zu suchen sein.

### **Gentiana lutea**



Abb. 7 : Gelber Enzian (*Gentiana lutea*) Quelle: pixelio.de

Der gelbe Enzian (*Gentiana lutea*) wächst in mitteleuropäischen Gebirgsregionen, wobei die oberirdischen Teile der Pflanze bis zu einer Höhe von einem Meter wachsen können. Für arzneiliche Zwecke werden jedoch in erster Linie die Wurzeln verwendet. Diese Wurzeln des Gelben Enzian werden bereits von Dioskurides als Heilmittel in seiner *Materia Medica* aus dem ersten Jahrhundert n. Chr. aufgeführt und beschrieben (Dioskurides 3).

Kusar et al. wiesen eine antioxidative Wirkung eines methanolischen Extraktes aus den Wurzeln und Blättern des Gelben Enzian nach (Kusar et al., 2006). Die Empfindlichkeit von *Helicobacter pylori* gegenüber einem Extrakt aus Enzianwurzel wiesen Mahady et al. nach (Mahady et al., 2005). Menkovic et al. untersuchten den Gehalt eines Enzianextraktes an sekundären Pflanzenstoffen. Hierbei konnten sowohl Xanthone als auch Secoiridoide und Flavonoide nachgewiesen werden. Weiter untersuchten Menkovic et al. die Schwankungen des Gehalts an jenen sekundären Pflanzenstoffen abhängig von den Entwicklungsstadien der Pflanze wie beispielsweise der Blütezeit (Menkovic et al., 2000). Aberham et al. quantifizierten den Gehalt an Iridoiden, Secoiridoiden und Xanthon-Glykosiden und wiesen damit nach, dass Gentiopicrosid aus der Gruppe der Secoiridoide der in höchster Konzentration enthaltene Wirkstoff ist (Aberham et al., 2007). Die Effekte dreier solcher Secoiridoide des Gelben Enzian auf Kulturen von Fibroblasten aus Hühnerembryonen untersuchten Oztürk et al. Sie bewiesen eine Steigerung der Kollagensynthese und der mitotischen Aktivität nach Inkubation der Fibroblasten mit den Secoiridoiden. Sie werteten dies als eine Erklärung der traditionell überlieferten wundheilungsfördernden Wirkung des Gelben Enzian (Oztürk et al., 2006).

Schmieder et al. stellten fest, dass ein Extrakt aus Gelbem Enzian Endothelzellen vor dem Zelltod nach Exposition mit Inhaltsstoffen von Tabakrauch schützt. Sie isolierten aus dem Extrakt Isogentisin und wiederholten die Versuche mit reinem Isogentisin. Auch hierbei zeigte sich ein protektiver Effekt auf die Endothelzellen (Schmieder et al., 2007).

In den für die vorgelegte Arbeit durchgeführten Versuchen zeigte der alkoholische Extrakt aus der Wurzel des Gelben Enzian gegen keinen der verwendeten Bakterienstämme eine nennenswerte antimikrobielle Wirkung. Mögliche Erklärungen für diese mangelnde Wirksamkeit trotz des von Menkovic nachgewiesenen Gehaltes



an Flavonoiden könnten sein, dass der Gehalt an diesen Flavonoiden in den verwendeten Pflanzenchargen gering ausgefallen war oder die Flavonoide beziehungsweise andere antimikrobiell wirksame Pflanzenmetaboliten durch die Verarbeitung der Pflanzenteile oder die Lyophilisation des alkoholischen Extraktes zerstört wurden.

#### **4.4 Kritik der Methodik**

In den oben beschriebenen Testungen der in Sinupret enthaltenen Pflanzenauszüge auf antimikrobielle Wirksamkeit zeigte sich bei einigen der Extrakte eine bakterizide Wirkung gegenüber bestimmten Rhinosinusitis-Erregern. Jedoch ist es immer ratsam, die in den Versuchen angewandte Methodik auf ihre Schwächen zu untersuchen und damit die gewonnenen Ergebnisse auch kritisch zu beleuchten.

Bei den im oberen Teil beschriebenen Untersuchungen ist zu beachten, dass nur der Gesamtextrakt der Pflanzenteile getestet wurde. Dieser enthält eine Mischung aus vielen unterschiedlichen Substanzen, deshalb kann nur eine Aussage über die Wirkung der Mischung getroffen werden, ohne dass klar ist, welche der im Pflanzenauszug enthaltenen Substanzen für diese Wirkung verantwortlich ist. In Betracht zu ziehen ist auch die Möglichkeit, dass gar nicht eine einzige Substanz den Effekt verursacht, sondern das Zusammenwirken mehrerer Inhaltsstoffe. Hier bliebe noch Raum für weitere Forschung, die dann jeden Extrakt nach den einzelnen Inhaltsstoffen aufschlüsseln müsste, um diese dann einzeln bzw. in wechselnden Kombinationen auf antimikrobielle Wirkung zu untersuchen.

Weiter ist bei den beschriebenen Versuchen zu beachten, dass die Konzentrationen einzelner Inhaltsstoffe von Ernte zu Ernte differieren können, da in der Pflanzenzucht schwer absolut gleichartige Aufzuchtbedingungen herzustellen sind. Aus diesem Grund wurden von den Extrakten mehrere Chargen getestet. Allgemein ergaben sich hierbei aber nur geringe Unterschiede in der antimikrobiellen Wirksamkeit.

Der wichtigste zu beachtende Punkt ist jedoch, dass es sich bei allen diesen Versuchen um in vitro Versuche handelt, deren Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf die realen Verhältnisse einer Infektion des Nasenrachen- oder –nebenhöhlenraumes übertragbar sind. Zum einen ist fraglich, ob auf den Schleimhäuten die Konzentrationen der Wirkstoffe erreicht werden können, die im Versuch getestet

wurden, denn auch bei lokaler Applikation würden die Substanzen durch den physiologischen und bei Infektionen noch verstärkten Sekretfluss rasch ausgespült.

Zum anderen wurden in den oben beschriebenen Versuchen die vielen weiteren Einflussfaktoren außer Acht gelassen, die im Bereich der Nasennebenhöhlen im Unterschied zu den unter Laborbedingungen durchgeführten Tests auf die auf den Schleimhäuten vorhandenen Keime einwirken. Denn zum Einen existiert in der Nasenhöhle eine residente Keimflora, die einen Einfluss auf die Besiedelung mit pathogenen Keimen ausübt, zum Anderen enthält das in der Nasenhöhle gebildete Sekret eine Vielzahl an Substanzen, wie beispielsweise die vom Epithel gebildeten  $\beta$ -Defensine (McCray, Bentley, 1997). Auch durch solche Inhalte des Nasensekretes besteht eine Möglichkeit der Interaktion sowohl im Hinblick auf die infektionsverursachenden Keime als auch auf die Wirkung der getesteten Inhaltsstoffe von Sinupret, die *in vivo*, also am Wirkort Nasenrachenraum, möglicherweise dadurch in ihrer Wirkung verändert werden könnten.

## 5 Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit waren Untersuchungen des antimikrobiellen Wirkspektrums von einzelnen Pflanzenauszügen des Medikamentes Sinupret. Dieses Phytotherapeutikum wird in der HNO-Heilkunde zur Bekämpfung von Infektionen der Nasennebenhöhlen genutzt und enthält Pflanzenauszüge aus folgenden Pflanzenteilen:

- Holunderblüten
- Schlüsselblumenblüten
- Sauerampferkraut
- Enzianwurzel
- Eisenkraut

Die Pflanzenauszüge wurden auf eine Wirksamkeit gegenüber 14 Bakterienstämmen geprüft, die aufgrund ihrer großen Bedeutung bei Infektionen im HNO-Bereich ausgewählt worden waren. Hierbei handelte es sich um sechs grampositive und acht gramnegative Erregerstämme. Diese Bakterienstämme wurden mit abgestuften Konzentrationen der Pflanzenextrakte zwei Stunden inkubiert und daraufhin die Anzahl der überlebenden Bakterien ermittelt. So wurde als Maß für die antimikrobielle Wirkstärke für jede einzelne der getesteten Lösungen die minimale bakterizide Konzentration (MBK) bestimmt. Als antimikrobiell wirksam wurde ein Extrakt eingestuft, wenn seine MBK unter 4 Volumen% lag.

Die fünf getesteten Pflanzenauszüge zeigten insgesamt gegen sieben von 14 (50%) Bakterienstämmen antibakterielle Wirksamkeit.

MBK-Werte von unter 4 Volumen% zeigten von den fünf Einzelextrakten der Holunderblütenextrakt, der Schlüsselblumenextrakt und der Sauerampferextrakt. Hervorzuheben ist der deutliche Schwerpunkt des Wirkspektrums im grampositiven Bereich. So zeigten die Pflanzenextrakte zusammengenommen gegen alle der untersuchten grampositiven Erregerstämme Wirksamkeit, wogegen lediglich der Holunderblütenextrakt gegen einen Stamm des gramnegativen *Haemophilus influenzae* Wirksamkeit zeigte, die darüber hinaus mit einer MBK von 3,125 % eher im Bereich der niedrigeren antimikrobiellen Wirksamkeit liegt.

Bemerkenswert ist aber sicher die Tatsache, dass zwei der untersuchten Extrakte Wirksamkeit gegen einen methicillinresistenten Stamm von Staph. aureus ( MRSA) zeigten, der gegenüber einigen der klassischen Antibiotika keine Empfindlichkeit aufweist.

Mit den beschriebenen Versuchen konnte also konkret gezeigt werden, dass einige der Inhaltsstoffe pflanzlicher Herkunft, aus denen sich Sinupret zusammensetzt, eine direkte bakterizide Wirkung besitzen. Über den Wirkmechanismus konnte jedoch nur spekuliert werden. Hier bleibt weiter Raum für wissenschaftliche Arbeiten, um die genauen Wirkungsvermittler und Wirkungsweisen aufzuklären.

## 6 Literaturverzeichnis

**Aberham A, Schwaiger S, Stuppner H, Ganzera M.**

Quantitative analysis of iridoids, secoiridoids, xanthenes and xanthone glycosides in *Gentiana lutea* L. roots by RP-HPLC and LC-MS. *J Pharm Biomed Anal.* 2007 Nov 5;45(3):437-42

**Ahovuo-Saloranta A, Rautakorpi UM, Borisenko OV, Liira H, Williams Jr JW, Mäkelä M.**

Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Apr 16;(2)

**Alho OP, Karttunen TJ, Karttunen R, Tuokko H, Koskela M, Suramo I, et al.**

Subjects with allergic rhinitis show signs of more severely impaired paranasal sinus functioning during viral colds than nonallergic subjects. *Allergy.* 2003 Aug;58(8):767-71

**Aritomi M, Kiyota I, Mazaki T.**

Flavonoid constituents in leaves of *Rumex acetosa* Linnaeus and *R. japonicus* Houttuyn. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1965 Dec;13(12):1470-1.

**Axelsson A, Chidekel N, Grebelius N, Jensen C.**

Treatment of acute maxillary sinusitis. A comparison of four different methods. *Acta Otolaryngol.* 1970;70(1):71-6.

**Barak V, Halperin T, Kalickman I.**

The effect of Sambucol, a black elderberry-based, natural product, on the production of human cytokines: I. Inflammatory cytokines. *Eur Cytokine Netw.* 2001 Apr-Jun;12(2):290-6.

**Bruchhausen, Franz von (Hrsg), Hager, Hermann (Begr)**

Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 5., vollst. neubearb. Auflage, Bd 6 Drogen:P-Z, R. Hänsel, Springer Verlag 1994, S. 581

**Budzianowski J, Morozowska M, Wesolowska M.**

Lipophilic flavones of *Primula veris* L. from field cultivation and in vitro cultures. *Phytochemistry.* 2005 May;66(9):1033-9.

**Buruk K, Sokmen A, Aydin F, Erturk M.**

Antimicrobial activity of some endemic plants growing in the Eastern Black Sea Region, Turkey. *Fitoterapia.* 2006 Jul;77(5):388-91.

**Calvo MI.**

Anti-inflammatory and analgesic activity of the topical preparation of *Verbena officinalis* L. *J Ethnopharmacol.* 2006 Oct 11;107(3):380-2.

**Charland N, Kellens JT, Caya F, Gottschalk M.**

Agglutination of *Streptococcus suis* by sialic acid-binding lectins. *J Clin Microbiol.* 1995 Aug;33(8):2220-1.

**Chkhaidze I, Nemsadze K, Gotsadze K, Nikoleishvili E, Gordeladze G.**

Systemic inflammatory responses in patients with acute otitis media and the impact of treatment with sinupret. *Georgian Med News.* 2007 Oct;(151):40-4.

**Cowan M.**

Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews.* 1999 Oct.;564-582

**Cushnie TP, Lamb AJ.**

Antimicrobial activity of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Nov;26(5):343-56

**Deepak M, Handa SS.**

Antiinflammatory activity and chemical composition of extracts of *Verbena officinalis*. *Phytother Res*. 2000 Sep;14(6):463-5.

**Dioskurides 1**

Materia medica, [www.pharmawiki.ch/materiamedica/index.php?page=Buch II, Kapitel 140](http://www.pharmawiki.ch/materiamedica/index.php?page=Buch%20II,%20Kapitel%20140)

**Dioskurides 2**

Materia medica, [www.pharmawiki.ch/materiamedica/index.php?page= Buch IV, Kapitel 61](http://www.pharmawiki.ch/materiamedica/index.php?page=Buch%20IV,%20Kapitel%2061)

**Dioscurides 3**

Materia medica, [www.pharmawiki.ch/materiamedica/index.php?page=Buch III, Kapitel 3](http://www.pharmawiki.ch/materiamedica/index.php?page=Buch%20III,%20Kapitel%203)

**Elzaawely AA, Xuan TD, Tawata S.**

Antioxidant and antibacterial activities of *Rumex japonicus* HOUTT. Aerial parts. *Biol Pharm Bull*. 2005 Dec;28(12):2225-30.

**Fokkens W, Lund V, Mullol J**

European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinology* 45; suppl.20: 1-139

**Fuchs, R.**

Hippokrates: Sämtliche Werke. Übersetzt und ausführlich kommentiert von Robert Fuchs. Verlag H. Lüneburg, München 1900 Bd. 3, S. 605.)

**Gray AM, Abdel-Wahab YH, Flatt PR.**

The traditional plant treatment, *Sambucus nigra* (elder), exhibits insulin-like and insulin-releasing actions in vitro. *J Nutr*. 2000 Jan;130(1):15-20.

**Gupta MB, Nath R, Srivastava N, Shanker K, Kishor K, Bhargava KP**

Anti-inflammatory and anti-pyretic activities of beta-sitosterol. *Planta Med* 1980;39:157-163

**Gwaltney JM Jr.**

Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis*. 1996 Dec;23(6):1209-23

**Hänsel, Rudolf , Sticher, Otto (Hrsg.):**

Pharmakognosie. Phytopharmazie. 9. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2009, S. 1098-1152.

**Harokopakis E, Albzreh MH, Haase EM, Scannapieco FA, Hajishengallis G.**

Inhibition of proinflammatory activities of major periodontal pathogens by aqueous extracts from elder flower (*Sambucus nigra*). *J Periodontol*. 2006 Feb;77(2):271-9.

**Hernández NE, Tereschuk ML, Abdala LR.**

Antimicrobial activity of flavonoids in medicinal plants from Tafí del Valle (Tucumán, Argentina). *J Ethnopharmacol*. 2000 Nov;73(1-2):317-22.

**Huck CW, Huber CG, Lagoja IM, Ongania KH, Scherz H, Bonn GK, Popp M.**

Isolation and structural elucidation of 3',4',5'-trimethoxyflavone from the flowers of *Primula veris*. *Planta Med*. 1999 Jun;65(5):491.

**Ismail C.**

Pharmacology of Sinupret. Recent results on the rationale for the Sinupret compound. HNO. 2005 May;53 Suppl 1:S38-42

**Kaack K, Austed T.**

Interaction of vitamin C and flavonoids in elderberry (*Sambucus nigra* L.) during juice processing. *Plant Foods Hum Nutr.* 1998;52(3):187-98.

**Kusar A, Zupancic A, Sentjurc M, Baricevic D.**

Free radical scavenging activities of yellow gentian (*Gentiana lutea* L.) measured by electron spin resonance. *Hum Exp Toxicol.* 2006 Oct;25(10):599-604.

**Lee NJ, Choi JH, Koo BS, Ryu SY, Han YH, Lee SI, Lee DU.**

Antimutagenicity and cytotoxicity of the constituents from the aerial parts of *Rumex acetosa*. *Biol Pharm Bull.* 2005 Nov;28(11):2158-61.

**Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL.**

Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxicillin in treatment of acute sinus infections in adults. *Bmj.* 1996;313(7053):325-9.

**Lonicerus**

Kreuterbuch, 1564, S. 217. Reprint im Cupuri Verlag, 1990

**Lund VJ, Mackay IS.**

Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993;31(4):183-4.

**Mahady GB, Pendland SL, Stoia A, Hamill FA, Fabricant D, Dietz BM, Chadwick LR.**

In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. *Phytother Res.* 2005 Nov;19(11):988-91.

**McCray PB Jr, Bentley L**

Human airway epithelia express a beta-defensin. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997 Mar;16(3):343-9.

**Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H.**

Treating acute rhinosinusitis: Comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* 2005;116(6):1289-95.

**Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW, Busse WW, Druce HM, Metzger WJ, Mitchell DQ, Selner JC, Shapiro GG, Van Bavel JH, et al.**

Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1993 Dec;92(6):812-23.

**Menković N, Savikin-Fodulović K, Momčilović I, Grubišić D.**

Quantitative determination of secoiridoid and gamma-pyrone compounds in *Gentiana lutea* cultured in vitro. *Planta Med.* 2000 Feb;66(1):96-8.

**Menković N, Savikin-Fodulović K, Savin K.**

Chemical composition and seasonal variations in the amount of secondary compounds in *Gentiana lutea* leaves and flowers. *Planta Med.* 2000 Mar;66(2):178-80.

**Middleton, E., Jr.**

Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1998. 439:175-182

**Morel C, Stermitz FR, Tegos G, Lewis K.**

Isoflavones as potentiators of antibacterial activity. *J Agric Food Chem.* 2003 Sep 10;51(19):5677-9

**Najmus-Saqib Q, Alam F, Ahmad M .**

Antimicrobial and cytotoxicity activities of the medicinal plant *Primula macrophylla*. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2008 Aug 4:1.

**Nikaido H.**

Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science.* 1994 Apr 15;264(5157):382-8.

**Osiander, Johann Friedrich**

Volksarzneymittel und einfache, nicht pharmaceutische Heilmittel gegen Krankheiten des Menschen, Dritte Auflage, Verlag J.F. Osiander, 1838, S. 42, 44, 160, 165.

**Oztürk N, Korkmaz S, Oztürk Y, Başer KH.**

Effects of gentiopicoside, sweroside and swertiamarine, secoiridoids from gentian (*Gentiana lutea* ssp. *symphyandra*), on cultured chicken embryonic fibroblasts. *Planta Med.* 2006 Mar;72(4):289-94.

**Oztürk N, Başer KH, Aydin S, Oztürk Y, Caliş I.**

Effects of *Gentiana lutea* ssp. *symphyandra* on the central nervous system in mice. *Phytother Res.* 2002 Nov;16(7):627-31.

**Rivero-Cruz I, Acevedo L, Guerrero JA, Martínez S, Bye R, Pereda-Miranda R, Franzblau S, Timmermann BN, Mata R.**

Antimycobacterial agents from selected Mexican medicinal plants. *J Pharm Pharmacol.* 2005 Sep;57(9):1117-26.

**Schmieder A, Schwaiger S, Csordas A, Backovic A, Messner B, Wick G, Stuppner H, Bernhard D.**

Isogentisin--a novel compound for the prevention of smoking-caused endothelial injury. *Atherosclerosis.* 2007 Oct;194(2):317-25.

**Shaes DM, Gerdin DN, John J F, Jr, Craig WA, Borstein DL, Ducan RA, et al.**

Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases of America Committee on the prevention of antimicrobial resistance. *Clin Infec Dis.* 1997;25:584-599.

**Shan B, Cai YZ, Brooks JD, Corke H.**

The *in vitro* antibacterial activity of dietary spice and medicinal herb extracts. *Int J Food Microbiol* (2007) 117: 112-119.

**Speroni E, Cervellati R, Costa S, Guerra MC, Utan A, Govoni P, Berger A, Müller A, Stuppner H.**

Effects of differential extraction of *Verbena officinalis* on rat models of inflammation, cicatrization and gastric damage. *Planta Med.* 2007 Mar;73(3):227-35.

**Smith-Palmer A, Stewart J, Fyfe L.**

properties of plant essential oils and essences against five important food-borne pathogens. *Lett Appl Microbiol.* 1998 Feb;26(2):118-22



**Stafford CT.**

The clinician's view of sinusitis.  
Otolaryngol Head Neck Surg. 1990 Nov;103(5 ( Pt 2)):870-4; discussion 874

**Stammberger H, Posawetz W.**

Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1990;247(2):63–76.

**Stavri M, Piddock LJ, Gibbons S.**

Bacterial efflux pump inhibitors from natural sources. J Antimicrob Chemother. 2007 Jun;59(6):1247-60.

**Stermitz FR, Lorenz P, Tawara JN, Zenewicz LA, Lewis K.**

Synergy in a medicinal plant: antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxyhydronecarpin, a multidrug pump inhibitor. Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97:1433–1437

**Stierna P, Kumlien J, Carlsöö B.**

Experimental sinusitis in rabbits induced by aerobic and anaerobic bacteria: models for research in sinusitis. J Otolaryngol. 1991 Dec;20(6):376-8

**Tegos G, Stermitz FR, Lomovskaya O, Lewis K.**

Multidrug pump inhibitors uncover remarkable activity of plant antimicrobials. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Oct;46(10):3133-41

**Ueda, H., C. Yamazaki, and M. Yamazaki.**

2004. A hydroxyl group of flavonoids affects oral anti-inflammatory activity and inhibition of systemic tumor necrosis factor- $\alpha$  production. Biosci. Biotechnol. Biochem. 68:119-125.

**van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, Peeters MF.**

Primary-care based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. Lancet. 1997;349(9053):683-7.

**Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C.**

Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? Free Radic Biol Med. 2004 Apr 1;36(7):838-49

**Yildirim A, Mavi A, Kara AA.**

Determination of antioxidant and antimicrobial activities of Rumex crispus L. extracts. J Agric Food Chem. 2001 Aug;49(8):4083-9.

## 7 Lebenslauf

Grit, Drechsler, geboren am 15.05.1980 in Hamburg

Eltern: Dr. Bernd und Brigitte Drechsler, geb. König

### Schulbildung

08/1986-07/1990                      Grundschule Irschenberg

08/1990-06/1999                      Gymnasium Miesbach

### Studium

08/2000-08/2002                      Semmelweis Universität Budapest (Vorklinik)

09/2002-06/2005                      Christian-Albrechts-Universität Kiel (Klinik)

09/2005-06/2006                      Ludwig-Maximilians-Universität München

(Praktisches Jahr)

### Berufliche Tätigkeit

06/2007-04/2009                      Assistenzärztin in der Klinik für Unfallchirurgie des  
Klinikum Rosenheim

05/2009-04/2011                      Assistenzärztin in der Klinik für Gynäkologie und  
Geburtshilfe des Klinikum Rosenheim

seit 05/2011                              Assistenzärztin in der Chirurgie, RoMed Klinik  
Wasserburg am Inn

## 8 Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle einigen Menschen danken, die mir bei der Anfertigung dieser Arbeit eine große Hilfe waren. Zuallererst gilt mein Dank Professor Maune dafür, dass er mir das interessante Thema zur Verfügung gestellt hat und diese Arbeit in der Zeit bis zu ihrer Fertigstellung weiter betreut hat. Weiter danke ich dem Institut für Mikrobiologie der CAU zu Kiel für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Diese Arbeit wäre ohne die große Unterstützung meines privaten Umfeldes vermutlich nie zustande gekommen. Ich möchte hier deshalb meinem Partner danken, der mich immer wieder motiviert hat, die Arbeit neben der beruflichen Tätigkeit noch zu vollenden.

Auch bei meiner Familie möchte ich mich bedanken. Meine Eltern haben mich beim Verfassen dieser Arbeit stets unterstützt, wie sie es auch in allen anderen Dingen vorher getan haben. Leider erlebt meine Mutter den Abschluss dieser Arbeit nicht mehr, ich bin mir aber sicher, dass sie sich sehr darüber gefreut hätte. Ich danke meinen Brüdern für den stets prompten technischen Support bei EDV-Schwierigkeiten und fürs Korrekturlesen.