Julia Nafzger, Tobias Wermelinger,
Herbert Heller, Dr. Lydia Reutter, Prof. Dr. Martin Sievers*

Antibakterielle Wirkung von *Artemisia annua*

Studie

© ZHAW

*Prof. Dr. Martin Sievers, ZHAW,
Mikrobiologie und Molekularbiologie

Einsiedlerstr. 31, 8820 Wädenswil, Schweiz
E-Mail: martin.sievers@zhaw.ch

Zusammenfassung
Artemisia annua Pulver der Firma Amarys wurde auf inhibitorische Eigenschaften gegen *Escherichia coli* und *Borrelia burgdorferi* untersucht. Eine schonende Aufarbeitungsmethode wurde entwickelt, um Wirkstoffe aus dem Pflanzenpräparat gewinnen zu können. Die durchgeführte Extraktion mit Ethylacetat ergab eine Fraktion aus dem *Artemisia annua* Pulver, die F11-17 genannt wurde. Diese Fraktion enthält vier natürliche Wirkstoffe, die vom Molekulargewicht größer als Artemisinin sind und in der Gesamtheit den Referenzstamm *Escherichia coli* ATCC 25922 und *Borrelia burgdorferi* B31 hemmen. Das Antibiotikum Minocyclin, welches eine sehr gute Wirkung gegen Borrelien zeigt, und Artemisinin wurden als Kontrollsubstanzen verwendet.

Einleitung
Es besteht ein enormes Potential im Erkunden von natürlichen Substanzen aus Pflanzen mit vielversprechenden Ergebnissen, um pathogene Bakterien abzutöten. Wirkstoffe aus natürlichen Quellen wie Pflanzen, Kräutern, Gewürzen, Früchten und ätherischen Ölen haben sich als wirksam gegen eine Vielzahl von Bakterienarten erwiesen (Goc und Rath, 2016). Dabei weisen verschiedene pflanzliche Sekundärmetaboliten wie Flavonoide, Terpene, Phenolsäuren, Alkaloide, Carotinoide, Gerbstoffe, Cumarine sowie einige Primärmetaboliten wie Peptide, Aminosäuren und auch einige organische Säuren eine antimikrobielle Aktivität auf.

Insbesondere Flavonoide und Polyphenole sind für ihre antimikrobielle und antioxidative Wirkung bekannt (Golbarg und Mehdipour Moghaddam, 2021). Baicalein als Beispiel ist ein bioaktives Flavon aus der medizinischen Heilpflanze Baikal-Helmkraut *(Scutellaria baicalensis)*, das eine antibakterielle Wirkung gegen die spirochätale, zystische und biofilmbildende Form von Borrelien (*Borrelia burgdorferi* und *Borrelia garinii*) aufweist (Goc et al. 2015). Isoforskolin (Coleonol B) aus der indischen Buntnessel (*Coleus forskohlii*) besitzt entzündungshemmende Wirkungen und reduziert die Sekretion des pro-inflammatorischen Cytokins TNF-α von Makrophagen, die mit dem Membranprotein A (BmpA) von *Borrelia burgdorferi* stimuliert wurden (Peng et al. 2020).

Feng et al. (2020b) testete Extrakte verschiedener medizinisch relevanter Pflanzenarten gegen Borrelien. Dabei erwies sich *Cryptolepis sanguinolenta* (eine Pflanzenart aus der Familie der Hundsgiftgewächse) als eine effektive Pflanze bezüglich ihrer starken Aktivität gegen wachsende *B. burgdorferi* und nicht wachsende, stationäre Zellen von *B. burgdorferi*. Eine Menge von 1% des Extraktes von *Cryptolepis sanguinolenta* konnte die stationären Zellen von *B. burgdorferi* vollständig abtöten.

Wirksame und sicherere natürliche Wirkstoffe können effektiv als Zusatzbehandlung zur Antibiotika-Therapie eingesetzt werden. In einer publizierten Studie wurden Amoxicillin-induzierte zystische Formen von *B. burgdorferi* mit einer Kombination von Doxycyclin, Artemisinin und Daptomycin behandelt, wobei die zystischen Formen von Borrelien mengenmäßig mehr abgetötet wurden als eine Inkubation nur mit Doxycyclin als alleiniger Wirkstoff (Feng et al. 2016).

Artemisia annua ist eine aromatische Kräuterpflanze, die durch das Malariamittel Artemisinin bekannt geworden ist. *Artemisia annua* wirkt gegen eine Vielzahl an unterschiedlichen Krankheiten, wie bakterielle, parasitäre und virale Infekte, Entzündungen und besitzt im Zellkulturmodell antitumorale Eigenschaften (Feng et al. 2020a).

Material und Methoden
Der Material- und Methodenteil beschreibt die Extraktion des *Artemisia annua* Pulvers zur Gewinnung der antibakteriellen Wirkstoffe und die Vorgehensweise der Inhibierung von *Escherichia coli* und *Borrelia burgdorferi* mit den gewonnenen Wirkstoffen. Das von der Firma Amarys erhaltene *Artemisia annua* Pulver wurde mit Ethylacetat als Lösungsmittel versetzt. Verschiedene Substanzen der Pflanze befinden sich dann in der Ethylacetatlösung. Um nun von dem Gemisch einzelne Wirkstoffe zu erhalten, müssen diese chromatographisch aufgetrennt werden. Man erhält dann verschiedene Fraktionen mit unterschiedlichen Substanzen. Diese einzel-

nen Fraktionen müssen dann auf ihre antibakterielle Wirkung getestet werden.

Extraktion mit Ethylacetat

Die Extraktion wurde mit dem *Artemisia annua* Pulver von Blättern aus biologischem und ökologischem Anbau (Amarys GmbH, D-89081 Ulm, Lot: 20028) durchgeführt.

Für die Herstellung des Ethylacetat-Extrakt wurde 41.29 g *A. annua* Blätter-Pulver auf der Präzisionswaage abgewogen und mit 100 ml 99.7% Ethylacetat versetzt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 30 min unter leichtem Rühren gelöst und über eine Büchner Nutsche bei Raumtemperatur mit Vakuum filtriert. Das Filtrat wurde in einem Rundkolben aufgefangen. Das Ethylacetat-Extrakt-Gemisch wurde am Rotationsverdampfer im Wasserbad schonend bei 35°C einrotiert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Die Ausbeute betrug 3 g als Rohextrakt. Danach erfolgte die Auftrennung mittels Normalphasenchromatographie mit dem apolaren Lösungsmittel Cyclohexan und einem Gradienten von 0 auf 100% polarem Ethylacetat zum Erhalt einzelner Fraktionen. Nach der Normalphasenchromatographie wurden verschiedene Fraktionen erhalten und deren Ausbeute bestimmt.

MALDI-TOF-MS

Mittels MALDI-TOF-MS werden Spektren von einer Probe erhalten, wobei einzelne Wirksubstanzen vom Molekulargewicht genau bestimmt werden können. Die Messung wurde im Gerät autoflex speed, Bruker Daltonics, durchgeführt. Die zu messende Probe der erhaltenen Ethylacetat-Fraktion nach der Normalphasenchromatographie wurde in Methanol gelöst und mit einer Matrixlösung (2,5-Dihydroxybenzoesäure) versetzt. Von der Lösung werden sehr wenig Volumen auf einen MALDI-Probenträger aufgetragen und getrocknet. Für die Bestrahlung der Probe im Massenspektrometer wurde ein Nd:YAG Laser mit einer Wellenlänge von 355 nm verwendet. Durch den Laser werden die in der Probe enthaltenen Moleküle ionisiert und bezüglich ihres Masse-zu-Ladungsverhältnisses (m/z) getrennt und in Form eines Spektrums dargestellt.

Agardiffusionstest

Der Agardiffusionstest ist eine mikrobiologische Methode, die die Wirksamkeit von Testsubstanzen gegen Bakterien optisch in Form eines Hemmhofes anzeigt. In einem geeigneten festen Agarmedium, das sich in einer Petrischale befindet, werden steril Löcher (circa 8 mm Durchmesser) gestanzt, die mit der zu testenden antibakteriellen Substanz gefüllt werden. Die Agarplatte mit den in die Aussparungen gefüllten Testsubstanzen wird dann mit nicht zu heißem Softagar, der die zu inhibierende Bakterienkultur enthält, übergossen. Müller-Hinton Medium wurde für den Agardiffusionstest verwendet. Als Testsubstanzen wurden die erhaltenen gelösten Ethylacetat-Fraktionen von *Artemisia annua* nach der Normalphasenchromatographie in einer Konzentration von 100 mg/ml eingesetzt. Als Kontrollsubstanzen dienten 0.1 mg/ml Minocyclin und 2 mg/ml Artemisinin (Sigma Aldrich). Das auf Inhibierung getestete Bakterium war der Referenzstamm *Escherichia coli* ATCC 25922, der für Antibiotikaempfindlichkeitstest eingesetzt wird. Der *E. coli* Stamm wurde mit Müller-Hinton-Softagar gemischt und vorsichtig über die Agarplatte, die die Testsubstanzen in den Aussparungen enthält, gegossen. Die Inkubation erfolgte bei 37°C für 24 Stunden.

Borrelien-Färbung mit SYBR Green I und Propidiumiodid

Die Färbung von Bakterien mittels der Farbstoffe SYBR Green I und Propidiumiodid wird zur Bestimmung des Anteils der lebenden und toten Zellen durchgeführt. SYBR Green I ist ein permeabler Farbstoff, der an die DNA bindet und alle Zellen grün färbt. Propidiumiodid färbt nur tote Zellen aufgrund der Durchlässigkeit der Cytoplasmamembran rot. Die Auswertung erfolgt mit einem Fluoreszenzmikroskop. Die Kultivierung von *Borrelia burgdorferi* erfolgte bei 33°C unter mikroaerophilen Bedingungen in einem vollständigen BSK-H Medium.

Kultivierte *Borrelia burgdorferi* Zellen wurden mit der Ethylacetat-Fraktion von *Artemisia annua* (Fraktionen 11-17) mit einer Konzentration von 5 mg/ml inkubiert. Als Kontrollen wurden Artemisinin und Minocyclin verwendet. Nach der Inkubation der Borrelien mit den Testsubstanzen für 24 Stunden erfolgte die Zugabe der beiden Farbstoffe und die anschließende Fluoreszenzmikroskopie.

Resultate:

In den durchgeführten Experimenten wurde das Potential von Artemisia annua mit Wirkung gegen *Escherichia coli* und Borrelien untersucht. Dabei wurden neue Wirkstoffe entdeckt, die nicht Artemisinin sind. Ethylacetat als Extraktionsmittel konnte aktive Wirkstoffe aus dem *Artemisia annua* Pulver herauslösen. Es hat sich gezeigt, dass die Extraktionsmethode zur Isolierung von Wirkstoffen aus der Pflanze schonend ohne hohe Temperatureinwirkung durchgeführt werden muss. Das Ethylacetat als Lösungsmittel konnte im Rotationsverdampfer unter Vakuum bei 35°C für die anschließenden Experimente entfernt werden. Das Gemisch an gewonnenen Substanzen aus *Artemisia annua* durch die Extraktion mit Ethylacetat muss dann chromatographisch aufgetrennt werden, um einzelne Fraktionen zu erhalten. Diese einzelnen Fraktionen enthalten dann nur noch wenige Substanzen von der Pflanze und jede Fraktion muss auf antibakterielle Eigenschaften getestet werden. Dies wurde gegen *E. coli* mittels Agardiffusionstest durchgeführt und gegen *Borrelia burgdorferi* mikroskopisch

mit Farbstoffen zur Erkennung lebender und abgetöteter Zellen (Live/Dead Cell Imaging). Der Referenzstamm *E. coli* ATCC 25922 wurde aufgrund seines schnellen Wachstums und leichter Kultivierung als Testbakterium für den Inhibierungs-Assay verwendet.

Herstellung der Fraktionen

Das Gesamtextrakt von *Artemisia annua* wurde mittels Normalphasenchromatographie in verschiedene Fraktionen aufgetrennt. Die unterschiedlichen Fraktionen wurden erhalten, da die einzelnen Substanzen UV-sichtbares Licht absorbieren und von einem UV-Detektor erkannt wurden. Apolare Substanzen eluieren zuerst und polare Stoffe mit zunehmender Konzentration des eingesetzten Eluationsmittels (Ethylacetat) später. Die erhaltene Fraktion F11-17 ist die einzige Fraktion, die antibakterielle Wirkung besitzt. Die Ausbeute der in der Fraktion F11-17 enthaltenen Substanzen lag im Bereich von 322 mg. Diese Fraktion zeigte mit einer Konzentration von 100 mg/ml im Agardiffusionstest einen deutlichen Hemmhof gegen *Escherichia coli* Stamm ATCC 25922 (Abbildung 1). Dieser ist durch eine aufgehellte Zone um die Aussparung im Agar, die mit der Ethylacetat-Fraktion F11-17 vom *Artemisia annua* Pulver gefüllt war, sichtbar. Die in der Fraktion enthaltenen Wirkstoffe diffundieren in den Agar und unterdrücken das Wachstum von dem *E. coli* Stamm ATCC 25922. Es wurden noch zwei zusätzliche Fraktionen vom Ethylacetat-Extrakt erhalten, die aber im Agardiffusionstest keine Hemmung zeigten. Der trübe *E. coli* haltige bakterielle Rasen grenzt direkt an die Fraktion an und es entstand kein Hemmhof.

Minocyclin und Artemisinin zeigten als Kontrollen eine Hemmung gegen *E. coli*-ATCC 25922, wobei Artemisinin bei höheren Konzentrationen um 2 mg/ml einen Hemmhof im *E. coli* Rasen erzeugt. Minocyclin erzeugte bei einer tiefen Konzentration von 0.1 mg/ml (entspricht 0.1 Mikrogramm/Mikroliter) einen deutlichen und etwas größeren Hemmhof (Abbildung 2). Das Antibiotikum Minocyclin und der Wirkstoff Artemisinin (von Sigma Aldrich) liegen in reiner Form vor und wirken daher bei deutlich tieferen Konzentrationen als die gewonnene Fraktion F11-17 aus dem *Artemisia annua* Pulver, das mit 100 mg/ml eingesetzt wurde.

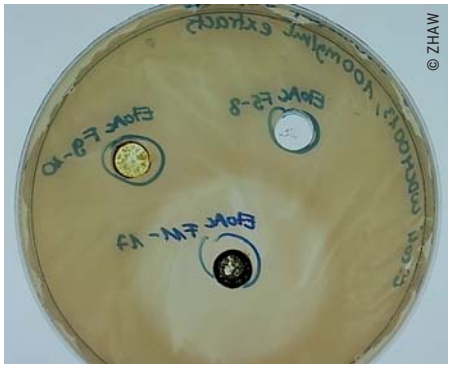

Abbildung 1: Die Ethylacetat (abgekürzt EtoAC) Fraktion F11-F17 mit einer Konzentration von 100 mg/ml zeigt einen klaren Hemmhof im E.coli ATCC 25922 Rasen nach einer Inkubation von 24 h (Abbildung 1, unten). Die beiden Ethylacetat-Fraktionen F9-F10 und F5-8 zeigten keine Wirkung gegen E. coli (Abbildung 1, oben rechts und oben links).

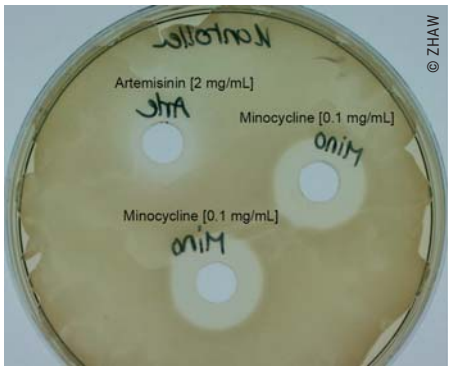

Abbildung 2: Wirkung von Artemisinin in einer Konzentration von 2 mg/ml (oben links) und Minocyclin in einer Konzentration von 0.1 mg/ml (oben rechts und unten) erzeugen einen Hemmhof im Rasen von E. coli ATCC 25922

Bestimmung der Molekulargewichte der aktiven Wirkstoffe in der Ethylacetat-Fraktion F11-17

Die Analyse der erhaltenen Fraktion F11-17 mittels MALDI-TOF MS ergab im Spektrum vier Peaks, die eine Massenskala von: 871.6 m/z, 887.6 m/z, 903.6 m/z und 919.6 m/z aufweisen (Abbildung 3). Dabei entspricht 871.6 m/z einer Molekularmasse von 870.6 g/mol, 887.6 m/z einer Molekularmasse von 886.6 g/mol, 903.6 m/z einer Molekularmasse von 902.6 g/mol und 919.6 m/z einer Molekularmasse von 918.6. In den Maldi-Spektren wurde die protonierte Substanz gemessen. Die erhaltenen Molekularmassen unterscheiden sich um den Wert von 16, welches eventuell eine Substanz mit einer zusätzlichen OH-Gruppe sein kann. Die Peaks der Fraktion 11-17 zeigten einzeln keine deutliche antibakterielle Wirkung gegen *E. coli* ATCC 25922. Nur die Gesamtfraktion zeigte eine antibakterielle Wirkung. Es mussten alle vier aufgetrennten Peaks der Fraktion 11-17 wieder zusammengeführt werden, um eine Wirkung zu entfalten. Ob eine synergistische Wirkung der vier identifizierten Substanzen in der Fraktion F11-17 vorliegt, muss in weiteren Experimenten bestimmt werden, auch mit deutlich höheren Konzentrationen der einzelnen Substanzen.

Aktivität der isolierten Wirkstoffe aus *Artemisia annua* gegen *Borrelia burgdorferi*

Die aus dem Pulver von *Artemisia annua* erhaltene Ethylacetat-Fraktion F11-17, die im Agardiffusionstest eine Wirkung gegen das Gram-negative Bakterium *E. coli* zeigte, wurde auf eine Hemmung gegen Borrelien getestet. *Borrelia burgdorferi* B31 wurden in Flüssigkultur vermehrt und befanden sich in einer exponentiellen Phase des Wachstums (Abbildung 4). Die Kultur der Borrelien wurde als Wachstumskontrolle auch mit SYBR Green I und Propidiumiodid versetzt und alle Zellen sind lebend und grün gefärbt (Abbildung 4). Zellen von *Borrelia burgdorferi* B31 aus der wachsenden lebenden Kultur wurden dann mit den antibakteriellen Substanzen für 24 Stunden inkubiert und nach der Inkubation wurden die Borrelien mit den beiden Farbstoffen SYBR Green I und Propidiumiodid

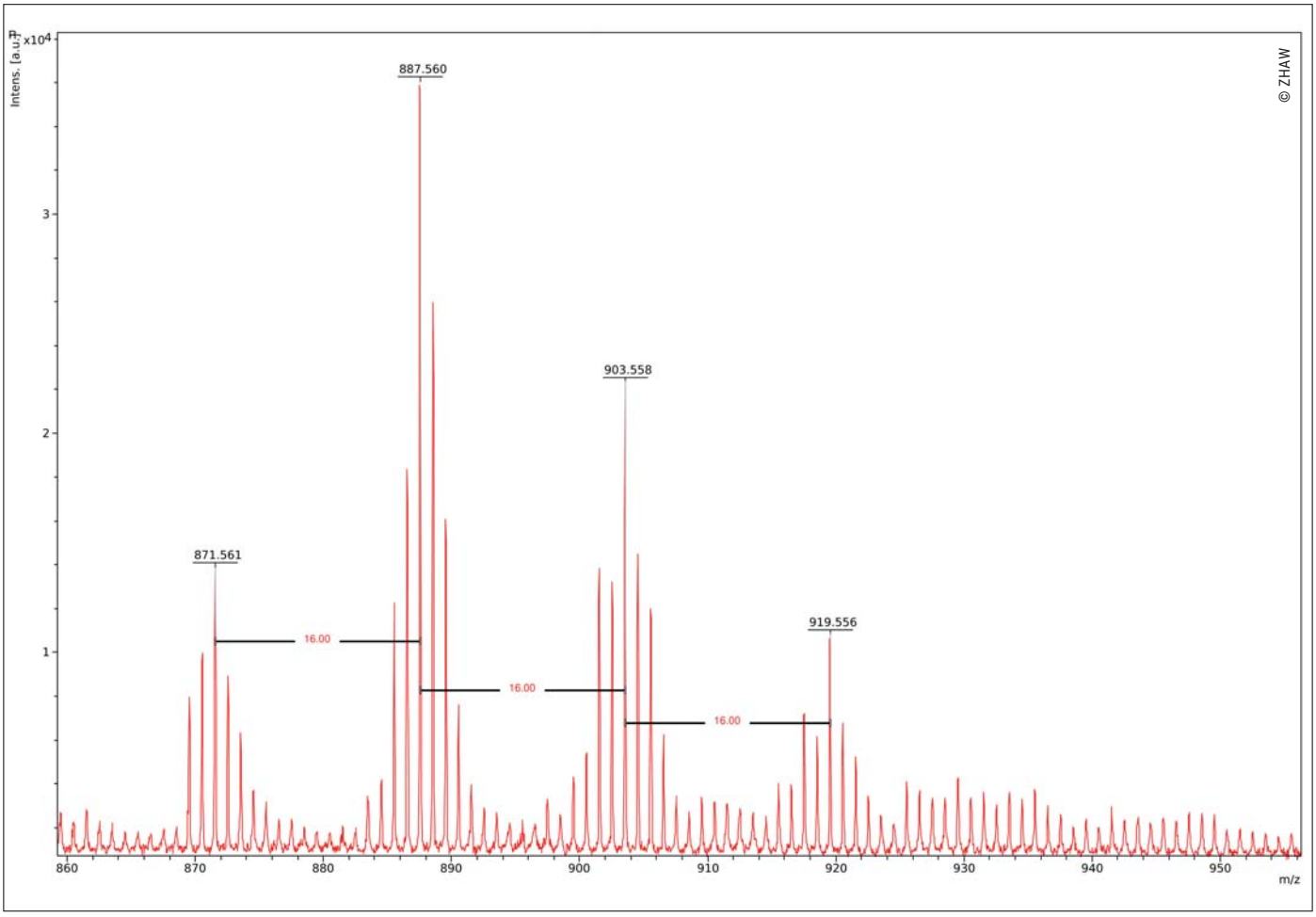

Abbildung 3: MALDI-TOF-MS-Spektrum der vier Substanzen in der Ethylacetat-Fraktion F11-17

gefärbt und im Fluoreszenzmikroskop auf das Verhältnis von rot leuchtenden (durch die Testsubstanzen abgetöteten Borrelien) und grün leuchtenden Zellen (die durch die Testsubstanzen nicht abgetötet worden sind) ermittelt. Dadurch, dass aufgrund der Farbstoffe unterschiedlich Wellenlängen detektiert werden, ergeben sich zwei Fotos mit roten und grünen Borrelien, die übereinandergelegt sind. Die zur Bestimmung der Hemmung gegen Borrelien eingesetzten Konzentrationen in der Kultur waren für die Ethylacetat-Fraktion F11-17 vom *Artemisia annua* Pulver 5 mg/ml. Minocyclin als Kontrolle wurde in einer tiefen Konzentration von 5 Mikrogramm/Milliliter eingesetzt und Artemisinin in einer Konzentration von 100 mg/ml. Bedingt durch die Höhe der Konzentration waren bei der Einwirkung der Wirkstoffe aus der Pflanze *Artemisia annua* mehr tote Borrelien nach der Färbung mit SYBR Green I und Propidiumiodid im mikroskopischen Bild sichtbar als bei der Inkubation mit Minocyclin und Artemisinin. Minocyclin wurde in einer sehr tiefen Konzentration im Bereich der minimalen inhibitorischen Konzentration eingesetzt. Bei der Inkubation mit den Wirkstoffen der Fraktion F11-17 aus *Artemisia annua* waren ca. 80% der Borrelien rot gefärbt und somit abgetötet (Abbildung 5). Bei der Inkubation mit Minocyclin waren ca. 50% der Borrelien abgetötet (Abbildung 6) und bei Artemisinin sind abgetötete und zystische Formen von Borrelien im Mikroskop erkennbar (Abbildung 7).

Schlussfolgerung

Artemisinin hat ein Molekulargewicht von 282 g/mol. Die identifizierten Wirkstoffe in der Ethylacetat Fraktion des *Artemisia annua* Pulvers, die mit MALDI-TOF-MS gemessen wurden, haben viel größere Molekulargewichte und sind somit kein Artemisinin.

Die erhaltenen Substanzen in der Ethylacetat-Fraktion 11-17 vom *Artemisia annua* Pulver wirken antibakteriell gegen Borrelien. Die vorliegende Arbeit aus den Laboren der ZHAW zeigt eine Vorgehensweise, wie einzelne Wirkstoffe aus *Artemisia annua* unter schonenden Bedingungen isoliert werden können. Zusätzliche Analysen weiterer Fraktionen sind notwendig, um neue Wirkstoffe aus der Pflanze zu isolieren. Dies erlaubt Aussagen über die Art der in *Artemisia annua* enthaltenen Wirkstoffe und ihre mögliche Art der Wirkung.

Bei der Verwendung von Artemisinin als inhibitorische Substanz wurden bei *Borrelia burgdorferi* B31 das Auftreten zys-

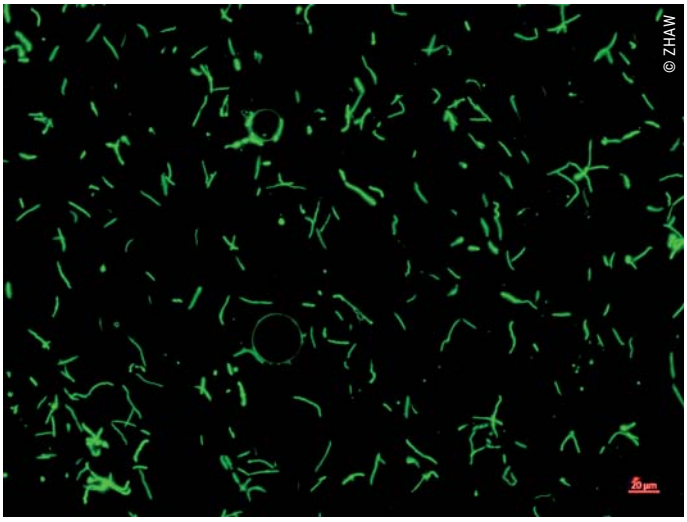

Abbildung 4: Borrelia burgdorferi B31 als Wachtumskontrolle mit grünen lebenden Zellen nach der Färbung mit SYBR Green I und Propidiumiodid

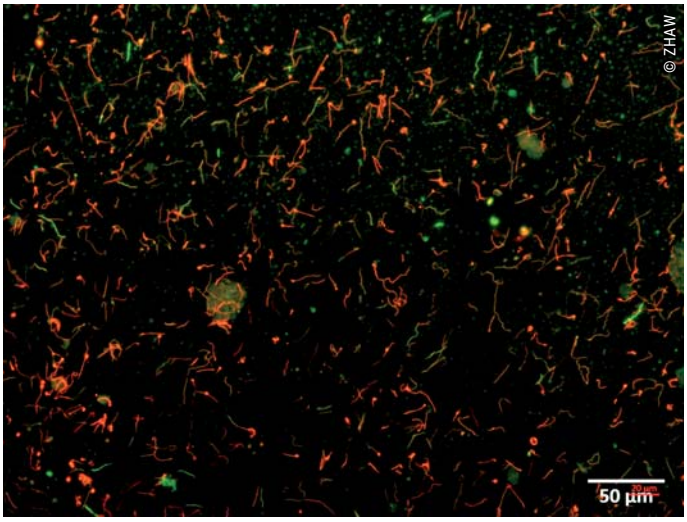

Abbildung 5: Verhältnis von roten (abgetöteten) zu grünen (lebenden) Borrelia burgdorferi B31 Zellen nach Inkubation mit den Wirkstoffen in der Ethylacetat-Fraktion F11-17 für 24 Stunden

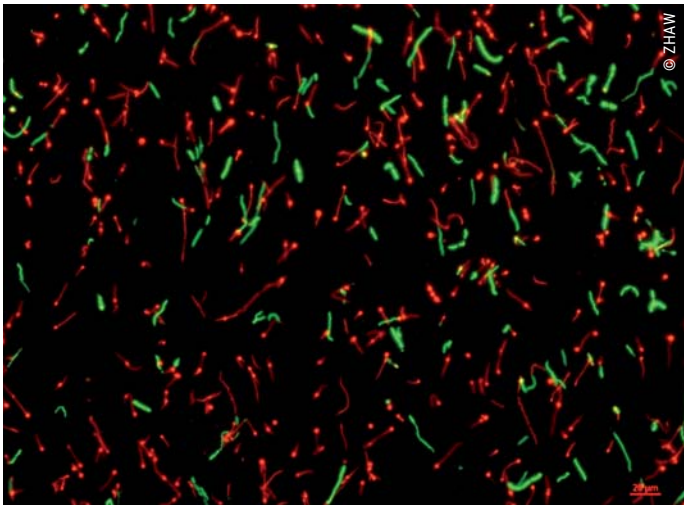

Abbildung 6: Verhältnis von roten (abgetöteten) zu grünen (lebenden) Borrelia burgdorferi B31 Zellen nach Inkubation mit dem Antibiotikum Minocyclin für 24 Stunden

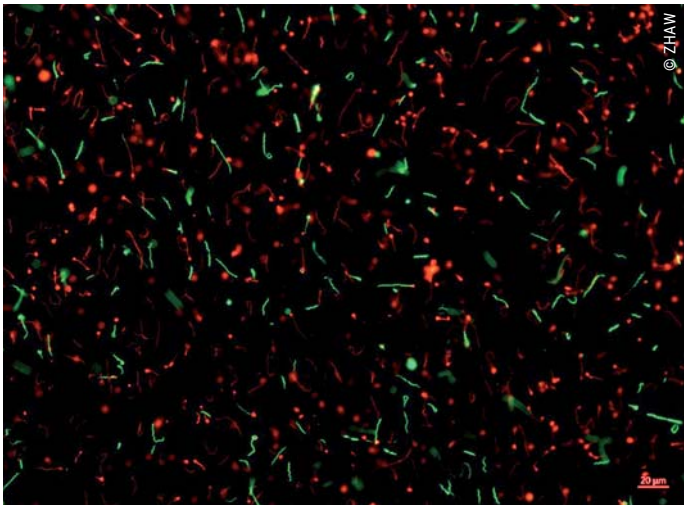

Abbildung 7: Verhältnis von roten (abgetöteten) zu grünen (lebenden) Borrelia burgdorferi B31 Zellen nach Inkubation mit Artemisinin für 24 Stunden, wobei einige rote zystische Formen der Borrelien entstanden sind

tischer Formen entdeckt. Dieser Effekt müsste noch eingehender untersucht werden. Minocyclin eventuell in Kombination mit antibakteriellen Wirkstoffen von *Artemisia annua* bieten sicherlich in der Behandlung von Lyme Borreliose die besseren Voraussetzungen als Artemisinin.

Minocyclin und die erhaltenen Fraktionen extrahiert mit Ethylacetat vom *Artemisia annua* Pulver F11-17 zeigen in der vorliegenden Studie eine abtötende Wirkung gegen *Borrelia burgdorferi*. Minocyclin ist lipophil und damit in der Lage intrazelluläre Borrelien abzutöten. Im Zellkulturmodell mit Endothelzellen aus humanen Nabelschnurvenen (HUVEC) penetrierten zugesetzte Borrelien die menschliche Zelle. Wurden die menschlichen Zellen mit den enthaltenen Borrelien durch eine Kanüle lysiert, wuchsen die Borrelien nach einigen Tagen in dem verwendeten BSK-H Medium unter mikroaerophilen Bedingungen wieder an. Wurden aber die menschlichen Endothelzellen mit den intrazellulären Borrelien mit 5 Mikrogramm/ml Minocyclin inkubiert, wurden alle Borrelien in der menschlichen Zelle abgetötet. Für identifizierte antibakterielle Wirkstoffe aus der Pflanze *Artemisia annua* muss diese Eigenschaft der Fähigkeit intrazelluläre Borrelien abzutöten noch bewiesen werden. Minocyclin passiert die Blut-Hirn-Schranke und wurde bereits erfolgreich bei Neurosyphilis eingesetzt. Das Antibiotikum Minocyclin ist daher auch prädestiniert für die Behandlung von Neuroborreliose. Die Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, müsste für antibakterielle Wirkstoffe von *Artemisia annua* noch bewiesen werden.

Artemisia annua ist eine sehr vielversprechende Pflanze. Weitere Forschungsarbeiten sind notwendig, um ihr Potential gegen eine Infektion mit Borre-

Literatur:

Feng X, Cao S., Qiu F., Zhang B. Traditional application and modern pharmacological research of Artemisia annua L. Pharmacol Ther. 2020a Dec.;216:107650. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107650.

Feng J., Leone J., Schweig S., Zhang Y. Evaluation of Natural and Botanical Medicines for Activity Against Growing and Non-growing Forms of B. burgdorferi. Front Med (Lausanne). 2020b Feb. 21;7:6. doi: 10.3389/fmed.2020.00006.

Feng J., Shi W., Zhang S., Sullivan D., Auwaerter P.G., Zhang Y. A Drug Combination Screen Identifies Drugs Active against Amoxicillin-Induced Round Bodies of In Vitro Borrelia burgdorferi Persisters from an FDA Drug Library. Front Microbiol. 2016 May 23;7:743. doi: 10.3389/fmicb.2016.00743.

Goc A, Niedzwiecki A, Rath M. In vitro evaluation of antibacterial activity of phytochemicals and micronutrients against Borrelia burgdorferi and Borrelia garinii. J. Appl. Microbiol. 2015 Dec.;119(6):1561-72. doi: 10.1111/jam.12970.

Goc A., Rath M. The anti-borreliae efficacy of phytochemicals and micronutrients: an update. Ther. Adv. Infect. Dis. 2016 Jun.;3(3-4):75-82. doi: 10.1177/2049936116655502.

Golbarg H., Mehdipour Moghaddam M.J. Antibacterial Potency of Medicinal Plants including Artemisia annua and Oxalis corniculata against Multi-Drug Resistance E. coil. Biomed. Res. Int. 2021 Jun. 1;2021:9981915. doi: 10.1155/2021/9981915.

Peng Y., Chen T., Luo L., Li L. et al. Isoforskolin and Cucurbitacin IIa promote the expression of anti-inflammatory regulatory factor SIGIRR in human macrophages stimulated with Borrelia burgdorferi basic membrane protein A. Int. Immunopharmacol. 2020 Nov.;88:106914. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106914.

lien voll ausschöpfen zu können. In der traditionellen Medizin entfalten Extrakte von Pflanzen aufgrund der synergistischen Wirkung der darin enthaltenen verschiedenen Wirkstoffe eine größere therapeutische Wirkung als einzelne daraus isolierte Wirkstoffe und vermindern auch das Auftreten von Resistenzbildung bei den pathogenen Bakterien.

Danksagung:

Die Autoren möchten sich bei Alexandra Brandenberger für die Hilfe bei der Extraktion der Wirkstoffe aus *Artemisia annua,* bei Dr. Ivana Kroslakova für die Hilfe bei der Messung mittels MALDI-TOF-MS und bei Prof. Dr. Rainer Riedl und Dr. Andreas Lardos für die Diskussionen bedanken.