



Echinacea - Eine toxikologische und klinische Bestandsaufnahme

Wichtige Faktoren zu dem SANUM-Präparat RELIVORA

von Dr. Reiner Heidl

veröffentlicht in SANUM-Post Nr. 14/1991, Seite 6 - 10

Zur Einführung

Zubereitungen aus Pflanzenteilen von Echinacea-Arten zählen zu den in der amerikanischen Volksmedizin am längsten verwendeten Arzneimitteln. Insbesondere den Indianerstämmen in Nebraska und Missouri waren sie seit langem bekannt. Ihre immunstimulierende Wirkung wurde später auch von den europäischen Einwanderern genutzt (1). Ende des 19. Jahrhunderts fanden die Drogen auch in Europa vor allem als Immunstimulanzien und zur Behandlung von Wunden Verwendung. Derzeit gibt es in Deutschland etwa 150 Präparate, die von Echinacea-angustifolia-Ganzpflanzen stammen. Eine neue Kombination von Echinacea mit Drosera (Sonnentau) und Juglans (Walnuß) wurde erstmals mit dem Präparat RELIVORA-Komplex vorgestellt.

Über Wirksamkeit von Zubereitungen aus Echinacea liegt umfangreiches wissenschaftliches Erkenntnismaterial vor, das im Folgenden referiert werden soll. Unter Zugrundelegung von wissenschaftlichem Erkenntnismaterial wurde von der Aufbereitungskommission D (Homöopathie) des Bundesgesundheitsamtes die Monographie „Echinacea“ am 7.12.1988 erstellt.

Toxikologische Prüfung und Verträglichkeit

Zubereitungen aus Echinacea werden seit vielen Jahrzehnten beim Menschen angewandt. Trotz des teilweise massiven Gebrauchs sind bei oraler Anwendung bisher keine Nebenwirkungen bekannt geworden.

Zur Prüfung der lokalen Verträglichkeit werden Albinomäusen Agarwürfel mit einer Kantenlänge von 1-2 mm (4% Agar; 0,9% NaCl-Lösung) in die Rückenhaut am Ende eines 3-4 cm langen horizontalen Stichkanals implantiert. In der Verumgruppe werden die Agarwürfel mit 40% der Zubereitung Echinacea getränkt.

Nach einer Implantationszeit von 24, 48, 72 und 144 Stunden konnte histologisch keine Schädigung des Gewebes nachgewiesen werden (2). In He-La-Zellkulturen zeigten Extrakte aus Echinacea eine deutlich virusstatische Wirkung gegen Herpes- und Influenza-Viren bei fehlendem zytotoxischem Effekt (3). Die in diesem Beitrag erwähnten Tierversuche mit Echinacea sind im Labor verschiedener Stellen durchgeführt worden. Sie sind nicht für oder im Auftrag von SANUM-Kehlbeck für die Entwicklung des SANUM-Präparates RELIVORA-Komplex durchgeführt worden.

Die Pharmakodynamik von Echinacea

Durch eine Vorbehandlung mit Echinacea wird die cortisoninduzierte Aggravierung von Streptokokkeninfektionen an der Bauchhaut von Meerschweinchen (Infiltrate und Septikämie) antagonisiert. Bemerkenswert ist, daß dieser Effekt bei insgesamt gegen Glucocorticosteroide besonders empfindlichen Nagern ausgelöst werden konnte (4).

Zusätzlich zu den beschriebenen Implantationen der Agarwürfel wurde experimentell eine Infektion mit hämolysierenden Streptokokken indu-

ziert. Im Vergleich zur Placebogruppe traten die pathologischen Erscheinungen an den Infektionsherden wie Infiltrationen und Ulcerationen verzögert und abgeschwächt auf (2). Gleichzeitig wurde eine Aktivierung der regenerativen Prozesse beobachtet, wie z.B. eine Stimulation der Differenzierung der Fibroblasten aus Fibrocyten und Epidermiszellen aus dem Stratum germinativum.

Echinacea wirkt bei weiblichen Wistar-Ratten antiexsudativ (5). Es wurde hierzu gemessen die von einem Polyurethanschaum aufgenommene Transsudatmenge nach einer Stunde bei unbehandelten Tieren und bei Tieren mit einer i.v.-Injektion von Echinacea, gegeben jeweils 90 Minuten vor der Implantation. Die Transsudatmenge wird durch Echinacea um 55% im Vergleich zur Kontrolle reduziert ($p < 0,01$).

Beim Meerschweinchen bewirkten Echinacea-Fibrin-Implantate eine Beschleunigung der Heilungstendenz. Es wurde eine Verminderung der leukozytären Anschoppung und eine Verstärkung der Bildung von Fibrozyten, verglichen mit reinen Fibrin-Implantaten, beobachtet (6). Die immunstimulierende Wirkung von Echinacea konnte anhand verschiedener Modelle nachgewiesen werden. Dazu wurden 44 Ratten 3,1 ml/kg einer Zubereitung aus Echinacea über einen Zeitraum von 5 Tagen einmal pro Tag p.o. verabreicht. Dabei wurde eine medikamentöse Steigerung der Phagozytose von Staphylococcus aureus durch Peritoneal-Leukozyten beobachtet. Neben die-



sem direkten Einfluß auf die Ingestion von pathogenen Mikroorganismen zeigte sich eine gesteigerte Atmungsaktivität der Leukozyten in der Behandlungsgruppe.

Auf eine Verbesserung der humoralen Abwehrbereitschaft weist die erhöhte Bakterizide der Seren der Verum-Gruppe hin (7). An einem weiteren Tiermodell wurde ein wiederholter entzündlicher Reiz auf das Peritoneum ausgeübt und die zelluläre Reizbeantwortung studiert. Die untersuchten Exsudate zeigten keine Unterschiede bezüglich ihrer zellulären Zusammensetzung. Es existierten jedoch funktionelle Unterschiede. In der Verum-Gruppe wurden Phagozytose- und Abtötungsleistung der neutrophilen Granulozyten gegenüber *Staphylococcus aureus* signifikant gesteigert, während die Kontrollen eine Abnahme erkennen ließen (8).

Resistenzsteigerung steht im Vordergrund

An 490 normal beziehungsweise eiweißmangelernährten Mäusen wurde die Leukozytenmigration in das Peritoneum studiert. Die mangelernährten Tiere zeigten bereits nach einer Woche deutlichen Verlust an Körpergewicht, Hypoproteinämie, und es immigrierten nach antigener Stimulation weniger Leukozyten als bei normal ernährten Mäusen. Unter beiden Ernährungsbedingungen konnte, im Vergleich zu einer Kontrollbehandlung, durch eine einmalige Applikation des resistenzsteigernden Echinacea-Extraktes die Zahl der immigrierenden Leukozyten gesteigert werden (9).

An Peritonealmakrophagen der Maus wurden lysosomale Enzymaktivitäten und die Phagozytoseleistung untersucht. Die Makrophagen entstammten in-vivo-induzierten Peritonealpopulationen, die in der Kontrollgruppe aus resistenten Makrophagen und in den Behandlungsgruppen aus aktivierten Makrophagen bestanden. Die

durch einmalige Applikation der Zubereitung induzierten Makrophagen zeigten wie die thioglycolataktivierten Makrophagen in Kultur eine erhöhte Aktivität lysosomaler Hydrolasen und eine gesteigerte Phagozytose von *Staphylococcus aureus* gegenüber den ruhenden Zellen (10).

Von einer virusstatischen Wirkung eines Echinacea-Extraktes berichtete erstmals die Arbeitsgruppe von Wakker (11). Sie zeigte, daß Echinacea in Gegenwart von DEAE-Dextran Maus-L-929-Zellen gegen den cytopathogenen Effekt von Encephalomyocarditis-Viren (EMC-Viren) und Vesicular-Stomatitis-Viren (VSV-Viren) schützt. Die virusstatischen Effekte wurden nach zwei Methoden quantitativ gemessen (12), und zwar mit dem Plaque-Reduktionsverfahren in der Zellkultur und mit der Farbmethode nach Finter. Bei der letzteren Methode werden die Zellen mit Neutralrot behandelt, nachdem sie dem Virus ausgesetzt waren. Der Farbstoff wird nur in lebende, stoffwechselaktive Zellen aufgenommen; tote oder virusgeschädigte Zellen nehmen Neutralrot nicht auf. Der absorbierte Farbstoff wird anschließend extrahiert. Die Extinktion der so gewonnenen Farblösungen wird photometrisch bestimmt. Die Differenzwerte zu entsprechenden Kontrollen sind ein Maß für das Überleben der Zellen in den entsprechenden Kulturen.

An Mäuse-Fibroblasten-Zellen wurde zusätzlich der Plaque-Reduktionstest durchgeführt: Die von Viren verursachten Plaques in den Zellkulturen werden pro Flächeneinheit gezählt und dienen als Maß für die Intensität des Virusbefalls des Monolayers. Dünnschicht-chromatographisch wurde der Extrakt aus Echinacea aufgetrennt und geprüft, ob sich die Virusaktivität einer bestimmten Fraktion zuordnen ließ. Dies gelang aber nicht; die Virusaktivität war auf das ganze Chromatogramm verteilt, was beweist, daß die Wirkung

nur dem Gesamtextrakt, wie er in dem SANUM-Präparat RELIVORA-Komplex enthalten ist, zuzuschreiben ist. Die virusstatische Wirkung von Echinacea wurde in vitro anhand des cytopathogenen Effekts von

- Influenza A2 Ma 57-Viren auf HeLa-Zellen,
- Vesicular-stomatitis-Viren (VSV), Serotyp Indiana auf Maus-L-929-Fibroblasten,
- Herpes-Viren (HVP 75) auf HeLa-Zellen geprüft.

Die Ergebnisse dieser Prüfungen waren:

1. Nach einer 4- bis 6stündigen Vorinkubation mit einem Extrakt aus Echinacea erwiesen sich HeLa- oder Maus-L-929-Zellen gegenüber dem Influenza-, Herpes-simplex- und dem Vesicular-Stomatitis-Virus als resistent. Die Resistenz blieb 24 Stunden lang bestehen.
2. Dieser Effekt tritt nur auf, wenn die Zellkulturen vor Inokulation mit der Zubereitung aus dem Extrakt von Echinacea vorinkubiert worden waren. Die optimale Vorinkubationsdauer betrug 4-6 Stunden vor der Infektion.
3. Der Schutzeffekt wird durch gleichzeitige Inkubation mit Hyaluronidase dosisabhängig reduziert.
4. Das antivirale Prinzip ließ sich durch eine zweistündige Behandlung bei 60 bis 80 °C nur wenig inaktivieren.
5. Das wirksame Prinzip ist dünn-schicht-chromatographisch nicht einheitlich: Der virusstatische Effekt ist beim nichtfraktionierten Gesamtextrakt am stärksten ausgeprägt und nimmt mit einer geringeren Anzahl der dünn-schicht-chromatographisch nachweisbaren Banden ab.

Koch und Haase konnten beim Spreading-Test an Ratten zeigen, daß Echinacea die Aktivität der Hya-



luronidase hemmt (13). Büsing berichtet ebenfalls von der Hemmung entsprechender Extrakte beim Dekapsulationstest bei Streptokokken (14). Die homöopathische Urtinktur von Echinacea zeigt im Granulozyten-Ausstrich-Test in Verdünnungen von D4 bis D6 Versuchsansatz eine Stimulierungsrate von 10-20%. Im Granulozyten-Ausstrich-Test wird der Phagozytose-Index mikroskopisch durch Auszählung von phagozytierten Hefepartikeln im Vergleich zur Kontrolle bestimmt.

Positive Ergebnisse auch von weiteren Untersuchungen

Im Carbon-Clearance-Test (CCT) zeigten ethanolische Echinacea-Extrakte bei der Maus nach peroraler Applikation von 3x täglich 1-10 mg/kg Körpergewicht eine 1,5- bis 2,2mal schnellere Kohle-Elimination als bei den Kontrolltieren (15). Beim Carbon-Clearance-Test wird die Clearance feiner Kohlenstoffpartikel einer zuvor injizierten Kohlesuspension bei Mäusen durch spektralphotometrische Messungen ermittelt.

Wagner et al. isolierten aus Echinacea drei in vitro immunstimulierte Polysaccharide, nämlich zwei neutrale Fucogalaktoxyloglucane mit Molekulargewichten von 25.000 (EN1) bzw. 10.000 (EN4) sowie ein saures Arabinogalactan mit einem Molekulargewicht von 75.000 (AG). EN1 zeigte eine 28%ige Stimulierung der Granulozytenphagozytose. Dieses Testmodell zeigt die Phagozytoserate von Hefepartikeln durch Granulozyten. Auch in vivo konnte ein ähnlicher Effekt mit Hilfe des Carbon-Clearance-Testes nachgewiesen werden. EN4 und AG zeigten in beiden Testsystemen, wie die Vergleichssubstanzen Schizophylan und Lentinan, keine Stimulation. AG fördert die Sekretion des Tumornekrosefaktors (TNF) bei Mäusemakrophagen (16).

Gereinigte immunologisch aktive Polysaccharide (EPS) aus Echinacea, ein Heteroxyylan mit dem mittlere-

ren Molekulargewicht von 35.000 und ein Arabinorhamnogalactan mit einem Molekulargewicht von 450.000 (17, 18), aktivierten Makrophagen zur Bildung extrazellulärer Cytotoxizität gegen Tumor-Zielzellen. Diese Aktivierung wird durch EPS ausgelöst und ist unabhängig von entsprechenden Lymphozyteneffekten. Auch die Produktion und Sekretion von Sauerstoffradikalen und Interleukin 1 durch Makrophagen wird nach Aktivierung mit EPS erhöht (19). EPS hat keinen Effekt auf T-Lymphozyten; B-Lymphozyten zeigen eine vergleichsweise bescheidene Proliferation nach Inkubation mit EPS. Diese in Zellkulturen völlig untoxischen Substanzen sind offensichtlich in der Lage, Zellen des Makrophagensystems im Hinblick auf die Abwehr von Tumor- und Infektionskrankheiten zu aktivieren (19).

Die klinische Bewertung von Echinacea-Zubereitungen

Echinacea-Extrakte zeigen im Granulozyten-Ausstrich-Test in einer Suspension menschlicher Leukozyten eine deutliche Steigerung der Phagozytoserate; die Wirkung entspricht der von intakten intravenös applizierten Immunglobulinen (20). Die Stimulation der Phagozytoseaktivität durch ein Heteroxyylan aus Echinacea purpurea wurde an menschlichen Granulozyten nach dem Granulozyten-Ausstrich-Test und dem Phagozytose-Chemolumineszenz-(CL)-Modell bestimmt.

Bei letzterer werden die von Granulozyten freigesetzten Sauerstoff- und Peroxyradikale nach Vorinkubation mit opsoniertem Zymosan und in Gegenwart eines Lumigens über die Lumineszenzausbeute bestimmt. Zymosan ist eine magnesiumhaltige Glycoproteinmischung, isoliert aus Zellwänden von *Saccharomyces cerevisiae*, ein immunologisches Reagenz, das sich auch zur Titration des humoralen, die antigenunabhängige immunologische Reaktionsbereitschaft steigernden α -Globulins, Pro-

perdin, eignet. Die Stimulation der Phagozytoseaktivität war bei einer Konzentration des Heteroxylylans von 10^{-2} mg/ml am höchsten; sie betrug im Granulozyten-Ausstrich Test 23% und im Phagozytose-Chemolumineszenz-(CL)-Modell 34%; sie nahm dann konzentrationsabhängig ab (21).

Das gereinigte und angereicherte Heteroxyylan zeigte in vitro eine intensive Steigerung der Phagozytose in den oben beschriebenen Größenordnungen (im Granulozyten-Ausstrich-Test bis zu 23%, im Chemolumineszenztest um 34%, in Konzentrationen von 10^{-1} und 10^{-4} mg/ml) (22). Dagegen konnten in-vivo-Untersuchungen, z.B. im Carbon-Clearance-Test, keine Steigerung der in-vivo-Phagozytose durch das gereinigte Polysaccharid beobachtet werden, im Gegensatz zu einer deutlichen Steigerung durch die entsprechende Rohfraktion. Obwohl es wahrscheinlich ist, daß die erwähnten Polysaccharide an der immunstimulierenden Wirkung von Echinacea-Zubereitungen beteiligt sind, gibt es deutliche Hinweise, daß auch weitere Wirkprinzipien, die anderen, niedermolekularen Inhaltsstoffen zuzuordnen sind, an der Wirkung beteiligt sind. Diese Wirksubstanzen möglicherweise aus den Stoffklassen der Phenole und terpenoiden Verbindungen (23) stimulieren sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunabwehr.

In einer Prüfung an 12 gesunden männlichen Probanden wurde in einem Granulozyten-Ausstrich-Test eine Steigerung der Phagozytoseaktivität nach i.m.-Injektion von Echinacea-Extrakt nachgewiesen. Diese Wirkung hält nach 4- bis 6tägiger Behandlungsperiode 14 Tage an (24). Die Phagozytose-Rate wurde in folgendem Test quantitativ gemessen: Ein Stamm von *Candida albicans* wurde auf Fluucose Agar über 48 Stunden gezüchtet. Eingestellt auf 5×10^7 Zellen/ml wird diese Suspen-



sion zentrifugiert und das Sediment aufgehoben. Das Opsonin stammte aus einem Serumpool von mindestens 10 gesunden Probanden. Die Granulozyten werden aus heparinisiertem Blut gewonnen und mit 6%igem Dextran T70 gemischt. Die Zellsuspension wurde auf 10^7 Granulozyten/ml eingestellt.

Es wurden jeweils 4 Parallelproben untersucht und je Probe mindestens 400 Zellen ausgezählt. Eine eingetretene Phagozytose wurde als positiv gewertet, wenn mindestens drei Candida-Zellen in Granulozyten eingeschlossen waren. Es wurde eine rasche kontinuierliche Steigerung bis zu nahezu 50% festgestellt. Die Ergebnisse wurden durch ein varianzanalytisches Rechenverfahren biometrisch überprüft. Im Gegensatz zur deutlichen Aktivierung der Phagozytose-Aktivität konnte eine Steigerung der Killerzellenaktivität nicht nachgewiesen werden.

Klinische Prüfungen und therapeutische Erfahrungen

Durch eine i.v.-Injektion von Echinacea wird die Leukozytenzahl im Blut deutlich erhöht. Aufgrund dieser Beobachtung wurde ein diagnostischer Test, der sogenannte Leukozyten-Provokationstest, entwickelt, der auf dieser Wirkung des Extraktes aus Echinacea beruht. Chone und Manidakis (25) berichteten, daß sich dieser Test auch im Rahmen der Strahlentherapie bewährte. Nach oraler Verabreichung einer Echinacea-Zubereitung wurde an 55 Patienten nach Strahlenexposition ein nach dem t-Test signifikanter ($p < 0,001$) Anstieg der Leukozyten um 15% nachgewiesen (26).

Auf ähnliche Weise wurde die Knochenmarkfunktion bei Kindern mit Virushepatitis geprüft. Im Anfangsstadium der Infektion waren die Ergebnisse pathologisch; mit zunehmender Heilung fiel der Provokationstest normal aus. Eine reversible Knochenmarkdepression im Verlauf der

viralen Hepatitis konnte wahrscheinlich gemacht werden (27).

Mit Hilfe des Leukozyten-Provokationstestes wurde gezeigt, daß der im Vergleich mit der Kontrollgruppe relativ geringere Leukozyten-Anstieg bei Patienten mit rezidivierender Colitis ulcerosa, in Relation zum chronisch rezidivierenden Verlauf und zu einer Minderung der zellulären Reaktion steht (28).

In zahlreichen Publikationen wird über die therapeutische Anwendung von Echinacea-Zubereitungen berichtet, besonders bei chronischen Entzündungen und Infektionen; bei akuten Infektionen wurden diese oft mit Erfolg zusätzlich als Adjuvans gegeben. In der Pädiatrie bewährte sich Echinacea bei der Therapie des Keuchhustens.

Untersuchungen mit verschiedenen Applikationen

Zimmermann (29) sowie Baetgen (30) berichteten übereinstimmend, daß mit intramuskulären Injektionen einer Echinacea-Zubereitung das Stadium convulsivum abgekürzt werden konnte und die Dauer und Heftigkeit der einzelnen Anfälle deutlich nachließen. Dieser günstige Effekt hielt auch dann an, wenn das Medikament bereits abgesetzt war. Bei der Behandlung von 91 Kindern beobachtete Zimmermann (29) eine deutliche Abkürzung der üblichen Krankheitsdauer. Baetgen (30) stellte bei 121 Kindern fest, daß 60 (49,6%) innerhalb von 5 Tagen und 48 nach 10 Tagen beschwerdefrei waren. Nebenwirkungen traten nicht auf. In einer Übersicht über die Diagnostik und Therapie chronischer Infekte der oberen Luftwege empfahl Tympner (31) regelmäßige Injektionen von Echinacea, um die Abwehrlage des kindlichen Organismus zu steigern.

Nach oraler Applikation erhöhte die Echinacea-Zubereitung signifikant die Phagozytoserate bei Patienten mit bakteriellen Infektionen der Haut (32). In der placebo-kontrollierten

Studie wurde im Granulozyten-Ausstrich-Test die Anzahl der Leukozyten, die aus einer Suspension abgetöteter Staphylococcus-aureus-Bakterien phagozytiert hatten, im Verhältnis zur Gesamtzahl der Leukozyten, ermittelt. Die Verum-Gruppe zeigte nach dem t-Test eine signifikante Steigerung der Phagozytoserate ($p < 0,001$) (32).

In einer Doppelblindstudie an 100 Patienten wurde die Wirksamkeit von Echinacea-Extrakten bei der Behandlung banaler Infekte der oberen Luftwege nachgewiesen (33). In einer Multicenter-Studie wurde die immunstimulierende Wirksamkeit der Tropfenzubereitung bei Patienten mit bakteriellen Atemwegsinfekten, vorwiegend Angina tonsillaris, bei gleichzeitiger Antibiotikatherapie untersucht. Die Verum-Gruppe (2131 Patienten) zeigte eine signifikant schnellere Heilung ($p < 0,005$) und eine niedrigere Rezidivrate ($p < 0,005$). Die Echinacea-Zubereitungen senkten, prophylaktisch gegeben, die Anfälligkeit gegen banale Infekte der oberen Luftwege, verglichen mit Placebo (20 mg Ascorbinsäure) ($p < 0,005$) (34).

Schlußfolgerung zur therapeutischen Wirkung

Echinacea-Zubereitungen wirken als unspezifischer Reizkörper zur Steigerung der körpereigenen Abwehr, Erhöhung des Properdinspiegels, Steigerung der Phagozytose, Mehrausschüttung von Corticosteroiden. Vergleichbare Zubereitungen aus Echinacea sind aus dem Arzneischatz vieler Völker nicht mehr wegzudenken. Sie haben sich seit Jahrhunderten als Adjuvans zur Steigerung der Immunabwehr bewährt. Auf zum Teil historische Literatur zusammenfassende Arbeiten sei in diesem Zusammenhang hingewiesen (1, 35, 36). Auch in zahlreichen Lehrbüchern (zusammenfassende Publikationen neueren Datums) wird auf die entsprechende Wirksamkeit hingewiesen (35, 37, 38).



Die Inhaltsstoffe der aus Echinacea gewonnenen Extrakte und Tinkturen sind außerordentlich heterogen (1, 36). Neuere Untersuchungen, insbesondere der Arbeitsgruppe um Wagner (12, 18, 22, 39), weisen darauf hin, daß höhermolekulare Kohlehydrate-Verbindungen an der immunstimulierenden Wirkung von Echinacea-Zubereitungen beteiligt sind. Da die immunstimulierende Wirkung hochgereinigter Fraktionen dieser Verbindungsklasse jedoch abnimmt und in vivo gänzlich fehlt (40), umgekehrt jedoch die Wirksamkeit der Vollextrakte gut belegt ist, muß davon ausgegangen werden, daß Verbindungen anderer Verbindungsklassen ganz oder teilweise an der Wirkung beteiligt sind.

Wie bei vielen Pflanzen und Drogen ist die Wirksamkeit offensichtlich auf das Zusammenwirken mehrerer bis heute nicht isolierter Inhaltsstoffe zurückzuführen. Oft wirken pflanzliche Arzneimittel nur in ihrer Gesamtheit, während die einzelnen Inhaltsstoffe an Wirksamkeit verlieren.

Ein mit der Komponente Echinacea hergestelltes Arzneimittelcompositum dieser Art stellt das Präparat RELIVORA-Komplex von SANUM-Kehlbeck dar. Dieses Präparat, über das ausführlich bereits in der SANUM-Post Nr. 8 berichtet wurde, hat therapeutisch aufgrund seiner Zusammensetzung ein besonders interessantes Wirkungsspektrum.

Schrifttum

1. Hahn, G. und Mayer, A.: Österr. Apotheker-Zeitung, 38: 1040-1046, 1984
2. Kuhn, F. E. et al.: Arzneimittelforschung 3: 194, 1953
3. May, G. und Willuhn, G.: Arzneimittelforschung 28 (I): 1-7, 1978
4. Koch, F. E. et al.: Arzneimittelforschung 4: 551, 1954
5. Vogel, R. et al.: Arzneimittelforschung 18:426,1968
6. Tünnerhoff, F. K. et al.: Arzneimittelforschung 6: 330, 1956
7. Beuscher, N. et al.: Arzneim.-Forsch./ Drug Res. 27 (II): 1655-1660, 1977
8. Beuscher, N. et al.: Arzneim.-Forsch./ Drug Res. 28 (II): 2242-2246, 1978
9. Beuscher, N.: Arzneim.-Forsch./ Drug Res. 28 (II): 821-825, 1978
10. Beuscher, N.: Arzneim.-Forsch./ Drug Res. 32 (I): 131-138, 1982
11. Orinda, D., Diederich, J. und Wacker, A.: Arzneim.-Forsch./ Drug. Res. 23: 1119-1120,1973
12. Wacker, A. und Hilbig, W.: Planta medica, 33: 89-102, 1978
13. Koch, F. H., Haase, H.: Arzneimittelforschung 2: 464, 1952
14. Büsing, K.: Arzneimittelforschung 2: 467, 1952
15. Wagner, H. et al.: Z. Phytotherapie 8: 180-183,1987
16. Wagner, H. et al.: Z. Phytotherapie 8: 125-126,1987
17. Wagner, H. et al.: Arzneim.-Forsch./ Drug Res. 34 (I): 659-661, 1984
18. Wagner, H. et al.: Arzneim.-Forsch./ Drug Res. 35 (II): 1069-1075, 1985
19. Stimpel, M. et al.: Infect. Immunity 46: 845-849,1985
20. Tympner, K.-D.: Z. angew. Phytotherapie 1981: 181-184
21. Wagner, H. et al.: Planta Medica 1985: 139-144
22. Proksch, A. and Wagner, H.: Phytochemistry 26: 1989-1993, 1987
23. Wagner, H.: Biol. Med., 1984: 3-11
24. Möse, J. R.: Medwelt 34: 1463-1467, 1983
25. Chone, B.: Dt. Med. Wochenschr. 1969: 1406-1410
26. Pohl, P.: Med. Klin. 64: 1546, 1969
27. Lorenz, E. et al.: Z. Kinderheilkunde 113: 171, 1972
28. Djonlagic, H. und Feiereis, H.: Z. Gastroenterologie 13: 19-22, 1975
29. Zimmermann, O.: Hippokrates 40: 233, 1969
30. Baetgen, D.: Therapiewoche 34: 5115-5119, 1984
31. Tympner, K.-D.: Münch. med. Wschr. 120: 1055-1056, 1978
32. Quadripur, S.-A.: Ther. Ggw. 115: 1072, 1976
33. Vorberg, G.: Ärztl. Praxis 36: 97-98, 1984
34. Forth, H. und Beuscher, N.: Z. f. Allgemeinmed. 57: 2272-2275, 1981
35. Becker, H.: DAZ 122: 2320-2323
36. Harnischfeger, G. und Stolze, H.: notabene Medici 10: 484-491, 1980
37. Weiss, R. F.: Lehrbuch der Phytotherapie. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1980: 264-380
38. Schneider, G.: Pharmazeutische Biologie. Bibliographisches Institut Mannheim, Wien, Zürich 1985
39. Wagner, H. und Proksch, A.: Z. Phytotherapie 1981: 1-9
40. Koch, F. E. et al.: Arzneimittelforschung 3: 133, 1953