Thieme

Jubiläumskongress Phytotherapie 2021
Leib und Magen – Arzneipflanzen in der Gastroenterologie
50 Jahre Gesellschaft für Phytotherapie

Datum/Ort:
24.–25. Juni 2021, Bonn

Kongresspräsident:
Prof. Dr. med. Detmar Jobst, Universität Bonn
Präsidentin der GPT:
Prof. Dr. med. habil. Karin Kraft, Universität Rostock

Vorträge

1 Gender data from the PhytoVIS study, a pharmacoepidemiological NIS in overall 24,056 patients

Autoren Al-Shehab T[1], Starck C[1], Raskopf E[2,3], Shah-Hosseini K[3], Kelber O[1,4], Nieber K[4,5], Mösges R[2,3]
Institute **1** R&D, Phytomedicines Supply and Development Center, Bayer Consumer Health, Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Darmstadt, Germany; **2** ClinNovis GmbH, Köln, Germany; **3** Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik, Universitätsklinikum Köln, Köln, Germany; **4** Kooperation Phytopharmaka GbR, Bonn, Germany; **5** Institute of Pharmacy, University of Leipzig, Leipzig, Germany
DOI 10.1055/s-0041-1731465

Background Pharmacoepidemiological research can be an important source of information on the use of phytomedicines in the broad range of patients attending the pharmacy and general practitioners. This applies especially to gender-related data on the use of phytomedicines, where clinical study data often leave questions open [1].

Purpose To address this gap, data from the PhytoVIS study, a largest pharmacoepidemiological study on the use of phytomedicines [2], were evaluated with respect to gender.

Methods The data in the PhytoVIS have been captured in pharmacies and in doctor´s practices, in compliance to the ENCePP Code of Conduct [3]. When screening it for gender data, information on indications, treatments and tolerability was evaluated.

Results Of the 24,056 data sets in the data base, 16,443 were from women and 7,613 from men. 75.0 % resp. 77.5 % of the women resp. men used the medicines for acute complaints, 15.6 % resp. 14.1 % for chronic complaints and 7.1 % resp. 6.1 % as a preventive measure. The efficacy of the therapy was rated very good in 45.9 % resp. 42.5 % of the women resp. men, good to moderate in 38.2 % resp. 41.5 %, minimal in 11.6 % resp. 11.5 % and unchanged to worsened in 4.2 % resp. 4.6 %, and tolerability was good in 91.5 % resp. 90.6 %. While the numbers of men and women taking herbal products were comparable for many benefit areas, the proportion of men taking herbal products for common cold and joint pain was higher than that of women. In contrast, the proportion of women taking herbal products for anxiety, sleep disturbance, menopausal symptoms and bladder dysfunction was higher.

Conclusion The data sheds light to a field of gender pharmacology, in which up to now data have been rare [4]. In general men and women using phytomedicines in a similar way, while there were clear differences in some specific areas of application. They can be a useful background information for therapeutic decisions for these patients, when taking into account, that data are based on the subjective assessments of patients willing to participate in the survey. Data from clinical diagnosis, that may complement this study, are therefore desirable.

Acknowledgments The study is supported by Kooperation Phytopharmaka GbR, Bonn, Germany.

Disclosures T.A-S. and C.S. have been Pharmacy interns, while O.K. is employee at Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Darmstadt. E.S. and K.N. have received research funding, honorary or travel support from Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH.

References [1] Marquardt P et al. Wien Med Wochenschr 2015; 165: 236–242
[2] Raskopf E et al. Z Phytother 2017; 38 (Suppl 01): S40–S41
[3] European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP), 2018, EMA/929209/2011
[4] Voß U et al. Handb Exp Pharmacol 2012; 473–497

2 Die Bedeutung des Darms für unser Immunsystem

Autoren Bauer R[1]
Institut **1** Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Universität Graz, Österreich
DOI 10.1055/s-0041-1731466

Der Darm spielt eine maßgebliche Rolle für die Funktion unseres Immunsystems. Die Darmschleimhaut zählt zu den sekundären lymphatischen Organen des menschlichen Körpers und enthält ca. 80 % unserer Immunzellen. Im Ileum sowie im Wurmfortsatz befindet sich organisiertes lymphatisches Gewebe in Form der Peyer-Plaques, daneben auch in den mesenterischen Lymphknoten. Die Effektorstellen des Darms sind das Schleimhautepithel und die darunter liegende Lamina propria. Dort finden sich Immunzellen wie aktivierte T-Zellen, Plasmazellen, Mastzellen, dendritische Zellen und Makrophagen. Über die Nahrung gelangen Antigene in unseren Körper. Im Darm schließlich lösen sie die Bildung von Antikörpern aus. Dabei gilt es zwischen „gut“ und „böse“ zu unterscheiden [1]. Die Entwicklung des Immunsystems hängt sehr von der mikrobiellen Darmflora ab. Sie schützt einerseits den Darm vor der Besiedlung durch exogene Krankheitserreger, andererseits führt sie zu einer Modulation der Immunreaktionen [3]. Störungen des Darmmikrobioms können zu unangemessenen Reaktionen auf Lebensmittel wie Zöliakie und Reizdarm, Autoimmunerkrankungen und möglicherweise sogar zu Krebs führen [4].

Etwa 60 % unserer Antikörper werden von den Immunzellen der Darmschleimhaut gebildet. Dieses sogenannte „Darm-assoziierte Immunsystem“ (engl.: gut-associated lymphoid tissue = GALT) kann bereits dort gezielt Fremdstoffe erkennen und vernichten. Aktivierte Immunzellen aus dem Darm können sich über die Blutbahn in unserem Körper verteilen und dort bei Kontakt mit dem jeweiligen Krankheitserreger ihre Antikörper sezernieren.

Es ist daher wichtig, eine gesunde Darmflora zu erhalten, was durch Probiotika, möglicherweise aber noch besser durch eine gesunde Ernährung bzw.

Präbiotika erreicht werden kann. Eine besondere Bedeutung haben hier faserhaltige Produkte, die zur Bildung von kurzkettigen Fettsäuren führen. Von ihnen ist bekannt, dass sie Immun- und Entzündungsprozesse modulieren [5].

Literatur [1] Thaiss CA et al. Nature 2016; 535(7610): 65–74
[2] Lazar V et al. Front Immunol 2018; 09: 1830
[3] Kamada N et al. Nat Rev Immunol 2013; 13: 321–335
[4] Wu HJ Wu E. Gut Microbes 2012; 3: 4–14
[5] Kim CH. Cell Mol Immunol 2021. doi: 10.1038/s41423-020-00625-0

3 Küchenkräuter und Arzneipflanzen – Dialog und Symbiose

Autoren Braunewell H[1]
Institut 1 Stiftung Reformhaus-Fachakademie/Akademie Gesundes Leben, Butzbach, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731467

Erste Nachweise zum Gebrauch von Gewürzen reichen bis ins 5. Jahrtausend v. Chr. [1]. Darüber, ob sie gezielt als Arzneipflanzen eingesetzt wurden oder auf dem Speisezettel standen, kann in den meisten Fällen nur spekuliert werden [2]. Arzneien aus Kräutern und Gewürzen sind im Papyrus Ebers und bei Dioskurides ebenso belegt wie in der Sammlung des Huang Di Neijing, bekannt als „Der gelbe Kaiser“ [3]. Während im Westen 400 v. Chr. Hippokrates den Satz prägte „eure Nahrung soll euer Heilmittel sein und euer Heilmittel eure Nahrung“, formulierte Lao Tse bereits 200 Jahre zuvor „Yishi tongyuan“ – „Medizin und Ernährung haben denselben Ursprung“. In der ganzheitlich orientierten Heilkunst des europäischen Mittelalters, etwa bei Hildegard von Bingen, finden wir zahlreiche Kräuter, Gewürze und auch Lebensmittel mit arzneilichen Attributen belegt. Freilich ist deren Zuordnung im Rahmen der antiken Säftelehre nicht immer leicht auf heutige Indikationen zu übertragen [4].

Erst die moderne Arzneipflanzenforschung schlug die Brücke vom empirischen Gebrauch in Küche und Volksheilkunde zur wissenschaftlich fundierten Anwendung in Apotheke und Arztpraxis. Im Vortrag wird das breite Wirkungsspektrum von Kräutern und Gewürzen in In-vitro- und Tierexperimenten aufgezeigt [5, 6, 7] sowie epidemiologische Studien zum täglichen Konsum von Gewürzen in Zusammenhang mit der Inzidenz für Krebs vorgestellt. Am Beispiel der Petersilie wird der Einfluss sekundärer Pflanzenstoffe auf Zellproliferation und Migration von Tumorzellen sowie hepatoprotektive antihyperurikämische und gastroprotektive Effekte gezeigt. Inhaltsstoffe des Kubebenpfeffers werden vorgestellt und seine volksheilkundliche Wirkung erläutert. Anhand dieser Beispiele wird verdeutlicht, dass der hohe Stellenwert, den Gewürze bereits in der Frühzeit hatten, auch heute noch – wenn auch unter anderen Aspekten – gerechtfertigt scheint.

Literatur [1] www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785894
[2] Freedman P, Hrsg. Essen. Eine Kulturgeschichte des Geschmacks. Artservice; 2007
[3] Maoshing Ni, Hrsg. Der gelbe Kaiser. München: Droemer/Knaur; 2011
[4] Strehlow W. Hildegard von Bingen - Werke: Komplette Werkausgabe. Beuroner Kunstverlag 2017
[5] www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785894
[6] www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6532192
[7] www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4227268

4 Arzneipflanzenanwendungen bei infektiösen und entzündlichen Darmerkrankungen – Arzneiliche Prinzipien bei Diarrhoe

Autoren Cameron S[1,2], Kuchta K[3]
Institute 1 Klinik für Gastroenterologie und GI-Onkologie, Universitätsmedizin Göttingen, Deutschland; **2** Abt. Gastroenterologie und allg. Innere Medizin, Klinikum Hann. Münden, Deutschland; **3** Albrecht-von-Haller Institut für Pflanzenwissenschaften, Universität Göttingen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731468

Infektionen und Entzündungen des Magen-Darm-Trakts wurden traditionell mit Arzneipflanzen behandelt. Die Co-Evolution von Pflanzen, Mikroben und Menschen ermöglichte einen entsprechenden gegenseitigen Lern- und Anpassungsprozess. Durchfallerkrankungen werden hervorgerufen durch Transport-, Verdauungs- und Absorptionsstörungen infektiöser wie nichtinfektiöser Genese. Unterschiedliche Arzneipflanzenextrakte zeigen hier Wirkung.

Quellstoffe und Polysaccharide wie Flohsamenschalen (*Plantago ovata*) oder Leinsamen (*Linum usitatissimum*) spielen ebenso eine Rolle wie Gerbstoffe (Tannine) – z.B. schwarzer Tee, Blutwurz (Tormentilla), die insbesondere bei Enteritiden Verwendung findet, oder Coptis rhizoma. Auch Heidelbeere wirkt adstringierend. Neben Gerbstoffen enthält sie Anthocyane und Flavonglykoside. Als entkrampfend wirkende Mittel gelten Uzara- (*Xysmalobium undulatum*) oder Pfingstrosenwurzel (Paeoniae radix). Schlafmohn (*Papaver somniferum*) wurde bei akuten schmerzhaften Diarrhoen eingesetzt. Antibakteriell wirkende Sulphonamid-Gruppen finden sich bei vielen Pflanzen wie Weidenrinde (Salicis cortex) oder auch Gerste (*Hordeum vulgare*). Sie wurden bereits früh in der Behandlung von Infektionen eingesetzt. Bitterstoffe wirken verdauungsfördernd und finden sich u.a. in Wegwarte (*Cichorium intybus*), Tausendgüldenkraut (*Centaurium*) und Wermut (*Artemisia absinthium*). In abgeschwächter Form finden wir sie auch in Löwenzahn (*Taraxacum*), Hopfen (*Humulus*) und Engelwurz (*Angelica archangelica*). Lebensmittel mit Bitterstoffen sind u.a. Chicorée, Rucola, Grapefruit, Endivien und Artischocken. Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wird unterstützend das Harz des Weihrauchbaumes (*Boswellia serrata*) eingesetzt, das entzündungshemmende Eigenschaften besitzt. Auch Myrrhe (*Commiphora myrrha*) gehört zu den Balsambaumgewächsen (Burseraceae). Inzwischen gibt es ein Kombinationspräparat aus Myrrhe, Kaffeekohle und Kamille, das in der Remissionserhaltung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt werden kann. Auch Gelbwurz (Curcuma) hat antientzündliche Wirkungen.

Diese lediglich beispielhafte Zusammenstellung zeigt, welche Möglichkeiten Arzneipflanzen insbesondere in der Behandlung von Verdauungsproblemen bieten.

5 Phytotherapie bei gastroenterologischen Erkrankungen im stationären Setting

Autoren Fey S[1]
Institut 1 Katholisches Klinikum Bochum, Klinik für Naturheilkunde, Hattingen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731469

In der Klinik für Naturheilkunde Hattingen werden Patienten mit klassischen Naturheilverfahren (Bewegungstherapie, Phytotherapie, Hydro-Thermotherapie, Ernährungstherapie und Ordnungstherapie) mit einer Komplextherapie behandelt. Die Phytotherapie stellt einen Therapieschwerpunkt der Klinik dar. Ca. 1300 Patienten werden jährlich behandelt, davon 1/3 mit gastroenterologischen Erkrankungen wie Reizdarm und Reizmagen, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Gastritis, Pankreasinsuffizienz.

Vorgestellt wird eine Patientin bei Zustand nach ischämischer Kolitis 02/2021 und Reizdarmsymptomatik mit ausgeprägtem Meteorismus, die mit einer naturheilkundlichen Komplextherapie behandelt wurde. Phytotherapeutisch erhielt die Patientin oral einen Kümmel- und Pfefferminzextrakt [1] sowie einen Extrakt aus Wermutkraut und Condurangorinde mit Pankreaspulver vom Schwein [2]. Weiterhin erfolgte bei Beschwerdepersistenz ein Bauchwickel mit ätherischen Ölen (Anis-, Kümmel-, Fenchelöl) [3].

Im Vortrag wird die naturheilkundliche Komplexbehandlung bei gastroenterologischen Krankheiten mit dem Schwerpunkt auf die Phytotherapie und Aromatherapie anhand eines typischen Fallbeispiels dargestellt.

Literatur [1] Rich G et al. Neurogastroenterol Motil 2017; 29: e13132. doi: 10.1111/nmo.13132
[2] Schilcher H. Leitfaden Phytotherapie. München: Elsevier; 2016
[3] Beer AM et al. Praxis Magazin 2020: 12-1

6 Ultrastrukturelle Untersuchungen an *Caenorhabditis elegans* nach Behandlung mit *Combretum mucronatum* Extrakt

Autoren Greiffer L[1], Herrmann F[1], Spiegler V[1]
Institut 1 Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie, Universität Münster, Münster, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731470

Hintergrund Infestationen mit intestinalen Helminthen gehören mit über 1,5 Milliarden Betroffenen zu den häufigsten Infektionskrankheiten weltweit, besonders in tropischen und subtropischen Regionen [1]. Helminthosen stellen jedoch nicht nur beim Menschen, sondern auch bei Nutztieren ein großes Problem dar. Zur Therapie steht bislang nur eine geringe Auswahl an Wirkstoffen zur Verfügung. Besonders durch deren präventive Verwendung kommt es zunehmend zu Resistenzentwicklungen, sodass neue Therapiemöglichkeiten dringend nötig sind [2].

Fragestellung Oligomere Proanthocyanidine (OPC) sind als wirksame Inhaltsstoffe in verschiedenen Pflanzenextrakten enthalten. Ihre anthelminthische Wirkung wurde in vitro bereits an verschiedenen Parasitenspezies sowie im freilebenden Nematoden *Caenorhabditis elegans* beschrieben [3]. Über die genauen Wirkmechanismen ist jedoch bislang wenig bekannt.

Methodik Ultrastrukturelle Untersuchungen am Modellorganismus *C. elegans* nach Behandlung mit einem proanthocyanidinreichen Extrakt aus *Combretum mucronatum*, einer traditionell in Westafrika zur Behandlung von Helminthosen eingesetzten Arzneipflanze [4] lieferten erste Einblicke in die Mechanismen der anthelminthischen Wirkung von OPC. Mittels Nomarski- und Rasterkraftmikroskopie konnten deutliche Schädigungen bzw. Veränderungen der cuticularen Strukturen der behandelten Würmer beobachtet werden. Außerdem wurde der Häutungsprozess in verschiedenen Larvenstadien durch die Behandlung mit OPC gestört. Um das Muskelgewebe unterhalb der Cuticula zu visualisieren, wurde eine Phalloidinfärbung der Aktinfilamente durchgeführt. Hierbei zeigten sich nach Behandlung vereinzelt Veränderungen in der Struktur der Muskelsarkomere, die möglicherweise zu einer verringerten Motilität der behandelten Würmer beitragen.

Fazit Die mittels verschiedener Mikroskopieverfahren erhaltenen Ergebnisse liefern Hinweise auf die primär von der Behandlung mit OPC betroffenen Gewebe und stellen eine Basis für weitergehende mechanistische Untersuchungen dar.

Literatur [1] Pullan RL et al. Parasit Vectors 2014; 7: 37
[2] Waller PJ. Vet Parasitol 2006; 139: 1–14
[3] Spiegler V et al. Nat Prod Rep 2017; 34: 627–643
[4] Agyare C et al. J Ethnopharmacol 2014; 158: 255–226

7 Aromatherapie in der Praxis: Ätherische Öle in der Altenpflege, Pflege und Therapie

Autoren Gündling A[1]
Institut 1 Zentrum für Gesundheit, Bad Camberg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731471

Ätherische Öle produzieren besonders intensive und charakteristische Düfte. Es ist seit langem bekannt und belegt, dass die Duftmoleküle ätherischer Öle vor allem im limbischen System verarbeitet werden. Dieser Teil des Gehirns gehört zur Steuerzentrale des vegetativen Nervensystems. Hier werden – je nach Duft – Botenstoffe ausgeschüttet, die sowohl unsere Schmerzwahrnehmung als auch unser emotionales Verhalten steuern und beeinflussen. Zudem wirken ätherische Öle auf indirektem Weg über Haut und Schleimhäute auf unseren Körper ein.

Massagen, Einreibungen, Bäder, Auflagen, Wickel und Inhalationen können mit Hilfe ätherischer Öle in ihrer therapeutischen Wirkung verstärkt werden und gleichzeitig über das limbische System seelische Stimmungslagen ausgleichen.

Somit eröffnet sich mit dem Einsatz ätherischer Öle Therapie- und Pflegeberufen sowohl die Möglichkeit, ihren Patienten körperlich und seelisch etwas Gutes zu tun.

Workshop

- Wichtige ätherische Öle in der Therapie
- Wirkweise ätherischer Öle
- Anwendungsmöglichkeiten bei verschieden Beschwerdebildern
- Rezepte für Pflege und Therapie

Literatur [1] Gündling A et al. Erfahrungsheilkunde 2011; 60: 158–164
[2] Gündling A. Akt Ernährungsmed 2018; 43: 235–236
[3] Hatt H, Dee R. Das Maiglöckchen-Phänomen. Alles über das Riechen und wie es unser Leben bestimmt. 6. Aufl. München: Piper; 2011

8 Structure-dependent genotoxicity and cytotoxicity of eleven pyrrolizidine alkaloids in CYP3A4-proficient human liver cells

Autoren Haas M[1], Wirachowski K[1], Küpper JH[2], Schrenk D[1], Fahrer J[1]
Institute 1 Division of Food Chemistry and Toxicology, Technical University of Kaiserslautern, Germany; **2** Division of Molecular Cell Biology, Brandenburg University of Technology Cottbus-Senftenberg, Germany
DOI 10.1055/s-0041-1731472

Background and Aim Pyrrolizidine alkaloids (PAs) are secondary metabolites that occur as contaminants in various plant-based foods and dietary supplements. Following metabolic activation by CYP450 enzymes, PA cause hepatotoxicity and induce DNA damage that can lead to the development of liver tumours [1]. Several lines of evidence suggest that PAs are not equally toxic and differ in their genotoxic and cytotoxic potential, which is important for their risk assessment in food and phyto-pharmaceuticals [2, 3]. The aim of the study was to detail the relative genotoxic and cytotoxic potential of eleven pyrrolizidine alkaloids in human liver cells depending on their structure and degree of esterification.

Methods CYP3A4-proficient human liver cells were used for metabolic activation of PAs. The cells were incubated with eleven different PAs for 24 h or 72 h. The cytotoxic effects of PAs were determined by the resazurin viability assay and EC_{50} values were calculated to assess the relative cytotoxicity. The genotoxic potential was investigated using western-blot analysis of the DNA damage markers γH2AX and p53. Data were subject to BMD modelling via PROAST software to derive BMD values for assessing the relative genotoxicity.

Results In general, monoesters such as lycopsamine display the lowest and cyclic di-esters including lasiocarpine the strongest cytotoxic effects. The determined EC_{50} values of the tested PAs are in a broad range from 4 µM up to 500 µM and above. Furthermore, a concentration-dependent formation of γH2AX and p53 was observed. The lowest BMDL values ranging from 0.2–0.8 µM were obtained for retrorsine, lasiocarpine, seneciphylline and echimidine. The results show a concentration- and structure-dependent toxicity based on the degree of esterification. In addition, p53 was revealed as a similarly sensitive marker of genotoxicity as γH2AX. Our data support the view to classify PAs according to their relative potency, which is relevant for their risk assessment.

References [1] Fu PP. Chem Res Toxicol 2017; 30: 81–93
[2] Merz K, Schrenk D. Toxicol Lett 2016; 263: 44–57
[3] Louisse J et al. Food Chem Toxicol 2019; 131: 110532

9 Neue Wege beschreiten mit der Pflegetherapeutischen Aromakultur

Autoren Hillert G[1]
Institut 1 Forum Essenzia e.V., Verein für Förderung, Schutz und Verbreitung der Aromatherapie, Aromapflege und Aromakultur, Wiggensbach, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731473

Ziel der klinischen Aromatherapie und -pflege ist es, Gesundheit, Wohlbefinden und Lebensqualität der Behandelten zu steigern, indem neben der konventionellen Therapie routinemäßig unterstützende Pflege und symptombezogene komplementäre Interventionen angeboten werden. Ein großer Vorteil der ätherischen Öle ist, dass sie neben ihren zahlreichen, klinisch erprobten, pharmakologischen Effekten auch noch duften. Durch diese einzigartige Kombination aus pharmakologischer und sinnesphysiologischer Wirkung lösen sie individuelle und vielfältige Reaktionen auf physischer und psychischer, psychosomatischer und psychophysiologischer Ebene aus [1].

Beispiele erfolgreicher aromatherapeutischer Anwendungen bei gastroenterologischen Beschwerden zeigen, wie sich das Potenzial ätherischer Öle in der Integrativen Medizin nutzen lässt [2, 3].

In der Pflegetherapeutischen Aromakultur (PTAK) werden Aromatherapie und Aromapflege nicht getrennt voneinander betrachtet, sondern als ein Gesamtkonzept, bei dem Therapie und Pflege unter Berücksichtigung soziokultureller Einflüsse Hand in Hand gehen [3]. Somit greifen die drei Bereiche Therapie Pflege und Kultur ineinander und stellen die erkrankte Person in den Fokus des Handelns. Dies fließt in die Entwicklung von Therapie- und Pflegestandards im Gesamtkontext der PTAK ein.

Die Integration der PTAK in die medizinische Regelversorgung steht im Einklang mit der WHO-Strategie für traditionelle Medizin 2014–2023, die eine breitere Vision einer personenzentrierten Gesundheitsversorgung fördert. Sie ist damit Teil der weltweiten Entwicklung hin zu einer integrativen Gesundheitsversorgung [1]. Anwendungen mit ätherischen Ölen sind vielseitig und nehmen Einfluss auf Körper Geist und Emotionen. Damit hat die PTAK eine zunehmend sichere Zukunft in der Gesundheitsversorgung.

Literatur [1] Lewis R. Handbook of Essential Oils: Science, Technology and Applications. Baser KHC, Buchbauer G, eds. 3rd ed. CRC Press/Taylor & Francis; 2020: 373–389

[2] Steflitsch W. Aromatherapie in Wissenschaft und Praxis. Wiggensbach: Stadelmann Verlag; 2013: 217 255

[3] Wabner D, Beier C. Aromatherapie-Grundlagen-Wirkprinzipien-Praxis. 2. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2012: 360, 361

[4] AG Pflege des Vereins Forum Essenzia (Schiffer P, Kolbe A, Kalbfleisch C, Knie M, Kling S, Gapp G). FORUM Sonderausgabe 2021: Wegweiser Pflegetherapeutische Aromakultur

10 Die Zinkhomöostase als Target für virulenzmindernde Wirkstoffe? – Ein Proliferationsscreening an *Pseudomonas aeruginosa*

Autoren Jacobtorweihen J[1], Spiegler V[1]

Institut 1 Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie, Universität Münster, Münster, Deutschland

DOI 10.1055/s-0041-1731474

Hintergrund *Pseudomonas aeruginosa* ist ein gramnegatives Bakterium, das für eine Vielzahl schwerer nosokomialer Infektionen verantwortlich ist [1]. Ein neuer Ansatz in der antibakteriellen Wirkstoffentwicklung sind antivirulente Substanzen, welche das Infektionsgeschehen im Wirt verringern sollen. Die Aufnahmeeffizienz des physiologisch wichtigen Kations Zink (II) hat Einfluss auf verschiedene Virulenzfaktoren, wie beispielsweise die Biofilmbildung [2]. Außerdem spielt Zink eine wichtige Rolle für das Bakterienwachstum im Wirt, der seinerseits versucht, dessen Verfügbarkeit mittels spezialisierter Proteine zu minimieren [3]. In Studien an anderen Mikroorganismen ließen sich diese Bedingungen in vitro durch Minimalmedien (z.B. Vogel-Bonner Minimal-Medium) simulieren, sodass der Einfluss von Substanzen auf die Zinkaufnahme prinzipiell durch antiproliferative Effekte messbar ist [4, 5].

Methodik und Ergebnisse In einem Proliferationsscreening wurde dieses Konzept mit einer Substanzbibliothek aus 190 Natur- und Arzneistoffen an *P. aeruginosa* erprobt. Die Testkonzentration betrug 500 µM und das Wachstum wurde anhand der optischen Dichte bei 595 nm über 24 h gemessen. Als proliferationshemmende Kontrolle wurde EDTA eingesetzt. Dabei stellten sich 27 Substanzen als wirksam heraus (Wachstumsinhibition > 25 % nach 10 h). Um zinkunabhängige bakteriostatische Effekte auszuschließen, wurden die Ergebnisse des primären Screenings in einem sekundären Screening unter Standardwachstumsbedingungen (LB-Medium) verifiziert. Hierdurch verminderte sich die Zahl der Hits auf 9. Zuletzt wurden diese 9 Substanzen anhand des MTT-Assays auf ihre Zytotoxizität an Vero-Zellen untersucht, wobei 5 Substanzen eliminiert wurden.

Schlussfolgerung Leider zeigte keine der 4 im Screening identifizierten Substanzen antivirulente Wirkung in weiterführenden Assays, dennoch bietet das Verfahren eine einfache und schnelle Möglichkeit eine große Anzahl Substanzen auf virulenzmindernde Eigenschaften zu untersuchen.

Danksagung Wir danken Dr. Anja Hartmann für die Bereitstellung ausgewählter Testsubstanzen.

Literatur [1] D'Angelo F et al. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62: e01296-18.

[2] Mastropasqua MC et al. J Trace Elem Med Biol 2018; 48: 74–80.

[3] Pederick VG et al. Sci Rep 2015; 5: 1–14.

[4] Ilari A et al. Biochim Biophys Acta - Gen Subj 2016; 1860: 534–541.

[5] Simm C et al. PLoS One 2011; 6: 1–9.

11 Gewürze als Arzneipflanzen – eine Auswahl

Autoren Jobst D[1]

Institut 1 Institut für Hausarztmedizin, Rheinische Friedrichs-Wilhelm-Universität Bonn, Deutschland

DOI 10.1055/s-0041-1731475

Im letzten Jahrzehnt hat das wissenschaftliche Interesse an gesundheitlichen Wirkungen von Gewürzen deutlich zugenommen, wenn man die Publikationsraten in PubMed als Maß nehmen möchte. Analytische Fragen an Inhaltsstoffe von Gewürzen wurden weitgehend bewältigt: Die Vielfalt biologisch wirksamer Substanzen übersteigt in manchen Gewürzen diejenige traditionell verwendeter Arzneipflanzen. Vor allem In-vitro-Studien, aber auch tierexperimentelle Untersuchungen beschreiben antioxidative, antimikrobielle, antiinflammatorische und antitumoröse Wirkungen von Gewürzauszügen, ebenso günstige Einflüsse auf metabolische und neuronale Prozesse einschließlich Kardioprotektion. Humanpharmakologische und vor allem klinische Studien sind dagegen eher selten. Dabei zeigen sich pharmakokinetische Probleme bei der Resorption (z.B. Curcuma, schwarzer Pfeffer) oder der Körperverweildauer (z.B. Pfefferminzöl), die in galenische Aufgabenstellungen münden. Weiterhin stellt sich das Dosierungsproblem: Bei Verwendung in küchentraditionellen Mengen sind Gewürze nicht toxisch und verursachen in der Regel auch keine unerwünschten Wirkungen, dies kann sich bei aufkonzentrierten Zubereitungen und Extrakten ändern.

Der Vortrag stellt exemplarisch biologische Wirkungen der Inhaltsstoffe von Curcuma, Rosmarin, Kümmel, Capsicum, schwarzem Pfeffer, Pfefferminze und anderen Gewürzen vor.

Für zukünftige gesundheitsbezogene Verwendungen von Gewürzpflanzen (-Inhaltsstoffen) bleiben einige zentrale Aufgaben: Wie kann man den wirksamsten Extrakt bestimmen, wie ihn herstellen? Welches ist die Hauptwirkung bzw. -indikation? Wie muss man ihn dosieren? Und wie wird ein Produkt zu labeln sein – als Arzneimittel, als NEM?

12 Warum sind Phytopharmaka bei funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen so erfolgreich? Entzündungshemmung als gemeinsamer Wirkmechanismus

Autoren Kelber O[1], Nieber K[2], Khayyal MT[3]

Institute 1 Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, R&D, Phytomedicines Supply and Development Center, Bayer Consumer Health, Darmstadt, Deutschland; **2** Institut für Pharmazie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland; **3** Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Cairo University, Kairo, Ägypten

DOI 10.1055/s-0041-1731476

Einleitung Es ist genau 20 Jahre her, dass Michael Camilleri, einer der führenden Forscher auf dem Gebiet der funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen, entzündliche Veränderungen als eine der Ursachen dieser Erkrankungen beschrieben hat [1]. Pflanzliche Arzneimittel zählen zu den führenden Therapieoptionen bei diesen Erkrankungen. Allein das HMPC der EMA hat 53 Monografien zu bei gastroenterologischen Erkrankungen verwendeten pflanzlichen Drogen veröffentlicht. Da entzündungshemmende Eigenschaften bei pflanzlichen Wirkstoffen sehr verbreitet sind liegt die Vermutung nahe, dass hier ein Zusammenhang besteht.

Material und Methode Um dieser Vermutung nachzugehen, wurden die HMPC-Monografien ausgewertet, Recherchen [Medline, EMBASE] durchgeführt und zudem Lehrbücher und Daten zu weiteren in der Indikation verwendeten pflanzlichen Präparaten herangezogen.

Ergebnis Für alle Präparate bzw. ihre Inhaltsstoffe konnten entzündungshemmende Eigenschaften aufgezeigt werden, in vitro, in vivo sowie in Einzelfällen, wie bei der Curcumawurzel, auch in klinischen Studien. Anders als bei den NSAR, also den klassischen Entzündungshemmern, die zumeist die Cyclooxygenasen (COX) hemmen, konnte für pflanzliche Entzündungshemmer eine schleimhautschützende Wirkung gezeigt werden, u.a. am Magen in vivo, dort verbunden mit einer Erhöhung der schleimhautschützenden Prostaglandine [2], und am Darm in vitro [3] und in vivo [4], und sie waren dort je mit einer Besserung der entzündungsbedingten funktionellen Störungen verbunden. In Zellkulturmodellen konnte sogar eine erhöhte COX-Expression gezeigt werden, bei gleichzeitiger entzündungshemmender Wirkung [5].

Diskussion und Schlussfolgerungen Die bei funktionellen gastroenterologischen Erkrankungen verwendeten pflanzlichen Drogen und Präparate weisen durchgängig entzündungshemmende Eigenschaften auf, die auch im Magen-Darm-Trakt wirksam werden und dort funktionellen Störungen entgegenwirken können, wie in zahlreichen Untersuchungen gezeigt wurde. Dies könnte künftig besondere Relevanz gewinnen, da auch die funktionellen Störungen des Magen-Darm-Traktes, die zu den Folgen des Long- bzw. Chronic-Covid-Syndroms gehören, das bei einem hohen Prozentsatz der an Covid-19 Erkrankten auftritt, auf eine geringgradige chronische Entzündung zurückgeführt werden.

Widmung Dieser Beitrag ist Samuel N. Okpanyi, Pionier der Phytopharmakologie insbesondere auf dem Gebiet der Gastroenterologie, gewidmet, der am 23. März 2021 während der Covid-Pandemie verstorben ist. Seine wissenschaftliche Integrität und sein wissenschaftliches Erbe sind uns Verpflichtung.

Interessenkonflikt O.K. ist Mitarbeiter der Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH. K.N. und M.T.K. erhielten im Rahmen von Forschungsprojekten Honorare und Reisekostenunterstützung von der Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH.

Literatur [1] Camilleri M et al. Gastroenterology 2001; 120: 652–668
[2] Khayyal MT et al. Phytomedicine 2006, 13 (Suppl 1): 56–66
[3] Michael S et al. Phytomedicine 2009; 16: 161–171
[4] Khayyal MT et al. Lecture, German Pharm Tox Summit 2021
[5] Bonaterra GA et al. Phytomedicine 2013; 20: 691–698.

13 Der Darm als innere Ober- und Resorptionsfläche

Autoren Kraft K[1]
Institut 1 Lehrstuhl für Naturheilkunde, Universitätsmedizin Rostock, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731477

Die gastrointestinale Forschung der letzten Jahre zeigt zunehmend, dass die Interaktionen von Darm und Darminhalt außerordentlich komplex sind. Dies gilt sowohl für die einzelnen Darmabschnitte hinsichtlich ihrer resorptiven, immunologischen und sekretorischen Eigenschaften einschließlich des jeweiligen Neurotransmitterspektrums als auch für das je nach Darmabschnitt unterschiedliche Gemisch aus Nahrungsbestandteilen einschließlich (un)physiologisch und/oder pharmakologisch wirksamer Komponenten, den Verdauungssekreten und der individuellen Mikrobiota (Bakterien, Viren, Pilze). Die unter den Begriffen funktionelle Dyspepsie bzw. Reizdarmsyndrom zusammengefassten Beschwerden, die sehr lange in den Bereich der Psychosomatik verortet wurden, sind wegen der Störanfälligkeit dieser komplexen Interaktionen außerordentlich häufig. Wie die letzten Jahrzehnte gezeigt haben, sprechen sie auf (synthetische) Einzelwirkstoffe, aber auch auf Zufuhr von Probiotika in der Regel ungenügend, zudem nicht nachhaltig und nicht ohne Nebenwirkungen an.

Die in ihrer Bedeutung bei den genannten Störungen derzeit stark unterschätzten Arzneipflanzen enthalten Mischungen von sekundären Pflanzenstoffen, die eine direkte antimikrobielle Wirkung haben, das mikrobielle Milieu verbessern und/oder das Immunsystem, insbesondere Entzündungsprozesse, modulieren. Diese sekundären Pflanzenstoffe sind infolge von Züchtungen und Produktionsbedingungen in dem im Vergleich zu vergangenen Zeiten stark reduzierten Spektrum von handelsüblichen pflanzlichen Nahrungsmitteln kaum noch enthalten, ein typisches Beispiel sind die Bitterstoffe. Im Vortrag werden verschiedene Gruppen von sekundären Pflanzenstoffen und deren inzwischen bis in den molekularbiologischen Bereich bekannte Wirkung auf die resorptiven, immunologischen und sekretorischen Eigenschaften verschiedener Darmabschnitte dargestellt.

14 Add-on-Therapie mit ELOM-080 bei stationären Patienten mit COVID-19: Protokoll einer multizentrischen randomisierten klinischen Studie

Autoren Kraft K[1], Röschmann-Doose K[2], Wittig T[2]
Institute 1 Lehrstuhl für Naturheilkunde, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsmedizin Rostock, Deutschland; **2** G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, Hohenlockstedt, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731478

GeloMyrtol® forte (ELOM-080) ist seit vielen Jahren in der Behandlung entzündlicher Erkrankungen der Atemwege etabliert und wird in medizinischen Leitlinien empfohlen. Infolge seiner gut belegten mukosekretolytischen und sekretomotorischen Wirkungen kann das Präparat zur Wiederherstellung der mukoziliären Clearance und der Funktionalität des Lufttransportes bei entzündlichen Atemwegserkrankungen beitragen. Zudem wirkt ELOM-080 antiinflammatorisch und antimikrobiell [1].

Eine aktuelle In-vitro-Untersuchung zeigte nun, dass es auch antivirale Eigenschaften aufweist: u.a. hemmt es die Replikation der behüllten RNA-Viren Influenza A und Respiratory Syncytial Virus um mehr als 50 % [2]. In einer randomisierten placebokontrollierten klinischen Studie (RCT) bei akuter viraler Rhinosinusitis zeigte ELOM-080 eine signifikant höhere Reduktion der Symptomschwere und verkürzte den Krankheitsverlauf. Zudem war die Viruslast im nasopharyngealen Abstrich nach 3 Tagen Therapie mit ELOM-080 bei einer Subpopulation im Vergleich zu Placebo stärker reduziert (EudraCT-Nr: 2019-001717-17; zur Publikation eingereicht). Ausgehend von der positiven Wirkung auf die mukoziliäre Clearance und dem weiteren Wirkspektrum erscheint es plausibel, dass ELOM-080 die Therapie auch bei COVID-19-Patienten sinnvoll ergänzen könnte.

In einem multizentrischen RCT wird daher derzeit geprüft, ob ELOM-080 (4 x 200 mg) als Add-on zur sonstigen Therapie bei stationären COVID-19-Patienten mit akuter respiratorischer, sauerstoffpflichtiger Insuffizienz den klinischen Verlauf günstig beeinflussen kann und gut verträglich ist (EudraCT-Nr: 2020-003779-17). Hierfür erhalten 150 stationäre COVID-19-Patienten für 14 Tage eine orale Therapie mit ELOM-080 oder Placebo, eine je nach Erfordernis ambulante oder stationäre 14-tägige Nachbeobachtungsphase schließt sich an. Endpunkte sind u.a. der klinische Status der Patienten sowie die Schwere von COVID-19-spezifischen Symptomen. Erste Ergebnisse werden nach Abschluss der Studie im Herbst 2021 erwartet.

Literatur [1] Pohl-Boskamp. Fachinformation GeloMyrtol forte, Februar 2018
[2] Thomsen J et al. Phytomedicine Plus 2021; 10003

15 *Campylobacter jejuni* – Phytotherapeutische Möglichkeiten zur Prävention schwerer Gastroenteritiden

Autoren Kreling V[1], Hensel A[1]
Institut 1 Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie, Universität Münster, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731479

Infektionen, die durch Bakterien der Gattung *Campylobacter* verursacht werden, stellen eine der Hauptursachen für eine schwere Enteritis dar. Die Campylobacteriose, eine typische zoonotische Erkrankung, kann von leichten Symptomen bis hin zu tödlichen Erkrankungen reichen. Etwa 550 Millionen Menschen weltweit leiden an *Campylobacter*-Infektionen und die Letalität liegt bei etwa 33 Millionen Toten pro Jahr [1, 2].

Mit dem Wissen über Virulenzfaktoren können multifaktorielle Präventionsstrategien erarbeitet werden, um die Prävalenz von *Campylobacter* in der Nahrungskette zu reduzieren. Insbesondere antiadhäsive Strategien scheinen ein vielversprechendes Konzept zur Reduzierung der *Campylobacter*-Last, vor allem in der Geflügelproduktion, zu sein. Antivirulente Substanzen gegen die bakterielle Adhäsion an und/oder Invasion in die Wirtszellen können neue Felder für innovative Wirkstoffe eröffnen. Die Beeinflussung von Chemotaxis, Biofilmbildung, *quorum sensing*, Sekretionssystemen oder Toxinen durch spezifische Inhibitoren kann helfen, die Virulenz des Bakteriums zu reduzieren. Darüber hinaus ist die ungewöhnliche Glykosylierung des Bakteriums, die eine Voraussetzung für eine effektive *phase-variation* und Anpassung an verschiedene Wirte ist, ein noch unerforschtes Target zur Bekämpfung von *Campylobacter* sp.

Naturstoffe und pflanzliche Mittel sind in Industrie- und insbesondere in Entwicklungsländern weit verbreitete Agentien zur Bekämpfung von Infektionen mit *Campylobacter*. Daher soll ein Überblick zum Einsatz von Naturstoffen gegen das Bakterium gegeben werden. So sollen innovative Forschungskonzepte zu den vielfältigen, noch offenen Fragen inspiriert werden, mit dem Ziel der Etablierung einer verbesserten Behandlung infizierter Patienten und neuer Strategien zur Infektionsprävention.

Literatur [1] WHO. The global view of campylobacteriosis. 2012: 1–69
[2] Kreling V et al. Appl Biochem Microbiol 2020; 104: 10409–10436

16 Das pharmazeutische Oleoresin Labdanum aus *Cistus creticus* L. hat in vitro einen ausgeprägten antiviralen Effekt gegen das Dengue-Virus

Autoren Kuchta K[1], Tung NH[2], Ohta T[2], Uto T[2], Raekiansyah M[3], Grötzinger K[4], Rausch H[5], Shoyama Y[2], Rauwald HW[4], Morita K[3]
Institute 1 Forschungsstelle für Fernöstliche Medizin, Albrecht-von-Haller-Institut für Pflanzenwissenschaften, Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland; **2** Department of Pharmacognosy, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki International University, Nagasaki, Japan; **3** Department of Virology, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki, Japan; **4** Institut für Pharmazie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland; **5** Phytochem Referenzsubstanzen, Neu-Ulm, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731480

Hintergrund Dengue-Fieber ist für jährlich ca. 20.000 Todesfälle verantwortlich, ein wirksames Chemotherapeutikum steht nicht zur Verfügung. Das Oleoresin Labdanum von *Cistus creticus* L. ist im Mittelmeerraum seit der Antike als antiinfektiöse Droge etabliert.

Methodik Eine Reihe von Extrakten und Fraktionen von Labdanum – standardisiert auf Labdan-Typ Diterpene über GC-MS – wurde auf ihre Aktivität gegen das Dengue-Virus (DENV-2 Stamm 00st-22A) in vitro in Vero-Zellkulturen (96-Well-Platten, 5 Tage) getestet. Vorversuche mit einem Labdanum-Diethylether-Rohextrakt lieferten aufgrund zytotoxischer Wirkungen gegen Vero-Zellen keine Ergebnisse. In allen folgenden Experimenten wurde daher die Zelllebensfähigkeit mittels MTT-Test ständig überprüft. Durch

Fraktionierung mittels Flüssig-Flüssig-Extraktion und Säulenchromatographie auf Kieselgel (Gradient: Hexan, EtOAc, $CHCl_3$, MeOH) gelang es, die antivirale Aktivität von Labdanum von seiner zytotoxischen Wirkung zu trennen. In der aktivsten Fraktion GS5 wurde bei einer Konzentration von 30 µg/ml die Proliferation des Dengue-Virus zu 100 % supprimiert, während die Zellüberlebensfähigkeit bei > 90 % lag. Bei der derzeitigen strukturellen Aufklärung der Bestandteile von GS5 ergab die Dünnschichtchromatographie bereits, dass diese Fraktion von Manoyloxiden dominiert wird, d.h. Labdan-Typ-Diterpenen mit bekannter antimikrobieller Aktivität [1, 2].

Diskussion Frühere Vorstellungen über die antivirale Aktivität oberirdischer Anteile von *C. creticus* schreiben diesen Effekt in der Regel heißwasserlöslichen Polyphenolen zu und schlagen eine unspezifische „Gerbung" der viralen Oberflächenproteine als Wirkmechanismus vor [3, 4]. Im vorliegenden Experiment förderte die wasserlösliche Fraktion jedoch die Virus-Proliferation. Wir beschreiben folglich erstmals eine direkte pharmakologische, antivirale Aktivität eines Diethylether-Extraktes von Labdanum gegen das Dengue-Virus.

Literatur [1] Rauwald HW et al. Planta Med 2013; 79: PN53
[2] Rauwald HW et al. Phytomedicine 2019; 60: 152977
[3] Ehrhardt C et al. Antivir Res 2007; 76: 38–47
[4] Rebensburg S et al. Sci Rep 2016; 6: 20394

17 Integrative Gastroenterologie in klinischer Versorgung und Forschung

Autoren Langhorst J[1]
Institut 1 Klinik für Integrative Medizin und Naturheilkunde, Sozialstiftung Bamberg, Bamberg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731481

Das Konzept der Integrativen Medizin verbindet pathogenetische und salutogenetische Therapieansätze zu einem Gesamtkonzept. Prägend für die Integrative Medizin ist vor diesem Hintergrund eine Verbindung von moderner, konventioneller Medizin mit gesundheitsfördernder Lebensstilmodifikation und wissenschaftlich fundierter Naturheilkunde. Neben kurativen Aspekten in der Therapie kommen Inhalte der Sekundär- und Tertiärprävention und Inhalte der Gesundheitspädagogik zum Tragen.

Im Bereich der Integrativen Gastroenterologie steht dabei die Versorgung von Patienten mit chronischen und chronifizierten Erkrankungen wie die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa oder schweren funktionellen Darmerkrankungen wie das Reizdarmsyndrom im Vordergrund. Die Versorgung erfolgt im Rahmen von voll- und teilstationären Konzepten sowie im ambulanten Setting.

In der klinischen Versorgung ist neben den Therapiesäulen Ernährung, Bewegung, Atmung und Spannungsregulation, naturheilkundlichen Selbsthilfestrategien und erweiterten naturheilkundlichen und komplementären Verfahren vor allem auch die Phytotherapie eine wichtige Therapiesäule. Der Rahmen für einen Leitlinien-basierte Versorgung, die integrative Aspekte integriert, ergibt sich aus der Leitlinienarbeit der Gesellschaft für Phytotherapie (GPT). Die aktuellen S3-Leitlinien für Morbus Crohn, für Colitis ulcerosa und für das Reizdarmsyndrom sind unter Mitarbeit von Vertretern der GPT entstanden. In den aufgeführten Leitlinien wird eine Therapie mit *Plantago ovata*, Curcumin, Myrrhe, Kamillenblüten und Kaffeekohle, außerdem Cannabis sowie Pfefferminzöl, Berberin, Carmint oder STW5 in Empfehlungen genannt.

Weiteres wichtiges Versorgungsfeld für einen integrativen Ansatz in der Gastroenterologie ist die gastroenterologischen Onkologie. Wichtige begleitende Therapieansätze im Sinne einer komplementären Therapie, die auch die Phytotherapie umfasst, sind in der neuen S3-Querschnittsleitlinie „komplementäre Therapiemaßnahmen für onkologische Patienten" ausgeführt.

Als Ergänzung zur klassischen randomisiert-kontrollierten Studie haben die Versorgungsforschung und patientenzentrierte Outcome-Forschung zunehmend Bedeutung. Forschungsvorhaben zu Darmbarriere und dem Mikrobiom haben viel Potenzial als wichtige Forschungsfelder für die Integrative Gastroenterologie im Allgemeinen und die Phytotherapie im Speziellen.

18 Arzneipflanzen bei funktionellen Erkrankungen des Darms

Autoren Madisch A[1]
Institut 1 Gastroenterologie & Interventionelle Endoskopie & Diabetologie, KRH Klinikum Siloah, Hannover, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731482

Die funktionellen Magen-Darm-Störungen (FMS), allen voran die funktionelle Dyspepsie und das Reizdarmsyndrom, zählen mit einer Prävalenz von 10–20 % zu den häufigsten funktionellen gastrointestinalen Störungen. Nur etwa 10–25 % der betroffenen Patienten suchen einen Arzt auf, der Anteil beim Hausarzt macht etwa 5 %, beim Gastroenterologen bis zu 30 % aus. In den westlichen Industrienationen überwiegt das weibliche Geschlecht mit einem Anteil von 60–70 %. Aber nicht nur wegen der hohen Prävalenz des Krankheitsbildes und der damit verbundenen hohen sozioökonomischen Bedeutung, sondern wegen der zum Teil deutlich eingeschränkten Lebensqualität der Patienten erfordern die FMS eine konsequente, aber rationale Diagnosesicherung, sowie eine häufig dauerhafte Langzeitbetreuung der Betroffenen.

Die FMS sind gekennzeichnet durch mehr als 3 Monate andauernde oder rezidivierende krampfartige abdominelle Beschwerden, Völlegefühl, Übelkeit, Meteorismus und/oder Stuhlgangveränderungen ohne pathologische Veränderungen in den routinemäßig verfügbaren Untersuchungsverfahren. Die Diagnosestellung erfolgt auf der Basis einer typischen Symptomkonstellation sowie eines gezielten Ausschlusses von relevanten Differentialerkrankungen. Im Mittelpunkt der Diagnostik steht neben einem begrenzten Routinelabor die endoskopische Diagnostik zum Ausschluss einer organischen Erkrankung des Magen-Darm-Traktes. Eine reevaluierende Diagnostik ist nur bei Änderung der Symptome notwendig.

Bei noch fehlendem ursächlichem Therapieansatz wird die medikamentöse Therapie der FMS in erster Linie als flankierende Maßnahme in den beschwerdereichen Intervallen empfohlen. Die Therapie ist daher zeitlich begrenzt und sie richtet sich nach den vorrangigen Beschwerden, da eine exakte Trennung zwischen funktioneller Dyspepsie und dem Reizdarmsyndrom wegen der häufig überlappenden Symptomatik im klinischen Alltag nicht immer möglich ist. Eine Behandlungsdauer mit Medikamenten über 8 Wochen ist nur in den seltensten Fällen indiziert. Wie bei anderen Krankheitsbildern werden auch alternative Therapien v. a. als Eigenmedikation von Patienten eingesetzt, gleichwohl kontrollierte Untersuchungen zu vielen Therapieoptionen häufig fehlen bzw. negativ ausgefallen sind.

Dieses gilt nicht für die Phytotherapie. Die Phytotherapie ist mittlerweile eine feste und evidenzbasierte Therapiesäule in der Behandlung der FMS. In den letzten Jahren wurden zahlreiche placebokontrollierte Studien vorgelegt, in denen durch die Verabreichung von Phytotherapeutika einen signifikanten Effekt auf Symptome bei FMS im Vergleich zur Placebotherapie nachgewiesen wurde. Häufig kommen Kombinationspräparate in der Behandlung zum Einsatz. Neben Mixturen aus Bauernsenf (*Iberis amara*), Wermut, Enzian, Angelikawurzel, Melisse und Kamille kommen v.a. Kombinationen mit spasmolytisch und antimeteoristisch wirkenden Extrakten aus Pfefferminz- und Kümmelöl zum Einsatz. Auf der Basis der kontrollierten Studien werden Phytotherapeutika mittlerweile bei der Behandlung von FMS in den Leitlinien empfohlen [1].

Literatur [1] Layer P et al. Z Gastroenterol 2011; 49: 237–293

19 Multi-Omics als Ansatz zur Erfassung der Wechselwirkungen zwischen Darmmikrobiota und pflanzlichen Arzneimitteln

Autoren Pausan MR[1], Kelber O[1], Ammar R[1]
Institut 1 R&D, Phytomedicines Supply and Development Center, Bayer Consumer Health, Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Darmstadt, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731483

Einleitung Die menschlichen Darmmikrobiota sind ein komplexes Ökosystem, in dem mehreren hundert Arten von Mikroben koexistieren. Viele pflanzliche Inhaltsstoffe wiederum weisen eine geringe Bioverfügbarkeit auf. Daher wurden in Frage gestellt, dass sie systemische pharmakologische Wirkungen haben können. Jedoch können diese Stoffe mit dem Darmmikrobiom in Wechselwirkung treten. Sie könnten die Zusammensetzung und Funktion der Darmmikrobiota verändern. Gleichzeitig können sie durch die Darmmikrobiota metabolisiert werden, mit der Folge neuer pharmakokinetischer und pharmakologischer Eigenschaften.

Zielsetzung Die bidirektionalen Wechselwirkungen zwischen pflanzlichen Arzneimitteln und Darmmikrobiota sollten beschrieben und es sollte untersucht werden, wie diese Wechselwirkungen die Pharmakologie beeinflussen können.

Methoden Eine Kombination von 2 In-vitro-Schritten, gefolgt von Multi-Omics, wurde verwendet, um diese Wechselwirkungen zu erfassen. Der erste Schritt besteht darin, die Verdauung des oberen Gastrointestinaltrakts (GIT) zu simulieren. In einem zweiten Schritt werden die erzeugten Proben mit menschlichen Stuhlproben inkubiert, um die Darmumgebung zu simulieren.

Ergebnisse Es konnte bestätigt werden, dass viele Inhaltsstoffe pflanzlicher Produkte den oberen GIT unverändert durchlaufen und den Dickdarm erreichen können. Diese Stoffe können dann durch die Darmmikrobiota metabolisiert werden, was zur Entstehung neuer Metaboliten führt, die lokale oder systemische pharmakologische Wirkungen haben können. Zusätzlich können die pflanzlichen Inhaltsstoffe nützliche Bakterienarten selektiv begünstigen und den Gehalt an kurzkettigen Fettsäuren erhöhen.

Diskussion und Schlussfolgerungen Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Verwendung eines Multi-Omics-Ansatzes zur Untersuchung der komplexen Wechselwirkung zwischen phytochemischen Bestandteilen und dem Darmmikrobiom ein besseres Verständnis der Wirkungsweise und der gesundheitlichen Vorteile von pflanzlichen Arzneimitteln ermöglichen kann.

Hinweis M.R.P., O.K. und R.A. sind Beschäftigte der Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Darmstadt.

20 Qualitätssituation von Heidelbeerpräparaten aus dem Bereich Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel

Autoren Plecenik Gaspar D[1], Lechtenberg M[1], Hensel A[1]

Institut 1 Universität Münster, Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie, Münster, Deutschland

DOI 10.1055/s-0041-1731484

Heidelbeeren, die Früchte von *Vaccinium myrtillus* L. (Ericaceae), sind phytochemisch durch Gerbstoffe (ca. 1 %, überwiegend Proanthocyanidine, geringe Anteile an Ellagitanninen) und Anthocyane charakterisiert [1]. Die Früchte werden traditionell oral zur Behandlung von unspezifischen Durchfällen, Erbrechen, Hämorrhoiden und lokal bei Schleimhautentzündungen, Hautgeschwüren, zudem zur Verbesserung der Sehfunktion des Auges verwendet [2, 3].

Anhand des Anthocyan-Musters ist es möglich, Heidelbeeren und Heidelbeerprodukte eindeutig zu identifizieren, mögliche Verwechslung mit verwandten *Vaccinium*-Arten (*V. corymbosum* (Kulturheidelbeere), *V. vitis-idaea* (Preiselbeere)) oder anderen anthocyanhaltigen Arten auszuschließen sowie die Qualität der Präparate zu beurteilen. Die von uns publizierte Untersuchung [4, 5] befasste sich mit der Qualitätssituation der auf dem Markt befindlichen Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs und Nahrungsergänzungsmittel da es in Deutschland aktuell keine Heidelbeerextrakt-haltigen Fertigarzneimittel gibt. Eine an das Europäische Arzneibuch angelehnte HPLC-Methode wurde zur Prüfung der Identität und zur Bestimmung des Gesamtanthocyan-Gehalts verwendet; zusätzlich wurde der Gerbstoffgehalt photometrisch bestimmt.

Ein Großteil (10 von 11 Proben) der untersuchten getrockneten Heidelbeeren aus unterschiedlichen Quellen zeigte eine gute Qualität. Gravierende

Qualitätsdefizite konnten aber im Segment der NEM beobachtet werden: knapp die Hälfte der untersuchten Muster (5 von 11 Proben) waren von unbefriedigender Qualität. Neben Produkten, die keine nachweisbaren Mengen an Heidelbeeren bzw. nur sehr geringe Anthocyan- und Gerbstoff-Gehalte enthielten, konnten auch solche Proben identifiziert werden, die mit Anthocyanen aus anderen botanischen Quellen verfälscht worden waren. Unsere Untersuchung konnte zum Teil gravierende Qualitätsmängel der NEM aufdecken [4, 5]. Drei repräsentative Proben von Heidelbeersäften wiesen eine gute Qualität in allen getesteten Parametern auf.

Literatur [1] Herbalist R U et al. AHP, Bilberry Fruit, American Herbal Pharmacopoeia, Scotts Valley, 2001
[2] EMA HMPC. Assessment report on *Vaccinium myrtillus* L., fructus recens and *Vaccinium myrtillus* L., fructus siccus; online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-vaccinium-myrtillus-l-fructus-recens-vaccinium-myrtillus-l-fructus-siccus_en.pdf; abgerufen am: 15.04.2021
[3] EMA HMPC. European Union herbal monograph on *Vaccinium myrtillus* L., fructus recens; online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vaccinium-myrtillus-l-fructus-recens_en.pdf; abgerufen am: 15.04.2021
[4] Plecenik Gaspar D et al. J Agric Food Chem 2021; 69: 2213–2225
[5] Plecenik Gaspar D et al. Z Phytother; 2021; 42: 69–81

21 Japanische Kampo-Medizin bei funktionellen gastrointestinalen Beschwerden

Autoren Reißenweber-Hewel H[1]
Institut 1 Praxis für Innere Medizin, Gastroenterologie, Japanische Medizin, Gräfelfing/München, Deutschland; International Society for Japanese Kampo-Medicine (ISJKM)
DOI 10.1055/s-0041-1731485

Funktionelle gastrointestinale Beschwerden gehören zu den bewährtesten Indikationen für eine Therapie mit Rezepturen aus der Tradition der japanischen Phytotherapie (Kampo-Medizin) [1]. Die 2 wichtigsten Rezepturen werden im Folgenden vorgestellt: rikkunshitō und keishikashakuyakutō.

Die Rezeptur rikkunshitō besteht aus 8 Arzneipflanzen: Extrakt aus Ginsengwurzelstock, Süßholzwurzel, Ingwerwurzelstock, *Atractylodes-japonica*-Wurzelstock, *Poria*-Fruchtkörper, *Pinellia*-Rhizom, *Citrus* x *unshiu*-Fruchtschale und Jujube-Früchten. Schwerpunkt der klinischen Anwendung sind Magenbeschwerden wie Völlegefühl, Unwohlsein, Appetitlosigkeit und Blähungen. Die Gesamtrezeptur wirkt mukoprotektiv, motilitätsfördernd, antiemetisch, spasmolytisch und analgetisch. Auch die Durchblutung der Magenschleimhaut wird angeregt, der Fundus relaxiert und die antrale Magenentleerung beschleunigt. Dabei wirkt rikkunshitō als endogener Ghrelin-Enhancer, was auch den appetitsteigernden Effekt der Rezeptur erklärt [2]. Hinzu kommt ein antagonisierender Effekt auf den 5-HT_3-Rezeptor-Signalweg [3]. So kann rikkunshitō in multimodaler Weise ein angegriffenes Magen-Darmsystem stabilisieren. Mehr als 30 prospektive kontrollierte Studien wurden durchgeführt, darunter 3 placebokontrollierte Doppelblind-Studien.

Die Rezeptur keishikashakuyakutō zielt dagegen mehr auf den unteren Gastrointestinaltrakt und hat sich bei funktionellen Darmbeschwerden wie Darmkrämpfen, Stuhlentleerungsstörungen und wechselnden Stühlen bewährt. Die Kombination aus 5 Arzneidrogen ist seit fast 2000 Jahren in klinischer Anwendung: Pfingstrosenwurzel, Zimtrinde, Jujube-Früchte, Süßholzwurzel und Ingwerwurzelstock. Spasmolytische und relaxierende Wirkungen auf die Darmperistaltik stehen im Mittelpunkt [4]. Hinzu kommen analgetische mikrozirkulationsfördernde und antiinflammatorische Effekte auf die Darmmukosa. Auch für keishikashakuyakutō liegen eine Reihe klinischer Daten aus Japan vor.

Literatur [1] Reißenweber-Hewel H. Pharmakon 2014; 2: 127–134
[2] Oka T et al. Bio Psycho Social Med 2014; 8: 5
[3] Tominaga K, Arakawa T. Front Pharmacol 2015; 6: 7
[4] Saitoh K et al. Biol Pharm Bull 1999; 22: 87–89

22 Zell- und Gewebemodelle zur pharmakologischen Charakterisierung pflanzlicher Arzneimittel bei entzündlichen Darmerkrankungen

Autoren Schiller L[1,2]
Institute 1 Universität Leipzig, Medizinische Fakultät, Institut für Medizinische Physik und Biophysik, Leipzig, Deutschland; **2** Repha GmbH Biologische Arzneimittel, Langenhagen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731486

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind von einer mukosalen Barrierestörung sowie einer irregulären intestinalen Immunreaktion gekennzeichnet, bei der vielfältige Immunzellen verstärkt in die Mukosa einwandern und Entzündungsmediatoren freisetzen.

Viele Betroffene interessieren sich für oder nutzen bereits pflanzliche Arzneimittel zur komplementärmedizinischen Therapie. Die begrenzte Datenlage zu vielen traditionellen Phytopharmaka limitiert jedoch die Akzeptanz und erschwert die Integration in die ärztliche konventionelle Therapie. Präklinische Untersuchungen zu pharmakologischen Mechanismen und aktiven Pflanzenstoffen können hier eine wertvolle Ergänzung zu klinischen Studien sein.

Am Beispiel pharmakologischer Untersuchungen einer Kombination aus Myrrhe, Kaffeekohle und Kamillenblütenextrakt werden im Vortrag verschiedene Zell- und Gewebekulturmodelle vorgestellt, die unterschiedliche Aspekte der CED-Pathophysiologie abbilden.

Einzelne Zelllinien können die Funktionen unterschiedlicher Zelltypen in vitro modellieren. LPS-aktivierte THP-1 Makrophagen dienen z.B. zur experimentellen Betrachtung der pro-inflammatorischen Zytokinausschüttung. Als einfaches, leicht zugängliches Modell eigenen sie sich u.a. zum Screening bioaktiver anti-inflammatorischer Inhaltsstoffe und der isolierten Betrachtung molekularer Signalwege.

In komplexeren Co-Kultur-Modellen werden Funktion und Interaktion verschiedener Zelltypen abgebildet. Um die Epithel- und Immunzellen der intestinalen Mukosa zu modellieren, können Monolagen aus enterozytenartigen Caco-2- und becherzellartigen HT29-MTX-Zellen mit THP-1 Makrophagen kombiniert werden. Dies ermöglicht Untersuchungen von Multi-Target-Effekten auf die Zell-Zell-Kommunikation sowie entzündungsinduzierte Störungen der Barrierefunktion.

Gewebekulturen machen die multizelluläre Architektur und Funktionalität der Darmmukosa für Laboruntersuchungen zugänglich. Hierbei ist die Kultivierung von Biopsiematerial, das im Rahmen von Routineuntersuchungen von CED-Erkrankten gewonnen werden kann, von besonderem Interesse. Mittels histologischer und biochemischer Analysen können pharmakologische Effekte auf klinisch relevante CED-Merkmale untersucht werden.

In Abhängigkeit von der jeweiligen Fragestellung bieten die einzelnen Modelle somit individuelle Vorteile, um die pharmakologische Wirkweise pflanzlicher Vielstoffgemische innerhalb einer multifaktoriellen Pathophysiologie aufzuschlüsseln.

23 Funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen bei Kindern: Pharmakoepidemiologische Daten zu STW 5 aus der PhytoVIS-Datenbank

Autoren Schmidt C[1], Möller J[1], Kelber O[1], Nieber K[2]
Institute 1 R&D, Phytomedicines Supply and Development Center, Bayer Consumer Health, Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Darmstadt; Deutschland; **2** Institut für Pharmazie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731487

Einleitung Durch pharmakoepidemiologische Forschung lassen sich auch dort Erkenntnisse gewinnen, wo klinische Studien schwierig durchzuführen sind, wie z.B. bei Kindern, die nur in interventionelle klinische Studien

einbezogen werden sollten, wenn dies wegen Alternativlosigkeit zwingend notwendig ist [1].

Dies gilt auch für STW 5 (Iberogast), ein pflanzliches Arzneimittel mit klinisch belegter Wirksamkeit bei funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen [2]. Es ist für die Anwendung bei Kindern ab 3 Jahren zugelassen, und es liegen Daten zu insgesamt 44.488 Kindern aus nicht-interventionellen Studien vor [3].

Ziel Um diese Evidenz zu erweitern, wurden Daten aus der PhytoVIS-Studie, der mit 20.870 Teilnehmern vermutlich weltweit größten pharmakoepidemiologischen Studie zu pflanzlichen Arzneimitteln [4] ausgewertet.

Methode Die enthaltenen 2063 Datensätze zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren [5] wurden auf die Anwendung von STW 5 gescreent.

Ergebnisse Insgesamt wurden 77 Datensätze ausgewertet (60 % weiblich, 40 % männlich). Häufigster Anlass der Einnahme waren Dyspepsie (FD)-assoziierte Symptome (90 %), gefolgt von gemischten FD/IBS-Symptomen (6 %) und IBS-Symptomen (4 %). STW 5 wurde zur Behandlung akuter (91 %) oder chronischer Symptome (5 %) und zur Vorbeugung (1 %) angewendet. In den meisten Fällen trat die therapeutische Wirkung innerhalb von 60 Minuten nach der Einnahme ein. Die wahrgenommene Wirkung der Therapie wurde bei 60 % der FD-Patienten als sehr gut, 30 % als moderat und 10 % als gering eingestuft. Die Empfehlung zur Einnahme von STW 5 kam zu etwa gleichen Teilen von Ärzten, Apothekern oder Freunden/Familie. 7 % der Patienten berichteten leichte Unverträglichkeiten ohne signifikante Beeinträchtigung und 93 % berichteten überhaupt keine unerwünschten Wirkungen.

Schlussfolgerungen Die Ergebnisse bestätigen den therapeutischen Nutzen und die Sicherheit von STW 5 bei dieser Patientenpopulation [3]. Die Daten basieren jedoch auf einer subjektiven Bewertung durch die Patienten und nicht auf einer Diagnose durch einen behandelnden Arzt. Doch sind solche Patient Reported Outcomes von wachsender Bedeutung in der Medizin.

Danksagung Die Studie wurde von der Kooperation Phytopharmaka GbR, Bonn, unterstützt.

Interessenkonflikt C.S. war Hessen-Technikum-Praktikantin, J.M. war Pharmaziepraktikantin und O.K. ist Mitarbeiter der Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Darmstadt. K.N. erhielt im Rahmen von Forschungsprojekten Honorare und Reisekostenunterstützung von der Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH.

Literatur [1] Taupitz J. Pharm uns. Zeit 2009; 38: 68–73
[2] Storr M et al. Pharmakon 2016; 4: 356–364
[3] Möller J. Z Phytother 2019; 40(Suppl 01): S15
[4] Raskopf E et al. Z Phytother 2017; 38(Suppl 01): S40–S41
[5] Nieber K et al. Eur J Pediatr 2020; 179: 507–512

24 Das Mikrobiom und die Pflanzen

Autoren Schwiertz A[1,2]
Institute 1 Institut für Mikroökologie, Herborn, Deutschland; 2 Institut für Ernährungswissenschaft, Justus Liebig Universität, Gießen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731488

Im vergangenen Jahrzehnt gab es eine Explosion an Forschungsergebnissen, die sich auf die Billionen Mikroorganismen im und am gesamten menschlichen Körper bezog. Die Gemeinschaft von Keimen und ihre Wechselwirkungen mit einem eukaryotischen Wirt werden als Mikrobiota bezeichnet. Diese früher ignorierten prokaryotischen Mitglieder des „menschlichen Holobionten“ stellen wesentliche Funktionen für die Physiologie des Wirts bereit, z.B. Funktionen seines Metabolismus, seiner Immunität und seiner neuronalen Entwicklung. Abweichungen in der Anzahl oder Funktion der Mikrobiota wurden mit verschiedensten Krankheitsbildern assoziiert.

Die mikrobielle Gemeinschaft im menschlichen Darm verfügt über ein umfangreiches Stoffwechselrepertoire. Es unterscheidet sich von Säugetierenzymen der Darmschleimhaut (und der Leber), ergänzt diese jedoch und ist wesentlich für die Verdauung. Darmmikrobiota scheinen Schlüsselfaktoren in der Ernährung, der Gesundheit und Krankheit auch des Menschen zu sein. Die wichtige Rolle, die sie für den menschlichen Stoffwechsel und die Gesundheit spielen, hat die Erforschung und Identifizierung spezifischer Mikroorganismen angeregt. Das Interesse galt insbesondere Stoffwechselwegen, die von pflanzlichen Nahrungsbestandteilen angeregt werden. An welchen Prozessen sind sie beteiligt?

Pflanzliche Lebensmittel mit ihren zahlreichen Bestandteilen sind der beste „Brennstoff“ für Darmbakterien. Eine pflanzliche Ernährung mit vielfältigen Vollkornprodukten, Hülsenfrüchten, Gemüse und Obst erhöht die Vielfalt in den Darmmikrobiota und ist damit für die Darmgesundheit und für die allgemeine Gesundheit von Vorteil.

25 Monografien zur Bewertung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneipflanzen: Historie, Inhalte und regulatorische Bedeutung

Autoren Steinhoff B[1]
Institut 1 Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH), Bonn, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731489

Die in Monografien zusammengefassten Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von pflanzlichen Zubereitungen sind heute – neben den im Arzneibuch enthaltenen Kriterien zur Qualitätsbewertung – fester Bestandteil der wissenschaftlichen Bewertung pflanzlicher Arzneimittel. In der Reihenfolge ihrer Entstehung werden die Veröffentlichungen der Kommission E [1], der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) [2] und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [3] sowie des Herbal Medicinal Products Committee (HMPC) [4] und ihre regulatorische Bedeutung vorgestellt.

Die auf der Grundlage des deutschen Arzneimittelgesetzes berufene Kommission E hatte bis zum Jahr 1994 weit mehr als 300 Monografien zur Anwendung, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit pflanzlicher Zubereitungen erstellt [1]. Mit dem Ziel, harmonisierte Bewertungskriterien für Phytopharmaka in Europa zu schaffen, war im Jahr 1989 die ESCOP gegründet worden, die bis heute weit über 100 Monografien zur medizinischen Anwendung von Arzneipflanzen publiziert hat [2]. Diese sind in ihrer Struktur an die EU-rechtlichen Vorgaben für die Arzneimittel-Fachinformationen angelehnt. Auch die WHO hat für mehr als 100 Pflanzen sogenannte „Modellmonografien“ geschaffen, die zusätzlich eine detaillierte Beschreibung der Qualitätsanforderungen enthalten [3]. Mit der Richtlinie 2004/24/EG über traditionelle pflanzliche Arzneimittel wurde die Erstellung von Pflanzenmonografien durch das bei der Zulassungsagentur EMA angesiedelte HMPC im europäischen Recht verankert [4]. Diese Monografien besitzen heute höchste regulatorische Relevanz durch die Möglichkeit der Bezugnahme auf die Inhalte im Rahmen von Zulassungs- bzw. Registrierungsverfahren. Im Vortrag werden Beispiele für die Bewertung von Arzneipflanzen vorgestellt für deren Zubereitungen die medizinische Verwendung und der therapeutische Nutzen im gastrointestinalen Bereich auf der Grundlage europäischen Rechts belegt und anerkannt sind.

Literatur [1] https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/zulassungsarten/besTherap/amPflanz/mono.pdf?__blob=publicationFile&v=3
[2] https://escop.com/
[3] https://www.who.int/medicines/areas/traditional/selecmonv4/en/
[4] https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-herbal-medicinal-products-hmp

26 Das Mikrobiom: Freund oder Feind bei gastrointestinalen Erkrankungen?

Autoren Terjung B[1]
Institut 1 Abteilung für Innere Medizin - Gastroenterologie, GFO Kliniken Bonn, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731490

Kaum ein „Organ“ hat in den letzten Jahren so viel mediale und wissenschaftliche Aufmerksamkeit erfahren wie das Mikrobiom, dennoch sind noch weit mehr Fragen offen als es wissenschaftlich fundierte Antworten gibt. Fast

exponentiell zunehmende Zahlen wissenschaftlicher Publikationen wie auch Diskussionen in der breiten Öffentlichkeit zeigen deutlich das hohe Interesse. Der Durchbruch in der Mikrobiomforschung konnte mit der 'Deep Sequencing-Methode' erreicht werden, da hiermit in relativ kurzer Zeit große Probenmengen zu relativ günstigen Preisen analysiert werden können.

Das intestinale Mikrobiom umfasst neben Bakterien auch das Mykom und Virom. Die Bakterienzahl des menschlichen Mikrobioms allein übersteigt bei weitem die Anzahl der Körperzellen. Darmbakterien können den Menschen nicht nur krank machen, sondern sie haben auch erheblichen Anteil daran, dass wir gesund bleiben. Entsprechend wird intensiv versucht, Stuhlanalysen der individuellen Darmflora zu erstellen, hieraus Rückschlüsse auf die (Darm-) Gesundheit des Einzelnen zu gewinnen, um nachfolgend Empfehlungen zum Einsatz von Probiotika und Ernährung geben zu können. Allerdings wird immer wieder die Bedeutung von Stuhlanalysen überschätzt: Sie können keine zuverlässigen Rückschlüsse über die Darmflora im Dünndarm oder im oberen Gastrointestinaltrakt bzw. über schleimhautadhärente Bakterien vermitteln.

Eine gesunde Darmflora zeichnet sich durch eine hohe Biodiversität an Mikroorganismen aus. Umweltfaktoren, Ernährung, Medikamenteneinnahme, Infektionen etc. können zu einer Dysbiose führen. Eine stetig wachsende Anzahl von Infektionskrankheiten, das Reizdarmsyndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), Stoffwechselstörungen wie Adipositas, Typ-2-Diabetes mellitus, Leberkrankheiten bis hin zu verschiedenen neurologischen Erkrankungen einschließlich Autismus und Depressionen werden mit einer intestinalen Dysbiose in Verbindung gebracht.

Eine Modulation des dysbiotischen Mikrobioms ist über Präbiotika, Probiotika oder einen fäkalen Mikrobiomtransfer (= Stuhltransplantation, FMT) möglich. Insbesondere die Stuhltransplantation wird von vielen Patienten als Heilmittel für diverse Beschwerden diskutiert und nachgefragt. Während die rezidivierende Clostridioides difficile-Infektion bislang als einzige Indikation für den Stuhltransfer etabliert ist, laufen verschiedene Studien zum effektiven Mikrobiotatransfer bei anderen Erkrankungen, wie z.B. der Colitis ulcerosa, Reizdarmsyndrom oder Lebererkrankungen. Bei aller Euphorie müssen auch immer wieder Sicherheitsaspekte des FMT streng beachtet werden. Wichtig ist z.B. das sorgfältige Spenderscreening, um Übertragungen von multiresistenten Keimen zu vermeiden. In Deutschland unterliegt der FMT den strengen Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes und ist den lokalen Gesundheitsbehörden anzeigepflichtig.

27 Pflanzliche Magentherapeutika in der Human- und Tiermedizin: Pflanzen im Verdauungstrakt – Unterschiede zwischen Mensch und Tier

Autoren Zentek J[1]
Institut 1 Institut für Tierernährung, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731491

Die Verwendung von Pflanzen hat für die Behandlung von gastrointestinalen Störungen bei Menschen und bei Tieren eine lange Tradition. In der Humanmedizin ist häufig ein Eigeninteresse von Patienteninteresse zu konstatieren, das sich aufgrund von Erfahrungen mit anderen Therapieformen oder Einstellungen für eine Phytotherapie entscheidet. Auch bei Tieren, insbesondere bei den sog. Gesellschaftstieren, in diesem Sinne Hunde, Katzen und Pferde, ist ein Trend zur naturbasierten Therapie zu erkennen. Bei landwirtschaftlichen Nutztieren kann die Motivation zur Anwendung von phytotherapeutischen Maßnahmen ökonomischer Natur oder aber auch im Sinne eines Wunsches nach reduziertem Einsatz von Chemotherapeutika zu sehen sein. Schwerpunkt der phytotherapeutischen Anwendung sind insbesondere gastrointestinale Störungen, allerdings kommen auch Aspekte wie Infektanfälligkeit, Auftreten chronischer Erkrankungen, Allergien sowie allgemein chronische Entzündungszustände als Indikationen dazu. So wirken sich beispielsweise Ernährungsfehler bei Pferden sehr grundlegend auf die Magenfunktion aus. Auch Erkrankungen des Dünndarms sowie des Dickdarms spielen in der Veterinärmedizin eine große Rolle. Hier handelt es sich einerseits um infektiös bedingte Störungen, wie insbesondere bei jungen Tieren auftreten. Andererseits sind zunehmend auch chronisch entzündliche bzw. allergische Erkrankungen bei Heimtieren zu beobachten. Auch hier können gute Erfolge durch die Anwendung von kombinierten phytopharmakologischen Therapien erzielt werden. Insgesamt gesehen stellt jedoch der Einsatz entsprechender Präparate hohe Anforderungen an das Fachwissen der Anwenderinnen und Anwender.

28 Ballaststoffe in der Tiermedizin

Autoren Zentek J[1]
Institut 1 Institut für Tierernährung, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731492

Bei den monogastrischen Haustieren, die entweder Pflanzenfresser wie das Pferd, Allesfresser wie das Schwein oder Beutetierfresser wie Hunde oder Katzen sind, hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass pflanzliche Ballaststoffe in der Ernährung für die Erhaltung der Tiergesundheit unbedingt notwendig sind. Diese Erkenntnis wird durch eine Vielzahl von Forschungsarbeiten gestützt, die eindeutig zeigen, dass das Auftreten von Verdauungsstörungen mit einer unzureichenden Faserversorgung zusammenhängen kann. Einleuchtend ist, dass pflanzliche Faserstoffe einerseits einen wichtigen Beitrag zur Motilität des Verdauungstraktes leisten, andererseits aber auch die Zusammensetzung und die Stoffwechselaktivität der intestinalen Mikrobiota regulieren. Ihnen kommt eine stabilisierende Wirkung auf den Verdauungstrakt selber zu, was in einer Vielzahl diätetischer Anwendungen resultiert. Intestinale Dysbiosen und dadurch ausgelöste Durchfallerkrankungen sind durch den Einsatz faserstoffreicher Diäten zu reduzieren. Neben regulierenden Effekten im Verdauungsprozess selber hat sich zunehmend gezeigt, dass faserstoffreiche Diäten einen positiven Einfluss auf den Stoffwechsel nehmen können. Prägnantes Beispiel ist die günstige Wirkung von Faserstoffen bei Tieren mit verminderter Glukosetoleranz bzw. bei Diabetes mellitus. Sogar das Verhalten von Tieren kann durch eine ausreichende Versorgung mit Faserstoffen positiv beeinflusst werden. Insofern ist zu konstatieren, dass die Rolle der Faserstoffe unter den heutigen modernen Erkenntnissen völlig neu bewertet wird: sie sind nicht mehr „Ballast", sondern vielmehr ein funktioneller Futterinhaltsstoff. Auch beim Menschen gibt es gesundheitsfördernde Effekte durch ausreichende Ballaststoffaufnahme, z.B. durch einen positiven Einfluss auf die Darmfunktion und die Prävention von metabolischen Erkrankungen im Vordergrund.

29 Ausgewählte Arzneipflanzenextrakte mit Anti-*Helicobacter-pylori*-Aktivitäten

Autoren Reichling J[1]
Institut 1 ehemals Institut für Pharmazeutische Biologie, Universität Heidelberg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731608

Mehr als 50% der Weltbevölkerung sind mit *Helicobacter pylori infiziert*. Das Bakterium ist der Hauptverursacher von Magenschleimhautentzündungen, Magengeschwüren und Magenkrebs. Die Eradikation von *H. pylori* mit Antibiotika, entweder allein oder zusammen mit einem Protonenpumpenhemmer, ist die primäre und wirksame Strategie zur Verringerung der Inzidenz von Magenkrebs. Es kann dabei erhebliche unerwünschte Wirkungen geben und, was noch wichtiger ist, es treten Resistenzen gegen die eingesetzten Antibiotika auf, was in der Folge eine große therapeutische Herausforderung darstellt.

In der vergangenen Dekade wurden vorwiegend wässrige, alkoholische und acetonische Pflanzenextrakte von mehr als 250 unterschiedlichen Pflanzenarten auf ihre Anti-*Helicobacter-pylori*-Aktivität getestet. Dabei haben mehrere pflanzliche Extrakte gezeigt, dass sie das Wachstum von *H. pylori* sowohl in

© 2021. Thieme. All rights reserved.

vitro als auch in vivo (Tiermodellsysteme) unterdrücken können. Nach derzeitigem Kenntnisstand entfalten die wirksamen Extrakte und ihre bioaktiven Inhaltsstoffe ihre antiinfektiöse Wirkung, indem sie die bakterielle Urease hemmen. Dadurch wird das Bakterium der Magensäure ausgesetzt, diese interagiert mit bakteriellen Adhäsinen (BabA, SabA) und verhindert die Anheftung der Bakterien an die Magenschleimhaut. Außerdem hemmen die Pflanzenextrakte die Bildung von Biofilmen auf der Mucosa-Oberfläche, mindern den bakteriell verursachten oxidativen zellulären Stress, reduzieren Entzündungen und unterdrücken die Bildung von pro-inflammatorischen Zytokinen.

Trotz der zum Teil guten Ergebnisse in vitro und in vivo wurden bisher nur wenige gut charakterisierte pflanzliche Produkte in klinischen Studien am Menschen untersucht. Dort reduzierten die wirksamen Produkte signifikant die Bakterienlast im Magen der Patienten. Die Eradikation der Bakterien war meist begleitet von einer deutlichen Minderung der Magenschleimhautentzündung und einer Restitution der geschädigten Magenwand.

Der Kurzvortrag stellt exemplarisch einige wenige präklinische und klinische Studien vor, um einen Eindruck davon zu vermitteln, inwieweit Arzneipflanzenextrakte in der Lage sind, *H.-pylori*-Infektionen zu reduzieren und die Besiedelung der Magenschleimhaut von Patienten mit dem Bakterium zu verhindern bzw. eine erfolgte bakterielle Besiedelung zu eliminieren.

Poster

1 Siebentägige Einnahme von Teezubereitungen aus *Orthosiphon-stamineus*-Blättern bewirkt Antiadhäsion des Urins gegenüber uropathogenen *Escherichia coli*

Autoren Deipenbrock M[1], Scotti F[2], Mo B[1], Heinrich M[2], Hensel A[1]
Institute 1 Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie, Universität Münster, Deutschland; **2** Pharmacognosy and Phytotherapy, UCL School of Pharmacy, London, United Kingdom
DOI 10.1055/s-0041-1731493

Hintergrund Zubereitungen aus *Orthosiphon stamineus* werden traditionell zur Behandlung unkomplizierter Entzündungen der ableitenden Harnwege (urinary tract infections, UTI) eingesetzt. Kürzlich publizierte Daten zu entsprechenden Drogenextrakten belegen, dass polymethoxylierte Flavone (z.B. Sinensitin) die Interaktion zwischen uropathogenen *Escherichia coli* (UPEC) und humanen Blasen-/Nierenzellen unterbinden können [1]. Diese In-vitro-Befunde konnten im Rahmen eines Mausmodelles (transurethrale Infektion mit UPEC nach Extraktgabe) gestützt werden [2].

Fragestellung und Methodik Da bisher keine Daten zu möglichen antivirulenten Eigenschaften gegen UPEC im klinischen Versuch vorliegen, wurde eine biomedizinische Studie durchgeführt, in der 20 gesunde ProbandInnen *Orthosiphon*-Tee (4 x 3 g pro Tag, p.o.) für 7 Tage einnahmen. Urinproben wurden an Tag 1 (Kontrolle), 3, 6 und 8 gewonnen. Die antiadhäsive Aktivität der Urine gegenüber UPEC NU14 an T24 Blasenzellen wurde mittels Durchflusszytometrie quantifiziert.

Ergebnisse Gepoolte Urinproben von Tag 3, 6 und 8 bewirkten signifikante Inhibitionen der bakteriellen Adhäsion, allerdings innerhalb von 24 Stunden nur einen leichten Einfluss auf die Proliferation. Die Invasionsrate von UPEC konnte nicht beeinflusst werden. Genexpressionsanalysen (qPCR) zeigten einen deutlich steigernden Einfluss der Urinproben auf das Fitness- und Motilitätsgen fliC sowie eine Herunterregulierung des Hämin-Aufnahme-Systems chuT. Diese Ex-vivo-Daten korrelieren mit kürzlich erhobenen Datensätze aus In-vitro-Transkriptomstudien [3]. Die erhöhte Expression von fliC konnte phänotypisch mittels Motilitätsassay bei UPEC UTI89 aufgrund erhöhter Beweglichkeit gezeigt werden. Orthosiphontee-Einnahme hatte keinen Einfluss auf die Konzentration des Tamm-Horsfall Proteins in den Urinproben [4].

Schlussfolgerung Die vorliegende Studie belegt signifikante antiadhäsive und antivirulente Effekte von Orthosiphontee nach oraler Einnahme gegen UPEC und rationalisiert die traditionelle Verwendung der Droge bei UTI.

Literatur [1] Deipenbrock M, Hensel A. Fitoterapia 2019; 139: 104387
[2] Sarshar S et al. Phytomedicine 2017; 28: 1–9
[3] Beydokhti SS et al. Appl Microbiol Biotechnol 2019; 103: 8571–8584.
[4] Scharf B et al. Planta Med 2019; 85: 126–138

2 Assessment of the Cytochrome P450 (CYP) interaction potential by a hydroethanolic dry extract from *Aloysia citrodora* Paláu (lemon verbena)

Autoren Feistel B[1], Appel K[2]
Institute 1 Finzelberg GmbH & Co. KG, Koblenzer Str. 48–56, Andernach, Germany; **2** Vivacell Biotechnology GmbH, Ferdinand-Porsche-Str. 5, Denzlingen, Germany
DOI 10.1055/s-0041-1731494

Background Lemon verbena, *Aloysia citrodora* Paláu (Verbenaceae) is worldwide used due to the flavor and medicinal properties of leaves and essential oil. The leaves are used traditionally in tea or extracts for several indications e.g. insomnia. Preferred preparations are infusions or aqueous dry extracts, for which a good safety profile was reported [1]. Recently, the HMPC published a 1st draft "*Aloysia citrodora* Paláu, folium" [2]. However no extracts are listed and there was a lack of data concerning potential drug interactions.

Aim The objective of the study was to characterize *Extr. Aloys. citriod. e fol. spir. sicc.* (Ethanol 30 % V/V; DER native 3–5:1) with respect to the potential for CYP interaction in vitro. Therefore, the major human hepatic CYP isoenzymes were investigated according to the FDA and EMA guidance's [3,, 4].

Methods and Results In a first part, putative cytotoxicity on primary human hepatocytes was examined. Lemon verbena extract had no effect on viability of primary human hepatocytes after 72 hours of incubation (1.5–150 µg/ml). With view to a single dosage of 400 mg extract a theoretical maximum of 80 µg/ml can be achieved in vivo. Therefore, 100, 10, and 1 µg/ml were chosen to span the range of therapeutic exposure. For the test item, no biologically relevant induction of functional enzyme activities occurred for CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4. Results obtained by qPCR confirmed the results observed in the functional activity test: neither CYP1A2, CYP2B6, nor CYP3A4 mRNA was increased in any of the donors.

In a second part the herbal test item was investigated for its potential to inhibit the human CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 isoenzymes in pooled human liver microsomes. Finally, *A. citriod*. extract demonstrated only a weak to mild inhibition against the in vitro activity of the investigated CYP enzymes.

Conclusion These data in combination with the lack of induction potential demonstrates that clinically relevant drug interactions caused by *A. citriod*. extract are unlikely.

References [1] Bahramsoltani R et al. J Ethnopharmacology 2018; 222: 34–51. doi:10.1016/j.jep.2018.04.021

[2] European Union herbal monograph on *Aloysia citrodora* Paláu (syn. *Aloysia triphylla* (L'Hér.) Kuntze; *Verbena triphylla* L'Hér.; *Lippia citriodora* Kunth), folium. EMA/HMPC/376770/2019

[3] FDA Draft Guidance for Industry: In vitro Metabolism and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies (October 2017)

[4] European Medicines Agency: Guideline on the Investigation of Drug Interactions, CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 (June 2012)

3 Herba Thymi serpylli (Wild Thyme) – traditional herbal plant for digestive health

Autoren Feistel B[1], Suarez-Rizzo CG[1], Pischel I[2]

Institute 1 Finzelberg GmbH & Co. KG, Andernach, Germany; **2** Dr. Ivo Pischel Consulting, Rossbach, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1731495

Background Wild Thyme herb (Lamiaceae) consists of the whole or cut, dried and flowering aerial parts of *Thymus serpyllum* L.s.l. Acc. to the monograph in Ph.Eur. The drug should contain not less than 3.0 ml/kg essential oil, calc. with reference to the dried drug [1]. Moreover, dominant substance groups as tannins, total hydroxycinnamonic acids, flavonoids, flavonones and triterpenes have been identified [2]. Due to their non-volatile phenolic components Serpylli herba preparations demonstrate spasmolytic effects stimulate gastric juice secretion and help digestion, so they are so often used for stomach upsets and intestinal disorders.

In 1997 French Avis aux Fabricants [5] described indications for oral use are: „Traditionally used in the symptomatic treatment of digestive disorders such as epigastric distension, sluggish digestion, eructation and flatulence/traditionally used in the symptomatic treatment of cough". However, ESCOP 2014 specifies the oral use in the treatment of catarrhs of the upper respiratory tract only. Up to date a HMPC monograph of Wild Thyme preparation is missing too. The knowledge about the digestive health supporting use of Herba serpylli is gradually lost and perceivable only through individual reports [3,, 4].

Aim and results The objective of the study was to characterize an aqueous extract of Serpylli herba (DER native 4–8:1) in combination with excipients on their anti-inflammatory potential for digestive use in-vitro/in-vivo.

The native extract alone showed a dose-dependent inhibition of TNF-a release and IL-6 release in LPS stimulated human monocytes in vitro. Corresponding in vivo tests, the native extract vs. control group showed i.e. a better efficacy in microscopic score as well common inflammatory markers in bowel disease like MPO, GSH and IL-6.

Wild Thyme extracts and some combinations show that they could help to relief digestion problems and may be used for stomach upsets and intestinal disorders. They show a remarkable anti-inflammatory potential as well.

References [1] Wild Thyme, monograph No. 1891. Ph.Eur. 9th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2014

[2] Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen, Monographie Herba Thymi serpylli. Stuttgart: Wiss. Verlags-Ges.; 2018

[3] Algieri F et al. J Crohns Colitis 2014; 8: 775–788

[4] Walbroel B et al. EP2858655B1-Extrakte aus Quendelkraut und ihre Verwendung

[5] Avis aux fabricants 1997 - concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marche, Septembre '97; Agence du Médicament, Paris 1998. Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité. Les Cahiers de l´Agence 3, Médicaments à base de plantes

4 Antivirale Aktivität von Grüntee und Fruchtsäften gegen SARS-CoV-2, Influenza-, Vaccinia- und Adenoviren in vitro

Autoren Frank B[1], Conzelmann C[2], Weil T[2], Groß R[2], Jungke P[3], Eggers M[4], Müller JA[2], Münch J[2], Kessler U[1]

Institute 1 CogniVerde GmbH Groß-Umstadt/Kleinrinderfeld, Deutschland; **2** Institut für molekulare Virologie, Universitätsklinikum, Ulm, Deutschland; **3** Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland; **4** Labor Prof. Dr. G. Enders MVZ GbR, Stuttgart, Deutschland

DOI 10.1055/s-0041-1731496

Es wurden 4 verschiedene pflanzliche Lebensmittel auf ihre antiviralen Eigenschaften in vitro gegen verschiedene Virengruppen getestet. Die Ergebnisse [1] zeigen dass grüner Tee (*Camellia sinensis*), Aroniabeerensaft (*Aronia melanocarpa*), Granatapfelsaft (*Punica granatum*) und Holunderbeerensaft (*Sambucus nigra*) bemerkenswerte viruzide Eigenschaften aufweisen. Das schwere akute respiratorische Syndrom verursachende Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), das Modifizierte Vaccinia-Virus Typ Ankara (MVA) und das Influenza-A-Virus (IAV) wurden in ihrer Infektiosität durch die genannten Pflanzenextrakte um 87–99,99 % gehemmt. Holunderbeerensaft hemmte zwar das Influenza-A-Virus sehr gut, aber das SARS-CoV-2 nicht. Einzig Aroniasaft hemmte das Adenovirus Typ 5 (AdV5) fast vollständig (93 %). Da die Virusreplikation, die Symptome und die Übertragung im Nasen- und Oropharynxbereich stattfinden, könnte eine möglichst frühe Senkung der Virustiter eine proaktive Strategie zur Verhinderung von Infektion, Verbreitung, schwerem Krankheitsverlauf und Ausbreitung darstellen. Eine Langzeitanwendung der getesteten Produkte in Form von Mundspülungen und Gurgeln sind weitgehend unproblematisch und könnten eine geeignete Prä- und Postexpositionsprophylaxe während der aktuellen COVID-19-Pandemie sein. Außerdem ist die Möglichkeit des Hinunterschluckens der Lebensmittel im Gegensatz zu herkömmlichen Mundspülungen in vielen Situationen praktisch. In Anlehnung an In-vivo-Studien bei mit SARS-CoV-2 infizierten Personen wird die Übertragbarkeit der gezeigten In-vitro-Ergebnisse auf die Pandemiesituation diskutiert.

Literatur [1] Frank B et al. bioRxiv, December 07, 2020. doi:10.1101/2020.10.30.360545

5 Protective effects of Phytohustil® on primary human keratinocytes in vitro

Autoren Gollin I[1], Bonaterra G[1], Müller J[2], Kinscherf R[1]
Institute 1 Department of Medical Cell Biology, Philipps-University Marburg, Marburg, Germany; **2** Medical Affairs, Bayer Vital, Phytomedicines Supply and Development Center, Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Darmstadt
DOI 10.1055/s-0041-1731497

Introduction *Althaea officinalis* L. (*A. officinalis*, common name marshmallow) has been known from ancient times for the treatment of diseases such as dry cough caused by irritation of the oral and pharyngeal mucosa [1].
Extracts of marshmallow root form a protective film on the inflamed mucosa. Although, limiting the effects only to the mucilaginous effects of polysaccharides is not enough to explain the properties of *A. officinalis* [1]. Non-keratinized stratified squamous epithelium covers the oropharyngeal mucosa. Keratinocytes act as the major barrier to external environmental irritants or their metabolites directly and/or indirectly driving the production of pro-inflammatory, reactive oxygen species (ROS) [3].

Aim and Methods The aim of this project is to investigate the anti-inflammatory, anti-oxidative properties of Phytohustil® cough syrup (STW 42) on undifferentiated normal human epidermal keratinocytes (NHEK).

Results Treatment of NHEK with Phytohustil® or root extract of *A. officinalis* with 50 to 1000 µg/ml for either 24 h or 48 h revealed no significant loss of viability by PrestoBlue® (PB) assay. Pro-inflammatory stimulation of NHEK with LPS (50 µg/ml) induced a significantly increased IL-1β release quantified by ELISA by 67.4 % compared to the negative control. Pre-treatment with Phytohustil® significantly inhibited the LPS-induced IL-1β release by 21.9 % (100 µg/ml), 35.3 % (200 µg/ml) and 18.1 % (400 µg/ml) in comparison with LPS-stimulated NHEK. Pre-treatment with root extract of *A. officinalis* at a concentration of 100 µg/ml significantly inhibited the IL-1β release by 34.9 % compared to the negative control. *A. officinalis* root extract significantly inhibited the amount of H_2O_2-induced ROS production in NHEK treated with 400 µM H_2O_2.

Discussion and Conclusion Our results indicate that Phytohustil® and the root extract of *A. officinalis* protect NHEK against the cytotoxic effects of H_2O_2 and against the LPS-pro-inflammatorily induced IL-1β-release. The root extract of *A. officinalis* could be identified as a strong antioxidant by inhibition of the ROS production after pro-oxidative treatment of NHEK with H_2O_2. These reparative/protective properties may support the positive influence of Phytohustil® used for therapy of irritated and inflamed throat tissue and cough.

Disclosure J.M. ist Mitarbeiter der Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Darmstadt. Die Studie wurde von der Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Darmstadt, unterstützt.

References [1] Möller J et al. Z Phytother 2019; 40 (Suppl 01): S23–S24. doi: 10.1055/s-0039-1697290
[2] Sendker J et al. J Nat Prod 2017; 80: 290–297. doi: 10.1021/acs.jnatprod.6b00670
[3] Chen L et al. J Invest Dermatol 2013; 33: 258–267. doi: 10.1038/jid.2012.267

6 Eine Zistrosenvarietät (auch) als Schutz vor SARS-CoV-2-Enteritis?

Autoren Gündling PW[1]
Institut 1 Hochschule Fresenius, Idstein, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731498

Hintergrund Die breite antivirale Wirksamkeit des hochpolymeren, polyphenolreichen Extrakts von *Cistus* x *incanus* L. Pandalis konnte bereits in mehreren Untersuchungen, u.a. auch gegen SARS-CoV-2, sowohl in vitro [1] als auch klinisch [2] nachgewiesen werden. Diese Untersuchungen bezogen sich bisher auf die Wirkung bei Atemwegserkrankungen als typische Eintrittspforte für Viren. SARS-CoV-2 nutzt dafür ACE2-Rezeptoren, welche sich neben den Atemwegen in hoher Anzahl auch im Darm finden. Dies passt zu der Beobachtung, dass es bei bis zu 25 % aller Betroffenen zu gastrointestinalen Symptomen (z.B. Durchfall) kommt und auch im Stuhl von infizierten Personen vermehrungsfähige Viren gefunden werden [3].

Fragestellung Nach Einzelbeobachtungen zur Wirksamkeit von *Cistus* x *incanus* L. Pandalis zur Prophylaxe und frühen Therapie von Magen-Darm-Infektionen sowie aufgrund seines bekannten Wirkmechanismus (Entry-Inhibitor) lag es nahe, dass dieser Extrakt auch bei SARS-CoV-2 vor einer Infektion des Gastrointestinaltrakts schützen könnte.

Methodik und Ergebnisse Um dies zu belegen, wurden aktuell Untersuchungen mit dem Extrakt an einem Darmzell-Modell (Caco2) vorgenommen. Durchgeführt wurden diese Testungen mit der britischen und der südafrikanischen SARS-CoV-2-Mutante. Es zeigte sich, dass der Extrakt aus *Cistus* x *incanus* L. Pandalis bereits in einer Konzentration von 100 µg/ml eine nahezu 100 %ige Hemmung beider Virusmutanten bewirkt. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass dieser Zistrosenextrakt auch in hohen Konzentrationen bis 1600 µg/ml nicht zelltoxisch wirkt und bis 400 µg/ml sogar die Lebensfähigkeit (viability) menschlicher Darmzellen fördert.

Literatur [1] Träder JM. Erfahrungsheilkunde 2021; 70: 59–62. doi: 10.1055/a-1375-5991
[2] Adler M. Z Phytother 2020; 41: 111–112. doi: 10.1055/a-1102-1686
[3] Treiber M, Thimme R. Gastro-News 2020; 7(3): 20–21. doi: 10.1007/s15036-020-1329-2

7 Studies on mechanism of genotoxicity of selected pyrrolizidine alkaloids in HepG2 cells in vitro

Autoren Hadi NSA[1,2], Bankoglu EE[1], Kelber O[3], Sievers H[4], Stopper H[1]
Institute 1 Institute of Pharmacology and Toxicology, University of Wuerzburg, Wuerzburg, Germany; **2** School of Health and Human Sciences, Pwani University, Kilifi, Kenya; **3** Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Bayer Consumer Health, Darmstadt, Germany; **4** PhytoLab GmbH & Co. KG, Vestenbergsgreuth, Germany
DOI 10.1055/s-0041-1731499

Introduction Pyrrolizidine alkaloids (PAs) are phytotoxins that have been discovered in various plant families. Certain PAs are hepatotoxic and genotoxic and are potentially harmful to humans via food, food supplements and herbs/spices. PAs can cause hepatic sinusoidal obstruction syndrome and are carcinogenic in animals. Here we investigated the chemical structure effect relationship of several genotoxic PAs.

Methodology The genotoxicity of PAs of different esterification types, such as europine, retrorsine and lasiocarpine, was determined in HepG2 cells using the cytokinesis-block micronucleus (CBMN) assay. DNA-crosslinking activity of different PA-types was investigated using a modified comet assay. The role of metabolic enzymes such as cytochrome P450s was investigated by using the inhibitor ketoconazole.

Results An increase of micronucleus formation was found with all tested PAs of different chemical structure. The lowest concentrations at which significant induction of micronuclei were detected were 3.2 µM for lasiocarpine (open diester type), 32 µM for retrorsine (cyclic diester type) and 100 µM for europine (monoester type). In the modified crosslink comet assay, the diester type PAs reduced tail formation after hydrogen peroxide treatment, while an equimolar concentration of the monoester europine did not significantly reduce DNA migration. In addition, micronucleus induction by lasiocarpine was abolished after pre-treatment with the cytochrome P450 inhibitor ketoconazole.

Conclusion The results strengthen the hypothesis that the genotoxicic potential depends on the ester type of the PAs with the open diester PA-type being the most potent while the monoester PA-type being the least potent. In the modified comet assay, the crosslinking activity was also related to the ester type of PAs.

Reference [1] Hadi NSA et al. Mutat Res 2021; 861-862: 503305. doi: 10.1016/j.mrgentox.2020.503305

8 Naturstoffe und Extrakte aus *Drosera rotundifolia* steigern die ziliäre Schlagfrequenz bei murinen Trachea-Explantaten

Autoren Hake A[1,2], Begrow F[1], Hensel A[2], Düfer M[1]
Institute **1** Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie – Abt. Pharmakologie, Münster, Deutschland; **2** Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie, Münster, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731500

Hintergrund Extrakte aus *Drosera rotundifolia* L. (Droseraceae) werden traditionell zur Therapie des Reizhustens eingesetzt [1]. Die mukoziliäre Clearance stellt neben dem Hustenreflex einen wichtigen Abwehrmechanismus der Atemwege zur Eliminierung potenzieller Erreger dar und wird durch die ziliäre Schlagfrequenz (CBF) maßgeblich beeinflusst [2]. Ziel war es den Einfluss von Extrakten aus *D. rotundifolia* auf die CBF zu untersuchen.

Methodik Die Experimente wurden an Trachea-Explantaten aus C57BL/6N-Mäusen durchgeführt und potenzielle Wirkmechanismen mittels Phosphodiesterase-Inhibitor-Assays untersucht. Die CBF wurde auf die Basalfrequenz von 5 Minuten vor einem Wechsel der Bedingungen normalisiert, Veränderungen sind als Quotient (CBFRatio) dargestellt. Effekte wurden in Minute 10–15 nach Zugabe der Testlösungen ausgewertet.

Ergebnisse Sowohl der ethanolische *Drosera*-Extrakt (DE) als auch eine wässrige Fraktion (DF) steigerten signifikant die CBF muriner Epithelzellen im Vergleich zur Basalfrequenz (0,2 mg/mL DE: CBFRatio = 1,1 ± 0,1, $n = 7$, $p \leq 0{,}05$; 1 mg/mL DF: CBFRatio = 1,2 ± 0,2, $n = 11$, $p < 0{,}001$). Als wirksame Substanzen wurden 2"-O-Gallyolhyperosid (GH) und Quercetin (Q) identifiziert, die vergleichbar steigernde Effekte zeigten (GH 300 µM: CBFRatio = 1,11 ± 0,04, $n = 3$, $p \leq 0{,}05$; Q 30 µM: CBFRatio = 1,2 ± 0,2, $n = 8$, $p \leq 0{,}05$). Die beiden Flavonoide GH und Q wurden zudem als potente Inhibitoren der Phosphodiesterase 1 und 4 charakterisiert (PDE1: GH IC_{50} = 3,04 ± 0,03 µM; Q IC_{50} 4,0 ± 0,3 µM; PDE4: GH IC_{50} = 1,2 ± 0,1 µM; Q IC_{50} = 2,3 ± 0,4 µM). Die Effekte der Flavonoide ließen sich mittels selektiver PDE-Inhibitoren imitieren (8MmIBMX 100 µM, PDE1 selektiv: CBFRatio = 1,2 ± 0,1, $n = 6$, $p \leq 0{,}05$; Rolipram 30 µM, PDE4 selektiv: CBFRatio = 1,2 ± 0,2, $n = 5$, $p \leq 0{,}05$), sodass eine duale Inhibierung der PDE1 und 4 als Wirkmechanismus wahrscheinlich ist. Eine Quantifizierung mittels Flüssigchromatographie unterstützt die postulierte Beteiligung der Flavonoide an der Ex-vivo-Wirkung der Extrakte.

Danksagung Wir danken Herrn Dr. Nauert und der Klosterfrau Vertriebsgesellschaft mbH für die Unterstützung dieses Projekts.

Literatur [1] Krenn L et al. Arzneimittelforschung 2004; 54: 402–405
[2] Komatani-Tamiya N et al. Cell Physiol Biochem 2012; 29: 511–522

9 Neue Linden-Alkaloide mit cholinerger Wirkung an der Maustrachea

Autoren Hake A[1,2], Symma N[2], Hensel A[2], Düfer M[1]
Institute **1** Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie – Abt. Pharmakologie, Universität Münster, Deutschland; **2** Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie, Universität Münster, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731501

Fragestellung Lindenblüten (Tiliae flos) finden traditionell Anwendung in der Therapie von Erkältungskrankheiten oder werden als pflanzliches Sedativum bei mentalen Stresszuständen eingesetzt [1]. Die sedative Wirkung wird auf eine Interaktion der Flavonoide mit dem GABA-System zurückgeführt [2], während der Einsatz bei Erkältungskrankheiten weitestgehend unerforscht ist. Ziel war es, den Einfluss der kürzlich entdeckten Linden-Alkaloide Tiliamin B, Tiliin A und Tilacetin A [3] auf die Kontraktilität der Trachealmuskulatur zu untersuchen und den potenziellen Wirkmechanismus zu entschlüsseln.

Methodik Pharmakologische Tests wurden an präparierten Tracheen aus C57BL/6N-Mäusen im Organbad mit Acetylcholin (ACh) als Spasmogen durchgeführt. Direkte Interaktionen der Alkaloide mit der Acetylcholinesterase (AChE) wurden nach der Ellman-Methode untersucht, Einflüsse auf die Zell-Proliferation mittels BrdU-Färbung.

Ergebnisse Ein wässrig-acetonischer Lindenblütenextrakt (1 mg/mL) hatte an der Maustrachea keine Wirkung auf die durch Acetylcholin-induzierten Kontraktionen (100 µM ACh) [4]. Interessanterweise steigerte eine Alkaloid-angereicherte Fraktion (1 mg/mL) entgegen den Erwartungen die durch Acetylcholin ausgelösten Muskelkontraktionen (Steigerung der Kontraktionskraft ≈ 30 %). Eine weiter aufgereinigte Alkaloid-Fraktion (0,1 mg/mL) zeigte vergleichbare Effekte, die sich mittels Atropin (1 µM) aufheben ließen und denen von Galantamin (0,5 µM) glichen. Im zellfreien Enzym-Assay konnten die Linden-Alkaloide als AChE-Inhibitoren charakterisiert werden (Tiliine A: IC_{50} = 238,83 ± 0,06 µM; Tiliamin B: IC_{50} = 172,00 ± 0,04 µM; Galantamin: IC_{50} = 1,95 ± 0,09 µM) [4]. An HepG2- HaCaT- und Caco-2-Zellen traten in einem Konzentrationsbereich von 1–100 µM Alkaloid keine Effekte auf die DNA-Vervielfachung (BrdU) auf.

Schlussfolgerung Die hier erstmals beschriebenen Interaktionen der Linden-Alkaloide mit dem cholinergen System könnten neue Ansatzpunkte in der Phytotherapie darstellen.

Literatur [1] HMPC - Assessment report on *Tilia cordata* Miller, *Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia* x *vulgaris* Heyne or their mixtures, flos. EMA/HMPC/337067/2011
[2] Viola H et al. J Ethnopharmacol 1994; 44: 47–53
[3] Symma N et al. Planta Med 2021, doi:10.1055/a-1340-0099
[4] Hake A et al. Planta Med 2021 (submitted)

10 Wirksamkeit von Silexan bei generalisierter Angststörung: Re-Analyse einer randomisierten klinischen Prüfung mit modernen statistischen Methoden

Autoren Kasper S[1], Klement S[2], Volz HP[3], Möller HJ[4], Schläfke S[2]
Institute **1** Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; **2** Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland; **3** Krankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin Schloss Werneck, Werneck, Deutschland; **4** Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731502

Fragestellung Die Wirksamkeit von Silexan bei Angststörungen zeigten mehrere randomisierte, kontrollierte klinische Prüfungen, wovon eine die Wirksamkeit bei generalisierter Angststörung (GAS) im Vergleich zu Placebo und Paroxetin bestätigte [1]. Wir stellen zusätzliche Analysen der Gesamtscores der Hamilton Angstskala (HAMA) als Hauptzielgröße in dieser Prüfung dar.

Methodik Die multizentrische, doppelblinde, double-dummy, referenzkontrollierte Prüfung schloss Patienten mit GAS ein [2]. Die Prüfungsteilnehmer nahmen 10 Wochen lang entweder 80 mg Silexan 160 mg Silexan, 20 mg Paroxetin oder Placebo ein. Als Hauptzielgröße diente der HAMA-Gesamtscore. In der ursprünglichen Auswertung wurden fehlende Werte der Zielgrößen durch den letzten vorhandenen Wert ersetzt (last observation carried forward). Zusätzlich wird jetzt eine Auswertung unter der „missing at random"-Annahme vorgelegt. Dabei wurde die Veränderung des HAMA-Gesamtscores mit einem gemischten Modell für Wiederholungsmessungen (mixed model for repeated measurements, MMRM) ausgewertet. Diese Analyse berücksichtigte als fixe Effekte die Behandlungsgruppe, die Prüfstelle, den Prüfungszeitpunkt (Visite) und die Interaktion zwischen Behandlung und Prüfungszeitpunkt (treatment-by-visit interaction). Als Kovariablen gingen der Baselinewert und die Interaktion zwischen Baselinewert und Prüfungszeitpunkt (baseline-by-visit interaction) in das Modell ein.

Ergebnisse Das Full-Analysis-Set (FAS) für die Re-Analyse hinsichtlich der Wirksamkeit bestand aus 523 Patienten. Ab Woche 4 waren beide Silexangruppen und die Paroxetingruppe gegenüber Placebo signifikant überlegen. Im Verlauf der 10-wöchigen Behandlung reduzierte sich der HAMA-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline in allen Gruppen. Nach 10 Behandlungswochen betrug der Unterschied zu Placebo für Silexan 80 mg/d –3,5 ± 0,93 Punkte (adjustierter Mittelwert±Standardfehler; p=0,0002), für Silexan 160 mg/d –3,9 ± 0,98 (p<0,0001) und für Paroxetin –2,3 ± 0,96 (p=0,0177).

Schlussfolgerungen Die bezüglich fehlender Werte der Zielgröße mit modernen statistischen Methoden durchgeführte Re-Analyse bestätigte die ursprüngliche Auswertung [2]. Silexan war bei Patienten mit GAS hinsichtlich der angstlösenden Wirksamkeit in beiden Dosierungen Placebo überlegen und mit Paroxetin vergleichbar. Die Ergebnisse für den Vergleich von Paroxetin mit Placebo belegen die interne Validität dieser klinischen Prüfung zur Beurteilung der Wirksamkeit von Silexan.

Literatur [1] Kasper S et al. World J Biol Psychiatry 2018; 19: 412–420
[2] Kasper S et al. Int J Neuropsychopharmacol 2014; 17: 859–869

11 Synergieforschung in der Gastroenterologie

Autoren Kelber O[1], Nieber K[2]
Institute **1** Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, R&D, Phytomedicines Supply and Development Center, Bayer Consumer Health, Darmstadt, Deutschland; **2** Institut für Pharmazie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731503

Einleitung Die Synergieforschung ist für die Phytotherapie ein zentrales Thema, denn sie geht der Frage nach, wie die Vielzahl der Inhaltsstoffe, die das konstitutive Merkmal phytotherapeutischer Wirkstoffe ist, zusammenwirkt. Nach der klassischen Definition gilt für die Wirkung für zweier Kombinationspartner und ihrer Kombination, dass bei 1+1>2 eine synergistische, bei 1+1=2 eine additive, und bei 1+1<1 eine antagonistische Wirkung vorliegt [1]. Bei Therapien wie der in der Gastroenterologie vermutlich bekanntesten Kombinationstherapie der chemisch definierten Tripeltherapie der *Helicobacter-pylori*-Infektion, müsste man demnach von antagonistischen Wirkungen sprechen. Vielfältigere Ergebnisse sind jedoch bei Phytopharmaka zu erwarten.

Methoden Eine Literaturrecherche zu Phytopharmaka in der Gastroenterologie wurde durchgeführt, mit Augenmerk auf Untersuchungen, bei denen, den Arbeiten von Berenbaum bzw. Chou und Talalay [1] folgend durch systematische Untersuchung und Auswertung mehrerer Konzentrationen eine Bestimmung von synergistischen, additiven und antagonistischen Effekten erfolgt ist.

Ergebnisse Für 2 Phytopharmaka, STW 5, eine Kombination von 9, und STW 5-N, eine Kombination von 6 pflanzlichen Extrakten, liegen solche Studien zu Kombinationseffekten vor. So erwies sich z. B. Kamillen- und Pfefferminzextrakt an einer Ösophagusepithel-Zelllinie als synergistisch mit *Iberis-amara*-Extrakt [2]. In einer weiteren Studie wurden für diese und weitere der Kombinationspartner an 3 Entzündungsmodellen in vitro (CaCo-2- und THP-1-Zellen sowie Ileum-Präparate der Ratte) synergistische, additive sowie antagonistische Wirkungen gezeigt [3].

Schlussfolgerung Insgesamt liegen bislang für Kombinationspartner von 2 Präparaten mit klinisch belegter Wirksamkeit bei funktioneller Dyspepsie und beim Reizdarmsyndrom, STW 5 und STW 5-II [4], Belege synergistischer Effekte vor. Es erscheint plausibel, dass die beschriebenen synergistischen, additiven und antagonistischen Interaktionen das Konzept einer Multi-Target-Therapie in diesen Indikationen [5] stützen.

Interessenkonflikt O.K. ist Mitarbeiter der Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Darmstadt. K.N. erhielt im Rahmen von Forschungsprojekten Honorare und Reisekostenunterstützung von der Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH.

Literatur [1] Chou TC, Talalay P. Adv Enzyme Regul 1984; 22: 27–55
[2] Ulrich-Merzenich G et al. Phytomedicine 2019; 60: 153013
[3] Nieber K et al. Z Phytother 2013; 34 (Suppl.): P31
[4] Abdel-Aziz H et al. Planta Med 2017; 83: 1130–1140
[5] Wagner H. Phytomedicine 2006; 13 (Suppl. V): 122–129

12 Antiadhäsive Eigenschaften von Polysacchariden aus *Capsicum frutescens* gegen *Campylobacter jejuni*

Autoren Kreling V[1], Hensel A[1]
Institut **1** Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie, Universität Münster, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731504

Fragestellung Infektionen durch Bakterien der Gattung *Campylobacter* stellen eine der häufigsten meldepflichtigen Erkrankungen in Deutschland dar. Das natürliche Reservoir der zoonotischen Bakterien ist der GI-Trakt von Tieren aus der Nahrungsmittelproduktion, insbesondere aus der Hühnermast. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt meist über unzureichend gegartes Fleisch oder kontaminiertes Trinkwasser [1, 2]. Zur Prävention und Sanierung infizierter Tierbestände bieten sich Pflanzenextrakte und Naturstoffe an, da sie oft gleichzeitig mehrere Targets auf Pathogen- und Wirtsseite beeinflussen. Die vorliegende Studie untersucht primär antiadhäsive Naturstoffe, die den ersten Schritt einer Infektion, nämlich Erkennung der Wirtszelle durch das Bakterium sowie die nachfolgende Kolonisierung, verhindern [1].

Methodik Zur Durchführung eines breit angelegten Screenings wurde ein durchflusszytometrischer Adhäsionsassay entwickelt, der im ersten Schritt *C. jejuni* (DSM 27585) mittels des Fluoreszenzfarbstoffes Carboxyfluoresceindiacetat-5/6-succinimidylester markiert [3]. Die so markierten Bakterien wurden mit den Testsubstanzen (1 mg/mL) und humanen Darmzellen (HT29 MTX- und Caco-2 Epithelzellen) coinkubiert. Die Adhäsion von *C. jejuni* an die Wirtszelle wird spezifisch über die resultierende Fluoreszenzintensität im Durchflusszytometer ermittelt.

Ergebnisse Innerhalb des Screenings erwiesen sich hydroethanolische Extrakte aus Cayennepfefferfrüchten (Capsici fructus Ph. Eur.) als antiadhäsiv wirksam (Inhibition der bakteriellen Adhäsion auf Caco-2 Zellen um 44 %). Die bakterielle Proliferation wird nicht beeinflusst, ein negativer Einfluss auf die Vitalität der eukaryotischen Wirtszellen wird nicht beobachtet. In der Literatur sind bereits antiadhäsive Eigenschaften von ethanolischem Chili-Extrakt beschrieben [3]. Die antiadhäsive Wirkung konnte nicht den Capsaicinoiden oder Carotinoiden aus den Früchten zugeordnet werden. Im Rahmen einer Bioassay-geleiteten Fraktionierung fand sich die antiadhäsive Wirkung in der Polysaccharidfraktion (CPS) die eine Inhibition der Adhäsion von 33 % an Caco-2 Zellen bzw. 13 % an HT29 MTX Zellen gegenüber der unbehandelten Kontrolle ergab. Die Fraktionierung der CPS an DEAE-Sephacel® resultierte in 5 Fraktionen (CPS I–V), die im Rahmen von detaillierten Struktur-Wirkungs-Beziehungen sowie hinsichtlich der Beeinflussung der molekularen Targets, die für die bakterielle Adhäsion verantwortlich sind, charakterisiert werden.

Schlussfolgerung Die vorliegenden Daten deuten auf eine mögliche präventive Nutzung von *Capsicum*-Extrakten in der Tierproduktion zur Verringerung der Tierbelastung mit *Campylobacter* hin.

Literatur [1] Kreling V et al. Appl Biochem Microbiol 2020; 104: 10409–10436
[2] Robert Koch-Institut. Epid Bull 2018; 23: 1–8
[3] Day C et al. PLoS ONE 2009; 4: e4927
[4] Bensch K et al. Phytother Res 2011; 25: 1125–1130

13 In-vitro-Charakterisierung von Säureneutralisation und gastroprotektiver Effekte einer Carbonat-Feigenkaktus-Kombination

Autoren Kulic Z[1], Weisenburger S[1], Lehner MD[1]
Institut **1** Preclinical R&D, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731505

Die Neutralisation von Magensäure über Carbonate stellt eine etablierte symptomatische Therapieoption bei Refluxbeschwerden dar. Für Presssäfte aus *Opuntia ficus indica* (Feigenkaktus) wurden gastroprotektive Wirkungen in Ulcusmodellen gezeigt [1, 2]. Als Voraussetzung für die Entwicklung eines Kombinationsproduktes gegen Refluxbeschwerden bestehend aus einem getrocknetem Presssaft aus *Opuntia* und Carbonaten sollte die gastroprotektive Wirkung sowie die Pufferkapazität der Einzelkomponenten und der Kombination über In-vitro-Methoden charakterisiert werden.

Methodik und Ergebnisse Die bioadhäsive Aktivität eines Konzentrates aus Kladodien von *O. ficus indica* (Opunxia®, Bionap SRL; [3]) wurde in buccalem Schleimhautgewebe von Schweinen untersucht. Die Zugabe von Opunxia® führte zu einer Reduktion der Fließstrecke von künstlichem Speichel (bei 4 %: 67 % Inhibition $p < 0{,}01$). Im CaCo-2 Transwellsystem zeigte Opunxia® eine Reduktion der über tert-butyl Hydroperoxid induzierten Barrierestörung (Farbstoff-Permeabilität; bei 0,05 %: 25 % Inhibition, $p < 0{,}001$). Die Pufferkapazität von Carbonaten (450 mg $CaCO_3$ + 50 mg $MgCO_3$) und Opunxia® (75 mg) alleine und in Kombination, sowie als zerkleinerte Kautablette wurde mittels Titrationsroboter in je 40 ml künstlichem Magensaft (pH 2,0) unter kontinuierlicher Zugabe von Salzsäure bestimmt. Sowohl die Carbonate allein als auch die Mischung mit Opunxia® zeigten eine Säureneutralisationskapazität von 9,5 mmol HCl und hielten den pH über pH 4, während Opunxia® allein keine relevante Pufferwirkung aufwies.

Schlussfolgerung Zusammenfassend wirkt Opunxia® mucoadhäsiv und schützt die Integrität der Epithelzellbarriere, was der beschriebenen gastroprotektiven Wirkung von Opuntienpolysaccharide über Bildung eines physikalischen Schutzfilms [4] zugrunde liegen könnte. Die säurepuffernde Wirkung der Carbonate wird durch die Opuntienkomponente nicht negativ beeinflusst. In Kombination könnten somit beide Komponenten über komplementäre Mechanismen zur Linderung von Sodbrennen beitragen.

Danksagung Wir danken Manuel Sacha von Across Barriers GmbH, Saarbrücken und Dr. Kurt Appel, VivaCell Biotechnology GmbH, Denzlingen für die Durchführung und Koordination der Mucoadhäsionsuntersuchungen sowie Maximilian Anderer und Birgit Röck, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, für die Bestimmung der Pufferkapazität und Ulrike Scheyhing, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG für die Durchführung der CaCo-2 Experimente.

Literatur [1] Galati EM et al. J Ethnopharmacol 2001; 76: 1–9
[2] Galati EM et al. Phytother Res 2007; 21: 344–346
[3] Opunxia® WIPO Reg.Nr. 1279863.
[4] Rizza L et al. Int J Pharm 2012; 422: 318–322

14 Der Efeublätter-Trockenextrakt EA 575® inhibiert den Adenosinrezeptor A2B-induzierten cAMP-Anstieg

Autoren Meurer F[1], Häberlein H[1], Franken S[1]
Institut 1 Institut für Biochemie und Molekularbiologie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731506

Hintergrund Efeupräparate sind in der aktuellen Leitlinie zur Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten aufgeführt [1] werden aber auch seit Jahrzehnten bei Kindern zur Behandlung von akuten Entzündungen der Atemwege mit der Begleiterscheinung Husten eingesetzt und können darüber hinaus als Begleittherapie zur Besserung der Beschwerden bei chronisch-entzündlichen Bronchialerkrankungen wie z.B. Asthma bronchiale beitragen.

Patienten mit Asthma, COPD und allergischer Rhinitis weisen erhöhte Adenosinkonzentrationen in der Flüssigkeit der bronchoalveolären Lavage und im Exhalat auf, was auf eine erhöhte Adenosinkonzentration in der Lunge hinweist. Adenosin bewirkt durch die Bindung an den Adenosinrezeptor A2B (A2BAR) eine Degranulation von Mastzellen, was zu einer Histaminfreisetzung führt, welche eine Bronchokonstriktion und Entzündungsreaktionen vermittelt. Zudem können über den Signalweg des A2BAR inflammatorisch und chemotaktisch wirksame Mediatoren freigesetzt werden [2, 3, 4].

Genetisch veränderte Adenosin-Desaminase (ADA)-defiziente Mäuse entwickeln eine schwere pulmonale Entzündung und einen Umbau der Atemwege. Bei einer solchen Schädigung der Atemwege und der Akkumulation von Adenosin in der Lunge können niedrig affine A2BAR dafür verantwortlich sein, dass vermehrt Signalwege aktiviert werden, die zu einer Verschlimmerung der entzündlichen Prozesse in der Lunge führen [5]. Dagegen reduziert ein A2BAR-Antagonist die pulmonale Entzündung in ADA-defizienten Mäusen [6].

Methodik Mithilfe einer cAMP-Reporterzelllinie wurde nachgewiesen, dass der Efeublätter-Trockenextrakt EA 575® in der Lage ist, einen durch Stimulation des A2BAR induzierten Anstieg des cAMP-Spiegels zu inhibieren. In Übereinstimmung dazu konnte auch das in Dynamic Mass Redistribution-Assays mittels eines A2BAR-Agonisten erzeugte Signal gehemmt werden.

Diskussion Da für diesen Effekt eine Inkubationszeit von mindestens 8 h notwendig ist, kann davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um einen indirekten Antagonismus handelt. Der inhibierende Eingriff von EA 575® in die Signalkaskade des A2BAR bietet mittels einer möglichen Reduktion der adenosinbedingten Inflammation und Bronchokonstriktion einen Erklärungsansatz für positive klinische Effekte des Extraktes in der adjuvanten Asthmatherapie [7].

Literatur [1] S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten (2019)
[2] Jamwal S et al. Curr Pharm Des 2019; 25: 1–14.
[3] Esther C et al. Chest 2011; 140: 954–960.
[4] Vass G et al. Clin Exp Allergy 2006; 36: 742–747.
[5] Blackburn M. Trends Pharmacol Sci 2003; 24: 66–70.
[6] Sun C et al. J Clin Investig 2006; 116: 2173–2182.
[7] Zeil S et al. Phytomedicine 2014; 21: 1216–1220.

15 Die Entwicklung eines primären, murinen In-vitro-Nierenzellsystem zur Untersuchung von Stimulatoren des Tamm-Horsfall Proteins

Autoren Mo B[1], Herrmann F[1], Düfer M[2], Hensel A[1]
Institute 1 Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie, Universität Münster, Deutschland; **2** Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Universität Münster, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1731507

Hintergrund Das Tamm-Horsfall Protein (syn. Uromodulin, THP) ist ein mannosyliertes Glykoprotein, welches in der Niere im dicken aufsteigenden Ast der Henle Schleife gebildet wird. THP bindet an das mannosesensitive Adhäsin FimH uropathogener *E. coli* (UPEC) und verhindert so die FimH-abhängige Adhäsion der Bakterien an Wirtszellen. Demnach ist THP Teil der angeborenen Immunabwehr.

Fragestellung Im Rahmen einer zuvor publizierten Studie wurde gezeigt, dass die THP-Produktion in vivo am Menschen nach oraler Gabe von Cranberry-Extrakt (*Vaccinium macrocarpon*) signifikant gesteigert wird, allerdings wird dieser Effekt nur bei männlichen Probanden beobachtet [1]. Unklar ist bisher auf welche biochemische Prozesse Einfluss genommen werden kann, um eine THP-Sekretion zu erhöhen. Naturstoffe als Induktoren der THP-Bildung bieten großes Potenzial für innovative Therapiestrategien gegen unkomplizierte Harnwegsinfekte, um der Entwicklung antibiotikaresistenter Keime entgegenzuwirken.

Methodik Zum Screening potenzieller THP-Induktoren auf Basis von pflanzlichen Extrakten oder Naturstoffen wird ein aussagekräftiges In-vitro-Zellsystem benötigt, welches bisher in der Literatur als solches nicht beschrieben ist. Zur Etablierung eines solchen Systems wurden Mäuse initial hinsichtlich der Bildung von THP in der Niere immunohistologisch untersucht und die THP-Bildung in den Präparationen bestätigt. Auf Basis verschiedener Publikationen [2, 3] wurde nachfolgend ein In-vitro-Zellsystem aus Mäusenieren etabliert um die THP-Sekretion untersuchen zu können. Frische Mäusenieren wurden präpariert, enzymatisch und mechanisch zerkleinert und in Kultur gebracht. Der Verlauf des Zellwachstums wurde für maximal 4 Wochen

beobachtet. Nach 4 Wochen wurden die Zellen hinsichtlich der THP-Produktion untersucht (Durchflusszytometrie, Immunofluoreszenz).

Fazit Unter Nutzung des zellbiologischen Systems können im Rahmen weiterer Arbeiten Naturstoffe und Extrakte untersucht werden, die einen Einfluss auf die Sekretion von THP besitzen.

Literatur [1] Scharf B et al. Planta Med 2019; 85: 126–138
[2] Glaudemans B et al. Pflugers Archiv 2014; 466: 343–356
[3] Lechner C. Nierenzellen als In-vitro-Modell zur Evaluierung der renalen Sekretion von Arzneistoffkandidaten [Dissertation]. Universität Heidelberg; 2014

16 Proanthocyanidine in EGb 761® reduzieren oxidativen Stress in vitro und verbessern in vivo die durch Scopolamin induzierte kognitive Beeinträchtigung

Autoren Sens-Albert C[1], Luderer G[1], König B[1], Kraus S[1], Kulić Ž[1], Röck B[1], Germer S[2], Ritter T[2], Weisenburger S[1], Lehner MD[1]

Institute **1** Preclinical R&D; **2** Analytische Entwicklung, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland

DOI 10.1055/s-0041-1731508

Hintergrund EGb 761®, ein Trockenextrakt aus *Ginkgo-biloba*-Blättern, wird zur Behandlung von kognitiven Beeinträchtigungen verwendet. Der Extrakt ist quantifiziert auf 22,0–27,0 % Ginkgoflavonoide, sowie 5,4–6,6 % Terpenlaktone und enthält unter 5 ppm Ginkgolsäuren. Daneben enthält EGb 761® ca. 7 % Proanthocyanidine [1] deren Beitrag zur pharmakologischen Wirkung von EGb 761® bisher wenig untersucht wurde.

Methodik Über eine Kombination von In-vitro- und In-vivo-Testsystemen wurden pharmakologische Effekte isolierter Proanthocyanidine untersucht, um deren Beitrag zur Aktivität von EGb 761® zu charakterisieren.

Ergebnisse Aus EGb 761® isolierte Proanthocyanidine reduzierten in einer neuronalen Zelllinie konzentrationsabhängig reaktive Sauerstoffspezies mit höherer Potenz als der Gesamtextrakt (IC_{50} = 0,26 µg/ml vs. IC_{50} = 1,72 µg/ml). Im Vergleich zeigte ein EGb 761® enthaltendes Fertigarzneimittel mit hohem Proanthocyanidin-Gehalt eine deutlich potentere Hemmung der reaktiven Sauerstoffspezies als ein anderes Ginkgo-Fertigarzneimittel mit weniger als 15 % des Proanthocyanidin-Gehalts des EGb 761® Produktes (IC_{50} = 4,2 µg/ml vs. 13,0 µg/ml). Zur Untersuchung der pharmakologischen Aktivität in vivo wurde der Effekt von EGb 761® und der isolierten Proanthocyanidine nach oraler Einfachgabe auf die durch Scopolamin induzierte Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses in Mäusen untersucht. Über 20 Versuche wurde das spontane Wechselverhalten der Tiere im T-Labyrinth dokumentiert, wobei sowohl EGb 761® (ED_{50} = 89 mg/kg, E_{max} 90 %, n = 6) als auch die Proanthocyanidine (ED_{50} = 30 mg/kg, E_{max} 69 %, n = 7–14) die Scopolamin-induzierte Beeinträchtigung dosisabhängig verbesserten.

Fazit Sowohl EGb 761® als auch isolierte Proanthocyanidine zeigten eine Inhibition von reaktiven Sauerstoffspezies in vitro und hoben im Tiermodell nach oraler Gabe die durch Scopolamin induzierte Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses auf. Proanthocyanidine konnten somit als neuer pharmakologisch aktiver Inhaltsstoff in EGb 761® identifiziert werden.

Literatur [1] Kulić Ž et al. Planta Med 2021, eFirst. doi: 10.1055/a-1379-4553

17 Antimikrobielle und antioxidative Aktivität der Extrakte von *Evernia prunasti* (L.) Ach. und ihrer isolierten Inhaltsstoffe

Autoren Shcherbakova A[1,2,6], Boldbaatar D[2,3], Koschkin D[4], Strömstedt AA[2], Görannson U[2], Gnezdilov O[5], Turanov A[5], Ulrich-Merzenich G[6], Koptina A[2]

Institute **1** Volga State University of Technology, Yoshkar-Ola, Mari El, Russian Federation; **2** Pharmacognosy, Department of Medicinal Chemistry, Uppsala University, Uppsala, Sweden; **3** The Liver Center, Dalai Tower, Ulaanbaatar, Mongolia; **4** Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation; **5** Zavoisky Physical-Technical Institute, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Kazan, Russian Federation; **6** University Hospital Bonn (UKB), Medical Clinic III, AG Synergy Research, Venusberg-Campus 1, Bonn, Germany

DOI 10.1055/s-0041-1731509

Hintergrund und Fragestellung Flechten sind symbiontische Organismen aus einem Pilz und einer Alge oder Cyanobakterien, die sich an extreme Lebensbedingungen anpassen können. Ihre diversen und zum Teil einzigartigen Inhaltstoffe sind bisher kaum erforscht. Für einige ihrer Sekundärstoffwechselprodukte konnten antimikrobielle Eigenschaften gezeigt werden. Im Rahmen der Suche nach neuen Antibiotika untersuchten wir *Evernia prunastri* (L.), eine weit verbreitete Flechtenart, auf ihr antimikrobielles Potenzial.

Methodik Hexan (Hex)-, Dichlormethan (DCM)- und Acetonitril (ACN)-Extrakte wurden hergestellt (Extrakte EprHex, EprDCM und EprACN) und auf ihre antioxidativen und antimikrobiellen Eigenschaften (*Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli* und *Candida albicans*) untersucht. Der EprHex-Extrakt besaß die höchste antioxidative Kapazität korrespondierend zum höchsten Gehalt an Phenolen (87±11 mg Ascorbinsäure/g Extrakt, bzw. 73±11 mg Gallsäure/g Extrakt). Der EprDCM-Extrakt besaß die höchste Aktivität gegen *S. aureus* (MIC 40 µg/ml), war aber weniger wirksam gegen gramnegative Bakterien und Fungi. Der EprACN-Extrakt zeigte die ausgeprägteste antimikrobielle Breitspektrum-Aktivität (MIC 4–25 µg/ml). Er wurde deswegen mittels Silica Gelchromatographie weiter fraktioniert. Die aktive Substanz in der potentesten Fraktion (FVI) wurde mittels ^{1}H and ^{13}C-NMR Spektrometrie charakterisiert.

Ergebnisse Als häufigste Substanz im EprACN-Extrakt wurde Everninsäure (EA) identifiziert. Es wurden Strukturähnlichkeitsanalysen zwischen Bestandteilen von *E. prunastri* und bekannten Antibiotika durchgeführt. Es konnten keine Strukturähnlichkeiten zwischen EA und ausgesuchten Inhaltstoffen von *E. prunastri* mit bekannten Antibiotika festgestellt werden.

Danksagung Diese Arbeit wurde gefördert durch den President of the Russian Federation Fund for Young Scientists [Nr. MK5290.2012.4] sowie durch Fördergelder für International Mobility der Volga State University of Technology. Die Autoren danken dem Lichenologen G.A. Bogdanov für seine Unterstützung bei der Identifizierung der Flechten.

18 Die Kombination von Temozolomid mit dem Flechteninhaltsstoff Everninsäure reguliert den WNT-Signalweg in der Glioblastoma Zelllinie U-87

Autoren Shcherbakova A[1,2], Nyugen L[1,3], Koptina A[2], Romanov E[2], Ulrich-Merzenich G[1]

Institute **1** Medical Clinic III, AG Synergy Research and Experimental Medicine, University Hospital (UKB), Bonn University, Germany; **2** Institute of Forestry and Nature Management, Volga State University of Technology, Russian Federation; **3** Division of Pharmacognosy, Department of Medicinal Chemistry, Uppsala University, Sweden

DOI 10.1055/s-0041-1731510

Hintergrund Das Glioblastom (GBM) ist einer der heterogensten Tumore und weist ein hoch aggressives Verhalten mit häufigen Resistenzentwicklungen gegen medikamentöse Behandlungen auf. Die GBM-Zelllinie U87 gilt als sensibel bezüglich des alkylierenden Zytostatikums Temozolomid (TMZ) bei IC_{50}-Werten unter 500 µM. Bei einer resistenten U87 Zelllinie (IC_{50} für TMZ: 593 µM) konnten wir zeigen, dass die Everninsäure (EA), ein zentraler Inhaltsstoff der Flechte *Evernia prunastri* L., die Proliferation der U87-Zellen inhibiert (IC_{50}: 61 µM) [1].

Methodik Wir untersuchten die Rolle der WNT-Signalkaskade in der antiproliferativen Wirkung von EA und TMZ in U87 Zellen – allein und in Kombination. Die sog. WNT-Signalkaskade beeinflusst stark das invasive Potenzial, das Wiederauftreten und die Behandlungsresistenz von Gliom-Stammzellen. Bei Aktivierung der WNT-Signalkaskade bindet dieser an den Zelloberflächen-Rezeptorkomplex „Frizzled“.

U87 Zellen wurden mit TMZ (300–600 µM), EA (20–60 µM) und der Kombination von EA und TMZ (320–620 µM) für 24 h behandelt. Die Genexpression wurde mittels Deep Sequencing untersucht. Gene Ontology und Gene Set Enrichment Analysen wurden durchgeführt. Der WNT Inhibitor Factor 1 (WIF1) wurde mittels ELISA untersucht.

Ergebnisse Die Kombinationsbehandlung mit TMZ (320 µM) und EA (35 µM) (TMZ320EA35) führte zu einer Herunterregulierung von WNT 5A (0,6-fach (f)) (p=0,04). WNT 3 wurde durch EA (45 µM) erhöht (28,9 f (p=0,04)); Frizzled-7 (FZD7) wurde nach Stimulierung mit der Kombination (0,41–0,51, p=0,04) herunterreguliert und nicht durch die Einzelkomponenten beeinflusst. Im Überstand wurde WIF1 nur signifikant durch Kombinationen von TMZ und EA beeinflusst (TMZ320EA35: 10,5f, TMZ380EA25: 3,2f, TMZ380EA35: 4,1f; TMZ500EA25: 3,05f, TMZ580EA20: 4,4f, TMZ580EA25: 5,4f). Die Effektstärke war abhängig vom Konzentrationsverhältnis TMZ – EA. Die Kombination von TMZ mit dem Naturstoff EA kann in vitro die Resistenz von U87 Glioblastomzellen durch die Inhibierung der WNT-Signalkaskade aufheben.

Danksagung A. Shcherbakova wurde durch ein Langzeitstipendium (2014/2015) und ein Kurzzeitstipendium (2019) des DAAD unterstützt.

Literatur [1] Shcherbakova A et al. Oncol Res Treat 2019; 42 (Suppl 4): 275–276: P97

19 Neue Piperidin- und 3,4-dihydro-2H-pyrrol-Alkaloide aus Lindenblüten (Tiliae flos)

Autoren Symma N[1], Bütergerds M[1], Sendker J[1], Petereit F[1], Hake A[1], Düfer M[2], Hensel A[1]

Institute **1** Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie, Universität Münster, Deutschland; **2** Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Abteilung Pharmakologie, Universität Münster, Deutschland

DOI 10.1055/s-0041-1731511

Hintergrund Die pharmazeutisch genutzte Droge Lindenblüten (Tiliae flos) besteht aus den getrockneten Blüten inklusive der Hochblätter von *Tilia cordata* Mill. (Winterlinde), *Tilia platyphyllos* Scop. (Sommerlinde) und *Tilia* × *vulgaris* Heyne (Holländische Linde, Hybrid beider Arten) und wird als traditionelles Arzneimittel gegen Symptome von Erkältungskrankheiten sowie bei leichtem mentalem Stress eingesetzt [1]. Bisher bekannte Inhaltsstoffe sind Flavonoid-Glykoside, kondensierte Gerbstoffe [2], Polysaccharide, organische Säuren und ein kleiner Anteil ätherisches Öl [1].

Ergebnisse In der vorliegenden Studie werden bisher nicht beschriebene bioaktive Alkaloide als Inhaltsstoffe von Lindenblüten vorgestellt. Dabei handelt es sich um eine neue Alkaloidstrukturklasse des Piperidin-(B) und 3,4-dihydro-2H-pyrrol-(A)Typs. Zusätzlich konnte ein 3-O-acetyliertes Piperidin-Alkaloid (C) strukturell aufgeklärt werden. Die Alkaloide bestehen jeweils aus einem Stickstoff-Heterozyklus, der über eine C9 bzw. C10 Alkan-Kette mit einem glykosylierten Hydrochinon verknüpft ist. Von diesen 3 Grundgerüsten konnten jeweils 2 Diastereomere identifiziert werden [3]. Insgesamt konnten 6 unterschiedliche Alkaloide charakterisiert werden, denen im Rahmen dieser Erstbeschreibung folgende Trivialnamen zugeordnet wurden: Tiliin A/B (A), Tiliamin A/B (B) und Tilacetin A/B (C) [3]. Alle Alkaloide konnten in Blüten, Brakteen und Blättern nachgewiesen werden. Ebenso konnte gezeigt werden, dass diese Alkaloide nicht nur in hydroalkoholischen Extrakten, sondern auch in Teezubereitungen, wie sie vom HMPC für die Anwendung von Lindenblüten empfohlen werden, enthalten sind [3].

Schlussfolgerungen Die Substanzen vervollständigen das phytochemische Wissen zur Gattung *Tilia* und können dazu beitragen, die traditionelle Anwendung von Lindenblüten im Rahmen der rationalen Phytotherapie zu bestärken. Weiterführende pharmakologische Untersuchungen untermauern die traditionelle Nutzung und eröffnen neue Anwendungsmöglichkeiten sowohl für die entsprechenden Alkaloide, als auch für Lindenblütenextrakte [4].

Literatur [1] HMPC - Assessment report on *Tilia cordata* Miller, *Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia* x *vulgaris* Heyne or their mixtures, flos. EMA/HMPC/337067/2011
[2] Symma N et al. J Agric Food Chem 2020; 68: 8040−8049
[3] Symma N et al. Planta Med 2021; published online: doi: 10.1055/a-1340-0099
[4] Patentanmeldung Europäisches Patentamt (EP 20 193 376.9, 28.08.2020)

20 Wirkmechanismus von Neurapas® balance: Erste In-vitro-Ergebnisse zur antientzündlichen Wirkung auf TNF-α und IL-6

Autoren Trompetter I[1], Appel K[2]

Institute **1** Pascoe Naturmedizin, Gießen, Deutschland; **2** Vivacell GmbH, Denzlingen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0041-1731512

Hintergrund Depressive Symptome und Entzündungen treten oft gemeinsam auf und beeinflussen sich gegenseitig. Bei gesunden Probanden führt die Verabreichung von Endotoxinen sowohl zur Freisetzung von Cortisol und Zytokinen als auch zur signifikanten Verschlechterung bei Ängsten und depressiver Stimmung [1]. Eine Meta-Analyse ergab, dass Depressionen mit der Aktivierung von Entzündungsreaktionen einhergehen. Im Vergleich zu Gesunden zeigten depressiven Patienten eine signifikante Erhöhung der Zytokine TNF-α (Tumornekrosefaktor) und IL-6 (Interleukin 6) [2]. Eine Hypothese zur Pathophysiologie der Depression besagt, dass hohe Zytokinkonzentrationen über eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und der Cortisolfreisetzung zu Störungen im noradrenergen und serotonergen Neurotransmittersystem führen. Überdies reduzieren Zytokine die Bildung von Serotonin aus Tryptophan, was zur Bildung von Kynurein- und Quinolinsäure führt. Kynureinsäure senkt im synaptischen Spalt die Glutamat- und Dopaminfreisetzung. Quinolinsäure fördert Entzündungen und reduziert ebenfalls die Glutamat-Freisetzung [3].

Fragestellung und Methodik In bisherigen Analysen wurde bereits gezeigt, dass die antidepressive Wirkung des Phytopharmakons Neurapas® balance u. a. auf der Wiederaufnahmehemmung der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin basiert. Ob und inwieweit die Kombination aus Johanniskraut-, Passionsblumen- und Baldrianextrakt darüber hinaus die Freisetzung von Zytokinen beeinflusst, wurde nun an humanen Monozyten untersucht. Monozyten wurden mit bakteriellem Lipopolysaccharid (LPS von *S. typhimurium* SL1181) stimuliert und mit steigenden Konzentrationen an Neurapas® balance inkubiert.

Ergebnisse Die Messungen zeigten eine dosisabhängige und selektive Inhibition der LPS-induzierten Freisetzung von TNF-α und IL-6. Die Freisetzung weiterer Zytokine, wie IL-8 und PGE_2 wurde nicht beeinflusst.

Schlussfolgerung Diese Daten zur entzündungshemmenden Wirkung in vitro zeigen einmal mehr, dass das pflanzliche Arzneimittel Neurapas® balance der vielschichtigen depressiven Symptomatik ein komplexes Wirkspektrum entgegensetzt.

Literatur [1] Reichenberg A et al. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 445–452
[2] Dowlati Y et al. Biol Psychiatry 2010; 67: 446–457
[3] Kopschina Feltes P et al. J Psychopharmacol 2017; 31: 1149–1165

21 Modulation der neurotrophen und hormonellen Aktivität durch 4 Pflanzenextrakte – einzeln oder in Kombination

Autoren Ulrich-Merzenich G[1], Shcherbakova A[1], Kelber O[2], Kolb C[2]

Institute **1** Universitätsklinikum Bonn (UKB), Medizin. Klinik III, AG Synergieforschung, Bonn, Deutschland; **2** Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, R&D Phytomedicine Development Center, Bayer Consumer Health, Darmstadt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0041-1731513

Fragestellung Neurotrophine wie der brain-derived neurotrophic factor (BDNF), aber auch Zytokine, bestimmte Neurotransmitter und Hormone spielen eine wichtige Rolle in der Neuroprotektion, der Regulierung von ZNS-Funktionen sowie bei Veränderungen des Schlaf-Wach-Rhythmus. Wir

untersuchten, ob Pflanzenextrakte von *Ballota nigra* L., *Crataegus oxyacantha* L., *Passiflora incarnata* L. (PA) und *Valeriana officinalis* L. – einzeln oder in Kombination – in vitro pro-inflammatorische Zytokine, Hormone, Neurotrophine oder Neurotransmitter beeinflussen können.

Methodik Humane Neuroblastoma SH-SY5Y-Zellen wurden mit den verschiedenen Pflanzenextrakten (5–400 µg/ml) einzeln oder in Kombinationen sowie mit Lorazepam (LZ) behandelt. Zur Bestimmung der Zellviabilität diente Resazurin. TNF-α, IL-1β, γ-Aminobuttersäure (GABA) und Melatonin wurden im Überstand (ELISA) und der Melatoninrezeptor 1A in den Zelllysaten gemessen. Mittels Transkriptomansatz (Deep Sequencing) wurde die vollständige Genregulierung durch die Pflanzenextrakte/Kombination untersucht. Verschiedene Auswertungs-/Validierungsmethoden (u.a. Principal Component Analyse (PCA), differentielle Geneexpression, RT-PCR) kamen zum Einsatz.

Ergebnisse Weder die einzelnen Pflanzenextrakte noch die Kombinationen oder LZ reduzierten die Zellviabilität. Die Pflanzenextrakte selbst stimulierten weder die TNF-α- noch die IL-1β-Freisetzungen. Die Genexpressionsprofile der Pflanzenextrakte, der Kombination und von LZ waren in der PCA-Analyse klar unterscheidbar. In den unterschiedlichen Genexpressionsprofilen zählten Zytokine, Neurotrophine (z.B. BDNF) und Neurotransmitter zu den stark regulierten Genen. Die Melatoninfreisetzung erhöhte sich durch die Kombination(en), die GABA-Freisetzung auch durch Einzelextrakte. Der Melatoninrezeptor 1A wurde durch PA und die Kombination erhöht.

Fazit Die 4 Pflanzenextrakte und ihre Kombination(en) modulieren in SH-SY5Y-Zellen Gene und Proteine, die für die neurotrophe Aktivität bzw. für den Schlaf-Wach-Rhythmus relevant sind.

Danksagung Die Studie wurde unterstützt von der Steigerwald Arzneimittelwerke GmbH, Bayer Consumer Health.

Vorträge

30 Anthelminthische Aktivität von Gerbstoffdrogen und tanninreichen Extrakten bei intestinalen Parasiten

Autoren Spiegler V[1]
Institut 1 Universität Münster, Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie, Münster, Deutschland
DOI 10.1055/s-0041-1732835

Erkrankungen durch intestinale Nematoden betreffen ca. eine Milliarde Menschen weltweit. Während Helminthosen beim Menschen in Mitteleuropa zwar selten geworden sind, stellt die wachsende Resistenzentwicklung gegen die wenigen verfügbaren Klassen an Anthelminthika eine zunehmende Herausforderung in der Veterinärmedizin dar [1].

Gerbstoffreiche Pflanzenextrakte werden aufgrund ihrer anthelminthischen Aktivität *in vitro* und *in vivo* gegen verschiedene Nematodenspezies [2], inklusive multiresistenter Stämme [3], derzeit als ergänzende präventive Maßnahme zur Kontrolle von Helminthosen diskutiert [4]. Hierbei kann die Qualität der anthelminthischen Effekte je nach Gerbstoffmuster der Droge sowie zwischen unterschiedlichen Spezies und deren Entwicklungsstadien variieren. Die überwiegende Zahl der Untersuchungen wurde *in vitro* mit Catechingerbstoffen (syn. Proanthocyanidine; PAC) an freilebenden Larvenstadien (L3) von *Haemonchus contortus* und *Trichostrongylus colubriformis*, häufigen Parasiten kleiner Wiederkäuer, durchgeführt. Proanthocyanidinreiche Extrakte inhibierten typischerweise den Ei- und Larvenschlupf sowie die Migrationsfähigkeit der Larven. Strukturmerkmale der PAC wie Polymerisationsgrad, Hydroxylierungsmuster und Interflavanverknüpfung, die bekanntermaßen Einfluss auf die Proteinbindungsfähigkeit haben, beeinflussten in vergleichbarer Weise auch die anthelminthische Aktivität. Naheliegend ist daher eine Interaktion mit Kollagenen der Nematodencuticula, da Gerbstoffe prolinreiche Proteine mit hoher Affinität binden und diese Strukturen gut zugänglich für große Moleküle wie oligomere PACs sind [2]. Mikroskopische Untersuchungen stützen die Annahme, dass die Cuticula den primären Angriffspunkt für PAC darstellt [5].

Neben einer Übersicht über die anthelminthische Wirkung von Gerbstoffen werden insbesondere auch neuere ultrastrukturelle und molekularbiologische Untersuchungen zum potenziellen Wirkmechanismus dieser Substanzklasse präsentiert.

Literatur [1] Tinkler S. One Health 2020; 9: 100106
[2] Spiegler V et al. Nat Prod Rep 2017; 34: 627–643
[3] Gaudin E et al. Vet Parasitol 2016; 227: 122–129
[4] Hoste H et al. Vet Parasitol 2015; 212: 5–17
[5] Herrmann FC et al. J Struct Biol 2019; 208: 174–181

Namensverzeichnis/Authors' Index

A
Al-Shehab T 5
Ammar R 12
Appel K 17, 25

B
Bankoglu EE 20
Bauer R 5
Begrow F 21
Boldbaatar D 24
Bonaterra G 20
Braunewell H 6
Bütergerds M 25

C
Cameron S 6
Conzelmann C 18

D
Deipenbrock M 17
Düfer M 21, 23, 25

E
Eggers M 18

F
Fahrer J 8
Feistel B 17, 18
Fey S 6
Frank B 18
Franken S 23

G
Germer S 24
Gnezdilov O 24
Gollin I 20
Görannson U 24
Greiffer L 8
Groß R 18
Grötzinger K 11
Gündling A 8
Gündling PW 20

H
Haas M 8
Häberlein H 23
Hadi NSA 20
Hake A 21, 25
Heinrich M 17
Hensel A 11, 13, 17, 21, 22, 23, 25
Herrmann F 8, 23
Hillert G 8

J
Jacobtorweihen J 9
Jobst D 9
Jungke P 18

K
Kasper S 21
Kelber O 5, 9, 12, 14, 20, 22, 25
Kessler U 18
Khayyal MT 9
Kinscherf R 20
Klement S 21
Kolb C 25
König B 24
Koptina A 24
Koschkin D 24
Kraft K 10
Kraus S 24
Kreling V 11, 22
Kuchta K 6, 11
Kulic Z 22, 24
Küpper JH 8

L
Langhorst J 12
Lechtenberg M 13
Lehner MD 22, 24
Luderer G 24

M
Madisch A 12
Meurer F 23
Mo B 17, 23
Möller HJ 21
Möller J 14
Morita K 11
Mösges R 5
Müller J 20
Müller JA 18
Münch J 18

N
Nieber K 5, 9, 14, 22
Nyugen L 24

O
Ohta T 11

P
Pausan MR 12
Petereit F 25
Pischel I 18
Plecenik Gaspar D 13

R
Raekiansyah M 11
Raskopf E 5
Rausch H 11
Rauwald HW 11
Reichling J 16
Reißenweber-Hewel H 14
Ritter T 24
Röck B 24
Romanov E 24
Röschmann-Doose K 10

S
Schiller L 14
Schläfke S 21
Schmidt C 14
Schrenk D 8
Schwiertz A 15
Scotti F 17
Sendker J 25
Sens-Albert C 24
Shah-Hosseini K 5
Shcherbakova A 24, 25
Shoyama Y 11
Sievers H 20
Spiegler V 8, 9, 26
Starck C 5
Steinhoff B 15
Stopper H 20
Strömstedt AA 24
Suarez-Rizzo CG 18
Symma N 21, 25

T
Terjung B 15
Trompetter I 25
Tung NH 11
Turanov A 24

U
Ulrich-Merzenich G 24, 25
Uto T 11

V
Volz HP 21

W
Weil T 18
Weisenburger S 22, 24
Wirachowski K 8
Wittig T 10

Z
Zentek J 16