



Wiener Medizinische Wochenschrift

Sonderdruck

1999; 149:185-189

Aus dem Institut für Pharmazeutische Biologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland, dem Centralhälsan, Falköping, Schweden, der Madaus AG, Forschung und Entwicklung, Bereich Medizin, Köln, Deutschland, und dem Institut für Allgemeine und Experimentelle Pathologie der Universität Innsbruck

Preßsaft aus dem Kraut von *Echinacea purpurea*: ein allopathisches Phytoimmunstimulans

K. Bauer, O. Hoheisel, I. Stuhlfauth und H. Wolf

Herausgegeben von
Blackwell Wissenschafts-Verlag GesmbH.,
unter ständiger Mitwirkung der Institute
und Kliniken der Medizinischen Fakultät
in Graz und der Wissenschaftlichen
Gesellschaft der Ärzte in der Steiermark

Blackwell
Wissenschaft

Aus dem ¹Institut für Pharmazeutische Biologie der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland, dem ²Centralhälsan, Falköping, Schweden, der ³Madaus AG, Forschung und Entwicklung, Bereich Medizin, Köln, Deutschland, und dem ⁴Institut für Allgemeine und Experimentelle Pathologie der Universität Innsbruck

Preßsaft aus dem Kraut von *Echinacea purpurea*: ein allopathisches Phytoimmunstimulans

R. Bauer¹, O. Hoheisel², L. Stuhlfauth³ und H. Wolf⁴

Schlüsselwörter: *Echinacea purpurea* - Echinacin®
Preß-Saft - Phytoimmunstimulans,

Key-words: *Echinacea purpurea* - Echinacin® - pressed juice - herbal immunostimulant.

Zusammenfassung: *Echinacea purpurea* L. Moench (Purpursonnenhut) wurde als Heilpflanze bereits in der indianischen Volksmedizin verwendet. Stabilisierte Preßsäfte oder Trockenpreßsäfte aus dem Kraut des blühenden Purpursonnenhutes werden heute in verschiedenen Darreichungsformen zur unterstützenden Behandlung bei akuten, unkomplizierten Erkältungen der oberen Atemwege eingesetzt. Diese Präparate sind gut verträglich. Überempfindlichkeitsreaktionen können vorkommen; in den meisten Fällen handelt es sich dabei um allergische Hautreaktionen, insbesondere bei Personen mit Korbblütlerallergie. Aufgrund von immunpharmakologischen Untersuchungen wird angenommen, daß *Echinacea-purpurea*-Preßsaftpräparate die Aktivitäten des humoralen und des zellvermittelten unspezifischen Immunsystems stimulieren und auf diese Weise den Krankheitsverlauf von Erkältungen abkürzen und die Krankheitsausprägung mildern. Am Beispiel des Oxidative burst und der Zytokinsekretion aus Makrophagen werden immunstimulierende Wirkungen des Preßsaftes aufgezeigt. Des weiteren zeigen klinische Studien für das Fertigarzneimittel Echinacin®, daß dieses Präparat signifikant und klinisch relevant Schweregrad und Dauer von Erkältungen mildern sowie verkürzen kann.

(Wien. med. Wschr. 1999;149:185-189)

Pressed Juice from the Herb of Purple Coneflower (Herba *Echinaceae purpureae*)

Summary: In Northamerican folk medicine *Echinacea purpurea* L. Moench (purple coneflower) was used as a medicinal plant. Nowadays various formulations containing stabilized or dried pressed juice from *Echinacea purpurea* as an active ingredient are often administered to treat common colds.

These preparations are very well tolerated and safe. Allergic reactions, mainly reversible skin reactions, may occur especially in persons showing hypersensibility after contact with plants from the Compositae family. Pharmacological data let assume purple coneflower pressed juice preparations stimulate the innate immune System and increase the resistance to common colds. In this context the Stimulation of the oxidative burst as well as the modulation on monokine secretion by the

Korrespondenzanschrift: Prof. Dr. R. Bauer, Institut für Pharmazeutische Biologie, Heinrich-Heine-Universität, Universitätsstraße 1, Gebäude 26.34, D-40225 Düsseldorf, Deutschland.

Fax: ++49/211/81-1 1923

E-mail: bauerr@uni-duesseldorf.de

pressed Juice of purple coneflower are reviewed. Also relevant clinical studies are presented concerning the treatment of infections respectively of common cold.

Beschreibung

Die Gattung *Echinacea* gehört zur Familie der Compositae (Asteraceae) und wird dem Tribus Heliantheae zugeordnet. Dieser Tribus ist mit 260 Gattungen und mehr als 3 000 Arten die größte innerhalb der Familie Compositae.

Der Gattungsname leitet sich vom griechischen Substantiv *εχινοξ* = Igel ab, eine Benennung, die sich auf die „stacheligen Spreublätter der blühenden Pflanze bezieht. Die nordamerikanischen Indianerstämme der Great Plains verwendeten Pflanzenbreie von verschiedenen *Echinacea*-Arten zur Behandlung von Insektenstichen, Schlangenbissen, fieberhaften Erkrankungen und zur Unterstützung der Wundheilung. In der indianischen Volksmedizin wurden vor allem die Wurzeln, zum Teil aber auch das frische Kraut der Arten *Echinacea angustifolia*, *Echinacea pallida* und *Echinacea purpurea* verwendet. Diese 3 Arten haben auch heute noch die größte medizinische Bedeutung, wobei von *Echinacea purpurea* L. Moench das Kraut und die Wurzeln, von *Echinacea angustifolia* DC var. *angustifolia* und *Echinacea pallida* Nutt nur die Wurzeln medizinisch verwendet werden. Lediglich im Bereich der Homöopathie werden auch die Ganzpflanzen eingesetzt (7).

Echinacea-purpurea-Preßsaft

Die bekanntesten und meistgenutzten Zubereitungen (Monopräparate) aus der Gruppe der Phytoimmunstimulanzien enthalten als Wirkstoff den Preßsaft aus dem blühenden Kraut von *Echinacea purpurea*. Dieser Preßsaft aus Purpursonnenhutkraut hat als Immunstimulans in der Phytotherapie eine lange Tradition (5, 7).

Bislang lassen sich die biologischen Wirkungen der Preßsaftzubereitungen nicht auf einen einzelnen Inhaltsstoff zurückführen. Ein mögliches aktives Prinzip unter den zahlreichen Inhaltsstoffen fällt in die Gruppe der Polysaccharide. Es sind dies vor allem Heteroside aus der Gruppe der Arabinogalaktane (10, 22). Weitere im Kraut von *Echinacea purpurea* nachgewiesene Inhaltsstoffe mit immunologischer Wirkung sind Alkamide und Cichoriensäure (6).

Als arttypische Inhaltsstoffe im Kraut des Purpursonnenhutes wurden ätherische Öle, Amide von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Alkamide), Polyacetylenverbindungen, Kaffeesäurederivate (unter anderem Cichoriensäure) und Flavonoide beschrieben (5, 7).

Zur Standardisierung von *Echinacea-purpurea*-Preßsaft bieten sich die Polysaccharide und Alkamide (6, 7, 10) sowie als Leitsubstanzen Fructofuranoside, Glycin-Betain und p-Cumarsäure an. Cichoriensäure ist, da sie bei der Preßsaftgewinnung durch eine pflanzeigene Phenoloxidase abgebaut wird, in klassisch hergestellten Preßsäften nicht enthalten (6).



Abb. 1. *Echinacea purpurea*.

Pharmakologie

Die immunstimulierende Wirkung des standardisierten, klassisch hergestellten Preßsaftes aus Purpursonnenhutkraut zeigte sich in einer örtlichen Gewebswirkung (7) (Hemmung der Hyaluronidase, Anregung der Fibroblastenvermehrung), einer indirekten antiviralen Aktivität (23), einer hormonell gesteuerten Erhöhung des Properdin-Titers (11, 21) sowie einer Leukozytenstimulierung (7). Außerdem wurden *in vitro* und *in vivo* ein phagozytosestimulierender Effekt gemessen (7). Die beiden nachfolgend aufgeführten, erst vor kurzem durchgeführten pharmakologischen Untersuchungen belegen unter Benutzung moderner, valider Methoden erneut (8, 26) die stimulierenden Wirkungen des Preßsaftes auf das unspezifische Immunsystem.

Einfluß auf den „Oxidative burst“ humaner Granulozyten

In zur Zeit laufenden pharmakologischen Untersuchungen sollen die immunstimulierenden Wirkungen von Preßsaftzubereitungen aus *Echinacea purpurea* herba an verschiedenen in der Literatur vorgeschlagenen Effektormechanismen für eine verstärkte Immunabwehr (1, 2, 3, 9, 12-16, 18) untersucht werden.

Als ein erster Schritt wurde der potentielle immunstimulierende Effekt von *Echinacea purpurea*-Preßsaft auf den Oxidative burst von humanen, polymorphkernigen Leukozyten (PMN) bestimmt. Unter Oxida-

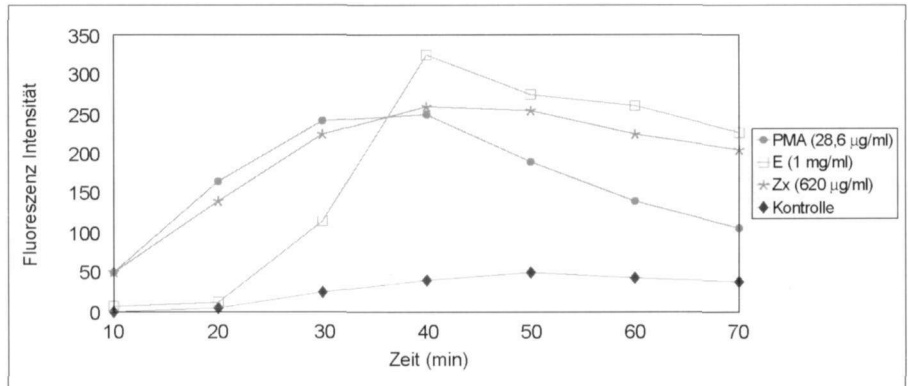


Abb. 2. Stimulation des Oxidative burst in humanen PMN-Zellkulturen durch *Echinacin*[®] (E), Phorbolmyristylazetat (PMA) und Zymosan (Zx) im Vergleich zur Kontrolle (26).

tive burst versteht man die schnelle, kurzfristige Freisetzung von aggressiven Sauerstoffradikalen (O_2) und Sauerstoffperoxiden (H_2O_2) zumeist aus Makrophagen und Granulozyten zur Abwehr von Erregern. Die toxischen Wirkungen dieser auch von den PMN sekretierten Sauerstoffprodukte spielen in der Abwehr bakterieller Infektionen sowohl in bezug auf Zeitdauer der Infektion als auch in bezug auf den Grad der Infektionsausprägung eine wichtige Rolle.

Der Oxidative burst von PMN kann *in vitro* durch verschiedene mikrobielle, partikuläre (Hefezellen, *E. coli*) oder lösliche Produkte (f-MethLeu-Phe, Phorbolster) ausgelöst werden. In Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe von Wolf wurde die Wirkung von *Echinaceae-purpureae*-herba-Preßsaft auf den Oxidative burst von PMN zum einen mit jener von Zymosan (getrocknete Hefezellen [Zx]), zum ändern mit jener von Phorbolmyristylazetat (12-0-tetra-decanonyl-phorbol-13-azetat [PMA]), einem metabolischen Stimulator des Proteinkinase-C-Weges, verglichen (26).

Nach Zugabe von PMA, Zx, *Echinacea*-Preßsaft-Lyophilisat oder *Echinacea*/PMA zu humanen PMN-Zell-

kulturen zeigten Verlaufsmessungen anhand der durch die Freisetzung von Sauerstoffradikalen, H_2O_2 und anderen bewirkten Fluoreszenzintensität eine Stimulation dieser Zellen (Abb. 2). Während unstimulierte PMN (bei gleicher Zellanzahl) lediglich eine Hintergrund-Fluoreszenz in dem angewendeten Testsystem emittierten, lagen die emittierten Fluoreszenzintensitäten der 3 zugesetzten Stimulatoren PMA, Zx und *Echinacea-purpurea*-Preßsaft in ähnlichen Größenordnungen. Dabei fiel auf, daß das Fluoreszenz-Maximum von mit *Echinacea*-Preßsaft stimulierten Zellen einerseits deutlich höher als jenes der beiden anderen Substanzen ausfiel und etwa 5 bis 10min später auftrat. Diese Verzögerungen gegenüber PMA lassen weniger auf einen unterschiedlichen Mechanismus bei der Stimulation schließen, als auf das zeitlich gesehen geringere Diffusionsvermögen von *Echinacea*-Preßsaft zur und in die Zelle - ein Gesichtspunkt, welcher für die Wirksamkeit von höhermolekularen Bestandteilen als Wirkprinzip spricht.

Oberhalb einer Konzentration von > 100 ng/ml *Echinacea-purpurea*-Preßsaft im Testansatz verlief die

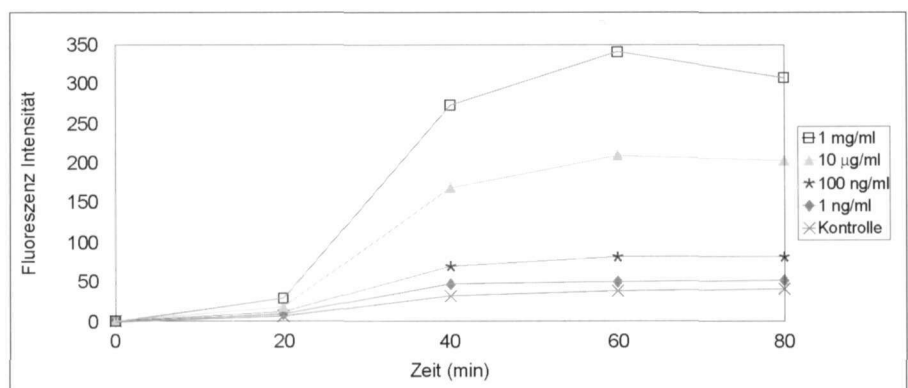


Abb. 3. Zeitverlauf der dosisabhängigen Steigerung des Oxidative burst in humanen PMN durch *Echinacin*[®] (26).

stimulierende Wirkung auf den Oxidative burst humaner PMN in linearer Abhängigkeit. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung im In-vitro-Test verlief zeitabhängig. Nach etwa 60 min erreichte die Dosis-Wirkungskurve ihr Maximum (Abb. 3) und bei etwa 2 mg/ml Echinacea-purpurea-Preßsaft bildete sich ein Plateau aus. Die im Testansatz eingesetzte Menge von 1 mg/ml war daher geeignet, den stimulierenden Effekt von Echinacea-Preßsaft mit jenem von PMA (28,6 µg/ml) - einem häufig in In-vitro-Tests verwendeten Immunstimulans (26) - zu vergleichen.

Die in der Arbeitsgruppe von Wolf gemessenen Wirkungen von PMA und Echinacea-purpurea-Preßsaft auf die Burst-Aktivität von humanen PMN zeigten, daß der Preßsaft bei einer Meßzeit von 40 min im Maximum der jeweiligen Fluoreszenzemissionskurven einen stärkeren Effekt ausübte als PMA allein (Abb. 4) (26). Aufgrund von Endotoxinbestimmungen konnte eine Kontamination des Echinacea-purpurea-Preßsaftes mit Lipopolysacchariden ausgeschlossen werden (26).

Von 3 verschiedenen Altersgruppen von Probanden (Kinder bis 10 Jahre, Erwachsene 11 bis 60 Jahre und alte Menschen >60 Jahre) wurden die Oxidative-burst-Befunde der entsprechenden humanen PMN untersucht. Die errechneten Standardabweichungen der Resultate zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen. Dies bedeutet, daß Echinacea-Preßsaft, ebenso wie PMA, die PMN von jungen und erwachsenen Probanden in gleichem Ausmaß stimulieren kann wie jene von alten Menschen. Um statistischen Anforderungen zu entsprechen, bedürfen diese ersten Ergebnisse allerdings noch der Bestätigung durch zahlreichere Probandenbefunde.

Präliminäre Untersuchungen mit dem Fertigarzneimittel Echinacin® ergaben die gleichen Effekte auf humane Granulozyten wie jene, die mit Echinacea-purpurea-Preßsaft-Lyophilisat erhalten worden waren. Das im Fertigarzneimittel enthaltene Ethanol hatte in den verwendeten Konzentrationen keinen Einfluß auf das Testsystem.

Einfluß auf die Interleukinsekretion

In einer humanpharmakologischen Probanden-Studie (placebokontrolliert, doppelblind, 3armig) mit 42 Triathleten konnte nach einer 4wöchigen oralen Applikation von 8 ml Fertigarzneimittel Echinacin® pro Tag gezeigt werden, daß Echinacin® signifikant das unspezifische Immunsystem unterstützt (8). Vor dem Wettkampf war die Anzahl immunkompetenter Zellen in der Echinacin®-Gruppe größer als in den Kontrollgruppen. Nach dem Wettkampf, der eine kurzfristige Immunsuppression bewirkt, wurde im Blut wie im Harn der Echinacin®-Gruppe ein signifikant erhöhter Gehalt an Zytokin IL-6 gemessen (Abb. 5), der Gehalt an löslichem Zytokinrezeptor IL-2R war dagegen signifikant vermindert. Die systemisch erhöhte Freisetzung von IL-6 gilt als Hinweis für eine stimulierte Zytokinfreisetzung aus Makrophagen (4). Der unter Echinacin® verminderte Gehalt an löslichem IL-2R deutet auf eine Rolle des von den Monozyten/Makrophagen stammenden löslichen IL-2R für die T-Zellregulation hin (20). Erkältungen wurden im Behandlungs- und Beobachtungszeitraum von über 2 Monaten nur in den beiden Kontroll-Gruppen dokumentiert.

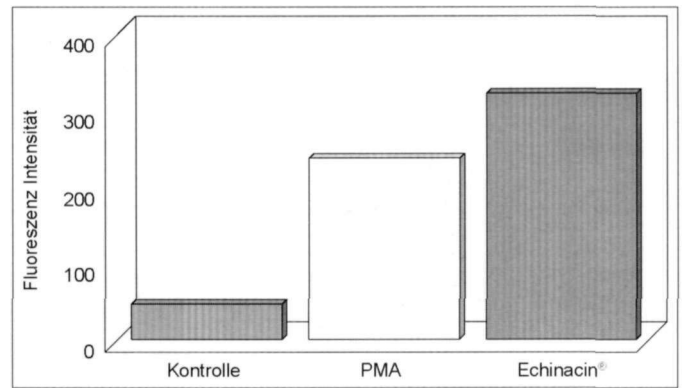


Abb. 4. Nach einer Inkubationszeit von 40 min bewirkt die zusätzliche Gabe von Echinacin® (1 mg/ml) im Vergleich zu PMA allein (28,6 mg/ml) in humanen PMN-Zellkulturen eine stärkere Stimulation des Oxidative burst (26).

Klinik

Allopathische pflanzliche Arzneimittel haben zumeist ihren Platz in der präventiven und ambulanten Medizin. So sind z. B. Vorbeugung und Behandlung von Erkältungskrankheiten typische Anwendungsgebiete für Phytoimmunstimulanzien. Für die standardisierte Zubereitungsform Preßsaft aus Purpursonnenhutkraut gibt es seit einigen Jahren kontrollierte, aussagefähige klinische Studien, welche die Wirksamkeit bei unterschiedlichen Infektionserkrankungen aufzeigen.

Kontrollierte klinische Studien

Erkältungskrankheiten: a) In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie (22) wurde der Einfluß von täglich 2x4 ml Echinacea-purpurea-Preßsaft auf Verlauf und Schweregrad von rezidivierenden Atemwegsinfektionen über einen Behandlungszeitraum von 8 Wochen bei 108 Patienten mit erhöhter Infektanfälligkeit untersucht. Die prophylaktische Gabe während der Intervallphase zwischen den Infekten führte, obwohl keine Signifikanz erreicht wurde, zu einem auffallenden Rückgang der Häufigkeit von Infektionen. Dies zeigte sich sowohl in einer Zunahme der Patienten, die infektfrei blieben (Verum 35,2%, Placebo 25,9%), als auch in einer deutlichen Verlängerung der mittleren Zeit bis zum Auftreten eines ersten Infektes (Verum 40 Tage, Placebo 25 Tage). Unter Verum aufgetretene Infekte waren in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nur leichter Art, Fälle, die das Vollbild einer Erkältung mit stark ausgeprägten

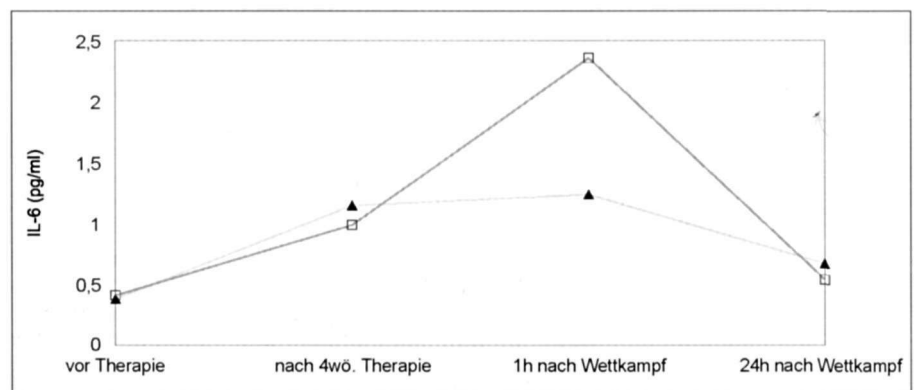


Abb. 5. Urin IL-6-Werte nach Echinacin® - bzw. Placebobehandlung zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach dem Wettkampf (Ganzkörperbelastung/Immunsuppression) (8).

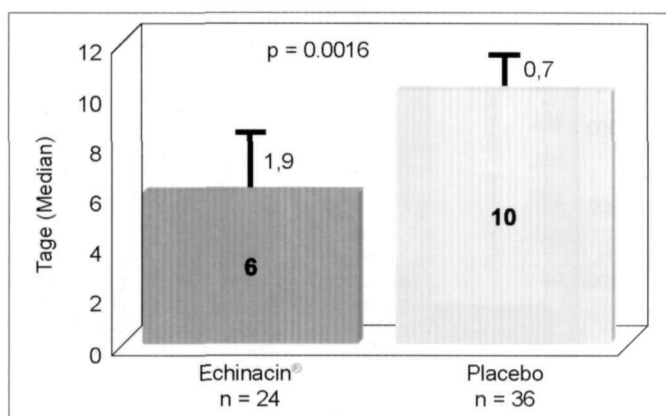


Abb. 6. Dauer der Behandlung einer akuten Erkältung (19).

Symptomen zeigten, fanden sich nur in der Placebogruppe.

b) In einer neueren, GCP-konformen, doppelblinden und placebokontrollierten klinischen Studie wurden 120 Patienten mit Initialsymptomen einer beginnenden unkomplizierten Erkältung mit Echinacin® oder Placebo (60 Patienten pro Gruppe) 10 Tage lang bzw. bis zum Abklingen der Symptome behandelt. Hauptprüfziel war, herauszufinden, ob Echinacin® die Symptome mildern und die Krankheitsdauer verkürzen kann. In der überwiegenden Zahl der Fälle wurde die Behandlung mit Echinacin® innerhalb von 2 Tagen nach Auftreten der Initialsymptome begonnen. Die Anzahl der Patienten, die unter der Echinacin®-Behandlung (24 von 60) ein Krankheitsvollbild (5 Symptome von neun möglichen) entwickelten, war verglichen mit der der Placebogruppe (36 von 60) signifikant niedriger ($p=0,044$). Auch war die Zeitdauer in der Subgruppe der Patienten mit voll ausgeprägter Erkältung bis zur Beendigung der Medikamenteneinnahme (Genesung) in der Echinacin®-Gruppe signifikant kürzer als in der mit Placebo behandelten Gruppe (Mediän: 6 vs. 10 Tage) (Abb. 6). Nebenwirkungen wurden nicht berichtet (19).

Diese Studie bestätigt die häufig gemachte Erfahrung, daß Echinacea-Preßsaftpräparate möglichst zu Beginn einer Atemwegsinfektion eingenommen werden sollten (25).

Rezidivprophylaxe (Candidiasis): In einer von Coeugnet und Kühnast (17) durchgeführten, kontrollierten Studie wurde der Einfluß einer adjuvanten Immuntherapie mit dem Fertigarzneimittel Echinacin® auf die Rezidivhäufigkeit vaginaler Candidamykosen untersucht.

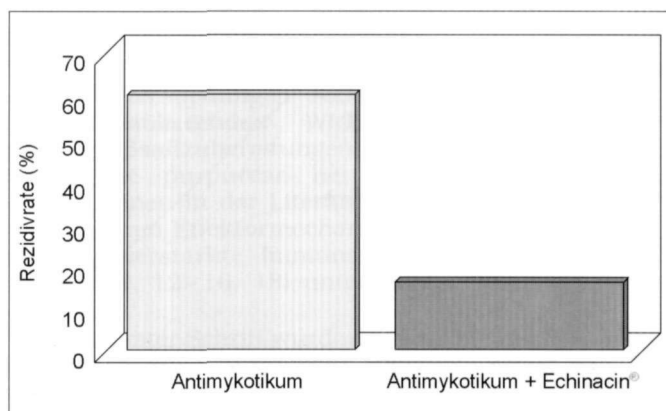


Abb. 7. Rezidivhäufigkeit bei Patientinnen mit rezidivierender Candidiasis 6 Monate nach Abschluß der Therapie (17).

Einschlußkriterium zur Aufnahme der 203 Patientinnen in die Studie war ein mindestens dreimaliges Auftreten der Candidiasis nach Verwendung von mindestens 2 verschiedenen Antimykotika sowie Wiederauftreten innerhalb von 4 Wochen nach Absetzen der lokalen Therapie. Die Dauer der Antimykotika-/Echinacin®-Therapie betrug 10 Wochen. Bei der Kontrollgruppe wurde die Candidiasis nur lokal mit Econazolnitrat behandelt; die Referenzgruppen erhielten zusätzlich Echinacin® (per os oder parenteral). Nach Abschluß der Behandlung kam es innerhalb von 6 Monaten in der Kontrollgruppe zu Rezidivraten von 60,5%. In den Echinacin®-Gruppen waren die Rezidivraten dagegen signifikant auf etwa 15% gesenkt (Abb. 7). Die Rezidive wurden innerhalb von 6 Monaten nach Abschluß der Therapie registriert.

Untersuchungen zur zellvermittelten Immunreaktion wurden mit Hilfe des Multitestsystems Merieux vor Therapiebeginn sowie 2 und 10 Wochen danach zur Sicherung und Quantifizierung des durch Echinacin® bewirkten therapeutischen Effektes durchgeführt. Innerhalb des 10wöchigen Untersuchungszeitraumes stiegen die Scorewerte des Multitest Mériex unabhängig von den verwendeten Echinacin®-Darreichungsformen statistisch signifikant an. Die Verbesserung der zellvermittelten Immunität ging mit einer deutlichen Reduktion der Rezidivhäufigkeit einher.

Gegenanzeigen und mögliche Risiken

Bei Neigungen zu Allergien (z. B. bei erhöhtem Immunglobulin-E-Titer) sollten Patienten vor Einnahme von Echinacea-Präparaten den Rat ihres Hausarztes suchen. In Einzelfällen können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. In den meisten Fällen handelte es sich um allergische Hautreaktionen wie Brennen, Juckreiz, Rötungen und Schwellungen, insbesondere bei Personen mit Korbblütlerallergie. Toxische Reaktionen wurden bisher nicht beobachtet; auch Wechselwirkungen mit anderen Präparaten sind nicht bekannt geworden. Das Nebenwirkungsrisiko von oral anzuwendenden Echinacea-Preßsaftpräparaten ist bei bestimmungsgemäßem Gebrauch als fehlend oder gering zu bezeichnen. Die Zahl der Verdachtsfälle - von 1 Meldung auf 4 bis 11 Millionen Anwendungen - bescheinigt Echinacin® eine ausgesprochen gute Verträglichkeit als Arzneimittel.

Aus grundsätzlichen theoretischen Erwägungen sollten Echinacea-Präparate nicht bei progredienten Systemerkrankungen wie Tuberkulose, Leukosen, Kollagenosen, multipler Sklerose, AIDS-Erkrankung, HIV-Infektion und anderen Autoimmunerkrankungen angewendet werden.

Therapeutisches Fazit

Bei Patienten mit rezidivierenden Atemwegsinfekten ist im akuten Fall eine möglichst früh einsetzende Behandlung mit Echinacea-purpurea-Preßsaft therapeutisch sinnvoll (19).

Falls nichtmedikamentöse Methoden wie moderater Sport, vitaminreiche Kost nicht ansprechen, sind Echinacea-purpurea-Preßsaft-Präparate geeignet, akute, unkomplizierte Atemwegsinfektionen von Patienten mit instabiler Immunabwehr abzukürzen und zu mildern.

Patienten gelten als abwehrgeschwächt, wenn sie seit Jahren mehr als 3 solcher Infektionen pro Winterhalbjahr erleiden müssen. Echinacea-purpurea-Preßsaft-Präparate unterstützen und stimulieren die unspezifische Immunabwehr, d. h. vor allem Makrophagenaktivität (8, 26) und Komplementsystem (11, 21) dieser Patienten. Wenn temporäre Schwächen des Immunsystems (aufgrund von Behandlungen mit Kortikoiden, von Streß, intensiver Ultraviolettexposition, Alkoholis-

mus, mangelndem Schlaf, schweren Traumen, Operationen, wiederholten Narkosen, Ganzkörperbelastungen, wie sie im Leistungssport üblich sind) zur Steigerung der Infektionsraten beitragen, kann ebenfalls mit Echinacea-purpurea-Preßsaft die Immunabwehr unterstützt werden. Bei immunsupprimierenden Antibiotika- und Antimykotikatherapien sollte bedacht werden, daß Phytoimmunstimulanzien wie das Fertigarzneimittel Echinacin® die Rezidivraten beträchtlich senken können (17).

Literatur

- (1) Ausobsky JR, Cheadle WG, Brosky BG, Polk HCJ: Muramyl dipeptide increases tolerance to shock and bacterial challenge in mice. *Br JSurg* 1984;71:151-153.
- (2) Bass DA, Gerard C, Olbrantz J, Wilson P, McCall CE, PcPhail LC: Priming of the respiratory burst of neutrophils by diacylglycerol: independence from activation or translocation of protein kinase C. *JBiolChem* 1987;262:6643-6649.
- (3) Bass DA, Parce R, Dechatelet LR, Szejda P, Seeds MC, Thomas M: Flow cytometric studies of oxidative product formation by neutrophils: a graded response to membrane stimulation. *J Immunol* 1983;130:1910-1917.
- (4) Barton BE: The biological effects of interleukin 6. *Med Res Rev* 1996;16:87-109.
- (5) Bauer R: Echinacea: eine Arzneidroge auf dem Weg zum rationalen Phytotherapeutikum. *Dtsch Apoth Z* 1994; 134:18-27.
- (6) Bauer R: Standardisierung von Echinacea purpurea Preßsaft auf Cichoriensäure und Alkamide. *Z Phytother* 1997;18:270-276.
- (7) Bauer R, Wagner H: Echinacea, Handbuch für Ärzte, Apotheker und andere Naturwissenschaftler. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1990.
- (8) Berg A, Northoff H, König D, Weinstock C, Grathwohl D, Parnham MJ, Stuhlfauth I, Keul J: Pretreatment with Echinacea purpurea modulates the effects of exhaustive exercise on immunological variables in triathletes. *J Clin Res* 1998; 1:367-380.
- (9) Berkow RL, Wang D, Larrick JW, Dodson RW, Howard TH: Enhancement of neutrophil Superoxide production by preincubation with recombinant human tumor necrosis factor. *J Immunol* 1987; 139:3883-3791.
- (10) Blascheck W, Döll M, Franz G: Echinacea-Polysaccharide: Analytische Untersuchungen am Preßsaft von Echinacea purpurea und am Fertigarzneimittel Echinacin* von Madaus. *Z Phytother* 1968;19:255-262.
- (11) Boll I: Granulozytopenese: Morphologie, Physiologie, Kinetik und Funktion. In Schwiegk (ed): *Handbuch der Inneren Medizin*. Bd 2, Teil 3. Heidelberg-Berlin, Springer, 1976.
- (12) Burr DH, Caldwell MB, Bourgeois AL, Morgan HR, Wistar RJ, Walker RI: Mucosal and systemic immunity to *Campylobacter jejuni* in rabbits after gastric inoculation. *Infect Immun* 1988;56:99-105.
- (13) Challacombe SH, Tomasi TB jr: Systemic tolerance and secretory immunity after oral immunization. *J Exp Med* 1980;152: 1459-1472.
- (14) Chedid L, Parant F, Parant P, Lefrancier J, Choay M, Lederer E: Enhancement of nonspecific immunity to *Klebsiella pneumoniae* infection by a synthetic immunoadjuvant (N-acetylmuramyl-1-alanyl-D-isoglutamine) and several analogues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977;74:2089-2093.
- (15) Clancy RL, Cripps AW, Husband AJ, Buckley D: Specific immune response in the respiratory tract after administration of an oral polyvalent bacterial vaccine. *Infect Immun* 1983;39:491-496.
- (16) Clancy RL, Cripps AW, Muree-Allen K, Yeung S, Engel, M: Oral immunization with killed *Haemophilus influenzae* for protein against acute bronchitis in chronic obstructive lung disease. *Lancet* 1985;II: 1395-1397.
- (17) Coeugnet EG, Kühnast R: Rezidivierende Candidiasis. *Therapiewoche* 1986;36:3352-3358.
- (18) Dewald B, Baggiolini M: Activation of NADPH oxidase in human neutrophils Synergism between fMLP and the neutrophil products PAFand LTB4. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;128:297-304.
- (19) Hoheisel O, Sandberg M, Bertram S, Bulitta M, Schäfer M: Echinagard treatment shortens the course of the common cold: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Clin Res* 1997;9:261-268.
- (20) Kniep EM, Strelow I, Lohmann-Matthes M-L: The monocyte interleukin-2 receptor light chain: production of cell-associated and soluble interleukin-2 receptor by monocytes. *Immunology* 1992;75: 209-304.
- (21) Reissmann G: Unspezifische Reizkörpertherapie und Properdinsystem. *Folia haematol* 1966;85:125-131.
- (22) Schöneberger D: Einfluß der immunstimulierenden Wirkung von Preßsaft aus *Herba Echinaceae purpureae* auf Verlauf und Schweregrad von Erkältungskrankheiten. *Forum Immunologie* 1992;8:1-12.
- (23) Wacker A, Hilbig W: Virushemmung mit Echinacea purpurea. *Plantamedica* 1978;33:89-102.
- (24) Wagner H, Proksch A, Riess-Maurer I, Vollmar A, Odenthal S, Stuppner H, Jurcic K, Le Turdu M: Immunstimulierend wirkende Polysaccharide (Heteroglykane) aus höheren Pflanzen. *Arzneim-Forsch* 1985;35:1069-1075.
- (25) Wagner H: Pflanzliche Immunstimulantien Zur Prophylaxe und Therapie von Erkältungskrankheiten. *Z Phytother* 1996;17:79-95.
- (26) Wolf H: In vitro Stimulation des oxidative burst von humanen PMN durch Echinacea purpurea Preßsaft (in Vorbereitung).