

Prophylaxe von bakteriellen Infektionen mit Cranberrysaft – Wirkprinzip und Evidenz



Dr. med. Rainer Nowack

Key-words: Cranberry, Proanthocyanidine, Harnwegsinfekte, Escherichia coli,

Zusammenfassung: Forschungsergebnisse zur Wirksamkeit von Cranberry als Prophylaktikum bei rezidivierenden Harnwegsinfekten werden vorgestellt. Proanthocyanidine der Cranberries hemmen die bakterielle Andockung an Gewebe „in vitro“, und nach oraler Aufnahme und Ausscheidung in den Urin bei Probanden. Durch randomisierte klinische Studien ist die Prophylaxe von Harnwegsinfekten durch Cranberrysaft bei Frauen evidenzbasiert. Die hohe antioxidative Kapazität von Cranberry-Produkten ist zusätzlich eindrucksvoll belegt.

Bakterielle Infektionen bleiben trotz Antibiotika ein Problem

Vor wenigen Jahren, vor allem unter dem Eindruck der AIDS-Epidemie, erkannten viele Mediziner, dass Infektionserkrankungen trotz moderner Therapeutika eine Herausforderung geblieben sind, und dass neue Konzepte zur Behandlung und Prophylaxe entwickelt werden müssen. Nach den Erfolgen der Antibiotika bei bakteriellen Erkrankungen und der Prophylaxe vieler Viruserkrankun-

gen durch Vakzination in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts sistierte die weitere Entwicklung. Besonders dramatische Folgen dieses Stillstands sind sicher das Wiedererstarken der Tuberkulose und die völlig ungelöste Problematik der Malaria als parasitärer Erkrankung. Interessanterweise kam der wichtigste therapeutische Impuls bei der Malaria durch das Studium traditioneller Heilpflanzen Chinas zustande. Dabei erwies sich das Artemisinin aus Qing hao (*Artemisia annua*) als hocheffizient gegen Malaria-Plasmodien. Qing hao hat eine jahrtausendalte Tradition in der Therapie von Fiebererkrankungen. Harnwegsinfektionen (HWI) enden zwar weniger häufig fatal als die beiden vorgenannten Erkrankungen, sie gehören aber weltweit zu den häufigsten bakteriellen Erkrankungen, und ihre Behandlung verschlingt Riesensummen. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen unteren und oberen Harnwegsinfektion. Solange bakterielle Harnwegsinfekte auf die unteren Harnwege, also die Harnröhre und die Blase, begrenzt sind, sind sie relativ harmlos und durch eine antibiotische Kurzzeittherapie von wenigen Tagen zu beseitigen. Wenn die Bakterien entlang des Harnleiters aufsteigend das Nierengewebe erreichen, entstehen Gewebeschäden, und die Erkrankung verläuft schwerer, unbehandelt eventuell auch tödlich.

Jede zweite Frau erleidet mindestens einmal im Leben einen HWI, während Männer durch den längeren Harnröhrenverlauf gegenüber der bakteriellen Invasion von außen vergleichsweise gut geschützt sind. Bei Frauen nach der Menopause haben etwa 25 % Probleme mit rezidivierenden HWI.

Wichtigster Erreger von Harnwegsinfekten ist das Bakterium *Escherichia coli* (*E. coli*). Bei komplizierten, aufsteigenden HWI dominieren *E. coli* Stämme mit spezifischer uropathogener Virulenz [1]. Die Urovirulenz, also die Befähigung der zur Auslösung von

Harnwegsinfektionen, wird maßgeblich über die Fimbrien der Bakterien bestimmt, mit denen sie sich fest im Gewebe verankern. Die Adhärenz am Zielgewebe wird über Lektine an der Oberfläche der Fimbrien vermittelt, die an komplementäre gewebeständige Kohlenhydrate andocken [2,3].

Nach der Kolonisierung des Gewebes durch pathogene Bakterien, die allein noch keine Infektion bedeutet, ist die fimbriale Adhärenz das Schlüsselereignis einer gewebeinvasiven Infektion. Die Ausschaltung der bakteriellen Adhärenz könnte ein wirkungsvolles Vorgehen gegen bakterielle Erkrankungen darstellen.

Alle *E. coli* Stämme sind in der Lage, mit sogenannten Typ-1 Fimbrien im Gewebe anzudocken. Dieser Vorgang wird allerdings durch Fruktose behindert, und kann im Laborversuch durch dieses Monosaccharid völlig ausgeschaltet werden. Typ-1-Fimbrien werden daher als Mannose-sensibel bezeichnet [2,3]. Die urovirulenten *E. coli* Stämme, die Pyelonephritiden und rezidivierende HWI auslösen, haben eine zusätzliche Ausstattung mit p-Fimbrien [3], die an der Oberfläche das alpha-Gal [1-4] beta-Gal fehlende spezifische Lektin exprimieren. Die Bindung von *E. coli* über p-Fimbrien an Glycosphingolipide der Lipid-Doppelmembran von Nierenzellen leitet die Invasion der Bakterien in das Gewebe ein. Mit p-Fimbrien ausgestattete *E. coli* überwinden die immunologischen Barrieren der Nieren, indem sie die Synthese und Sekretion des schützenden Immunglobulin A über eine Hemmung des Ig-Rezeptors der renalen Epithels einschränken [4]. Die Adhärenz über p-Fimbrien kann nicht durch Fruktose oder andere niedermolekulare Zucker beeinflusst werden. P-Fimbrien werden daher als Mannose-resistent bezeichnet.

Manifeste HWI werden antibiotisch therapiert – daran hat sich bis heute nichts geändert – allerdings hat sich in den vergangenen Jahren die Zahl

der Antibiotikaresistenzen bei uropathogenen HWI erhöht. Bei rezidivierenden HWI bleibt häufig nur eine Antibiotikaphylaxe mit Langzeiteinnahme eines niedrig dosierten Antibiotikums, allerdings um den Preis von Nebenwirkungen wie gestörter mikrobieller Darm-, oder Vaginalflora. Nebenwirkungen der Antibiotika wie diese führen zu ihrer geringen Akzeptanz, v.a. bei kritischen Patienten, die sich einen sanfteren und natürlicheren Schutz wünschen.

Alternative Strategien mit akzeptabler Evidenz sind die Ansäuerung des Urins, z. B. durch tägliche Einnahme der Aminosäure L-Methionin [5], oder die Verdrängung der periurethralen/perivaginalen Besiedlung mit uropathogenen Bakterien durch Kolonisation mit probiotischen Laktobacillen. Letzteres funktioniert gut bei Frauen vor der Menopause mit einem vaginalen pH von >5 , bei denen die vaginale Applikation von *Lactobacillus casei* HWI um 80 % reduzieren konnte [6]. Bei postmenopausalen Frauen kann auch die vaginale Applikation von Östrogenen hilfreich sein [7]. Die Vakzination mit hitze-inaktivierten Uropathogenen zur Prophylaxe rezidivierender HWI hat ebenfalls ihre Anhänger, v.a. unter Fachärzten für Urologie. Wissenschaftliche Untersuchungen liegen hierzu aber nur begrenzt vor. In einer multizentrischen Studie, in der mit einem lyophilisierten Extrakt aus 18 uropathogenen *E. coli* Stämmen (OM-89) geimpft wurde, konnte die Inzidenz der HWI um 34 % gesenkt werden [8]. Dieses Ergebnis ist einer Antibiotika-Phylaxe allerdings weiterhin unterlegen.

Hohe Erwartungen haben Patienten vor allem an die Phytotherapie. Pflanzen aus der mitteleuropäischen Heilpflanzentradition bieten für rezidivierende HWI allerdings keine überzeugende Lösungen, auch wenn sie hierfür immer wieder beworben werden [9]. So können die viel eingesetzten Blätter der Bärentraube (*Arctostaphylos uva-ursi*) nicht als Langzeitprophylaktikum empfohlen werden, zum einen aufgrund unzureichend dokumentierter Effizienz, besonders aber aufgrund ungelöster Toxizitätsproble-

me [10,11]. In dieser für die Betroffenen unbefriedigenden Ausgangslage sind die Forschungsergebnisse zur Rolle von Cranberries in der Prophylaxe von HWI hochwillkommen.

Die amerikanische Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) ist ein ursprünglich indianisches Volksheilmittel, das einen überaus erfolgreichen Weg bis hinein in die Ära der evidenzbasierten Medizin zurückgelegt hat [12,13]. Ihr Erfolg beruht auf dem einzigartigen Wirkprinzip ihrer Inhaltsstoffe bei bakteriellen Infektionen, die sich gegen die fimbriale Adhärenz richtet. Auf diese Weise werden nicht nur HWI verhindert, sondern auch andere bakteriell verursachte Erkrankungen wie Karies, Parodontose und *Helicobacter*-assoziierte Gastritis und Magenschleimhautgeschwüre.

Cranberry-Proanthocyanidine hemmen die Adhärenz von *E.coli* an Uroepithelien

Die entscheidenden phytochemischen Inhaltsstoffe der Cranberries sind Proanthocyanidine (PAC), und weniger die ebenfalls reichlich vorhandenen organischen Säuren. Letztere führen nicht zu einer relevanten Ansäuerung des Urins, wie man früher vermutete, weder im Tierversuch, noch beim Menschen [14]. Die Cranberry-PAC hemmen im Laborversuch nicht nur die Adhärenz der mit Typ-1 Fimbrien ausgestatteten *E. coli*, sondern ebenso die besonders uropathogenen Stämme mit p-Fimbrien [15-20].

Die PAC gehören unter den sekundären Pflanzeninhaltsstoffen zu den polyphenolischen Flavanolen; Cranberry-PAC sind meist Oligomere des Catechins und Epicatechins, die auch als kondensierte Tannine bezeichnet werden. Die anti-Adhäsionswirkung dieser oligomeren PAC ist an ein spezielles biochemisches A-Typ Muster der Inter-Flavan Verbindung gekoppelt, die nach jetzigem Kenntnisstand auf Cranberries und ihre engsten Verwandten beschränkt ist [19,21-23]. So genannte B-Typ PAC in Grüntee oder Schokolade weisen die anti-Adhärenz Aktivität nicht auf [22].

Im Laborversuch können Cranberry-PAC sogar die Ausbildung von p-Fimbrien der *E. coli* völlig verhindern, wenn sie dem Kulturmedium zugesetzt werden [24]. Kürzlich wurden Veränderungen der molekularen Oberflächenkonformation der p-Fimbrien durch Cranberrysaft nachgewiesen, die entscheidend für den Verlust der Adhärenzfähigkeit ist [25].

Eine Reihe von Versuchen an Tieren und Probanden hat gezeigt, dass die Cranberry-PAC auch in vivo wirksam sind, wenn sie nach oraler Aufnahme im Urin ausgeschieden werden. Ein mehrere Stunden zurückliegender Cranberrysaftkonsum konnte bei Probanden den Urin im direkten Vergleich mit Placebo mit adhärenzverhindernden Eigenschaften ausstatten, und zwar dosisabhängig, und unabhängig vom Fimbrienbesatz und einer vorliegenden Antibiotikaresistenz der geprüften *E. coli* Stämme [26]. Die anti-Adhärenz Wirkung lässt sich erstmals etwa 2h nach Cranberrysafteinnahme nachweisen, und sie hält etwa 12 h lang an [27].

Klinische Studien haben inzwischen die prophylaktische Wirkung von Cranberrysaft und -extrakt bezüglich des Wiederauftretens von Harnwegsinfekten bei älteren Frauen nach der Menopause [28], und bei jüngeren Frauen [29] eindrucksvoll belegt. Damit wurden die am meisten betroffenen Patientengruppen untersucht. In einer soeben publizierten Arbeit wurde – allerdings ohne Placebokontrolle – durch tägliche Einnahme von Cranberry-Kapseln bei 12 Frauen über 2 Jahre das völlige Ausbleiben von Harnwegsinfekten erreicht, die zuvor bis zu 6 x im Jahr erkrankt waren [30].

Sowohl Cranberrysaft, als auch Kapseln mit dem Trockenextrakt sind gegen die Infekte prophylaktisch wirksam, möglicherweise wird der Nutzen bei Kapseln mit einer etwas günstigeren Kosten/Nutzen Relation erreicht [31]. Die derzeitige Studienlage für eine Cranberryprophylaxe von Harnwegsinfekten bei Frauen ist ungewöhnlich gut für ein nicht-pharmazeutisches Heilmittel. Die Cochrane-Institution erkennt auf die-

ser Grundlage die Prophylaxe als evidenzbasiert an [32].

Bisher wurde noch nicht untersucht, ob Cranberrysaft auch in der akuten Infektion hilfreich ist, und eventuell den Krankheitsverlauf verkürzt. Die niederländische NAPRUTI-Studie untersucht aber derzeit zwei alternative Prophylaxen von HWI, darunter Cranberry-Extrakt, bei betroffenen Patientinnen im direkten Vergleich zum Standardvorgehen einer Antibiotikaprophylaxe mit täglich 480 mg Trimethoprim-Sulfamethoxazol [33].

Von besonderer Dringlichkeit wäre eine wirksame HWI-Prophylaxe bei Patienten mit neurogener Blasen-funktionsstörung oder eingeschränkter Immunkompetenz.

Diese Patienten sind von besonders hartnäckigen Infekten, meist mit multiresistenten Bakterien betroffen. Der entlang von Harnblasenkathetern entstehende Biofilm stellt ein bakterielles Reservoir dar und ist Ausgangspunkt bakterieller Reinfektionen. In zwei Pilotstudien konnte eine Biofilmreduktion durch Cranberrysaft bei Patienten mit neuropathischer Blase nachgewiesen werden [34,35], aber randomisierte Placebo-kontrollierte Studien konnten bisher keinen Benefit in dieser Patientenpopulation be-stätigen [36,37].

Die Anti-Adhärenzwirkung der Cranberry-PAC kann auch bei anderen Erkrankungen genutzt werden

Das Wirkprinzip der anti-Adhärenz durch Cranberry-PAC kann potentiell in der Prophylaxe sämtlicher bakteriell verursachter Erkrankungen genutzt werden. Denkbar ist außerdem eine Synergie mit der Antibiotikatherapie im akuten Infekt. Derzeit wird speku-liert, dass sich keine Resistenz gegen diesen Mechanismus entwickelt wird, weil innerhalb der Baktereinstämme kein entsprechender Selektionsdruck wie bei einer bakteriziden Wirkung entsteht. In der Volksheilkunde wird das anti-Adhärenzprinzip schon längst genutzt, allerdings unbewusst. Die gut dokumentierte Wirksamkeit von Berberis aristata in China und

von Hydrastis canadensis in Nordamerika bei Infektionserkrankungen beruht aufgrund heutiger Erkenntnisse auf ihrem Gehalt des Alkaloids Berberin, das ähnlich wie Cranberry-PAC die Adhärenz uropathogener E. coli an Epithelien behindert [38]. Ein weiteres interessantes Beispiel kommt aus der Veterinärmedizin. Die eingeschränkten Zuchterfolge bei Mähren mit bakteriell infizierter Gebärmutter konnten durch Spülung mit Mannose-Lösungen verbessert werden. Das Oligosaccharid bindet an die Fimbrien der Bakterien und verhindert eine Gewebeinvasion. Die durch Mannose-Bindung unschädlich gemachten Bakterien werden aus dem Uterus herausgespült [39].

Cranberry-PAC konnten auch ein technisches Problem lösen. Die hartnäckige mikrobielle Kontamination von Objektträgern für die Mikroskopie wird durch Cranberrysaft beseitigt, während gleichzeitig untersuchter Trauben-, Orangen-, oder Apfelsaft die bakterielle Adhärenz nicht verhindern kann [40].

Karies und Parodontose

In der Pathogenese von Karies und Parodontose spielen Adhärenzprozesse pathogener Bakterien der Mundhöhle, darunter vor allem Bakterien der Streptococcus mutans Gruppe eine Schlüsselrolle. Über Adhärenz aggregieren diese Bakterien miteinander oder sie co-aggregieren mit anderen Bakterienspezies und bilden mit einer Matrix aus Speichelproteinen einen Biofilm auf der Zahnoberfläche. Bakteriell freigesetzte Enzyme wie die Glucosyltransferase (GTF) und Fructosyltransferase (FTF) synthetisieren Fructane und Glucane, die die Adhärenz weiterer Bakterien begünstigen. Die Zucker werden letztendlich zu organischen Säuren umgesetzt, die die Zähne demineralisieren. Der Biofilm ist gegenüber mechanischer Reinigung äußerst resistent. Hochmolekulare Cranberry-Inhaltsstoffe können die bakterielle Co-aggregation im Biofilm reduzieren und sogar auflösen [41] und sie reduzieren die enzymatische Aktivität von GTF und FTF innerhalb des Biofilm



Dr. Nowack's Cranberry®-Familie Doppelt gut, doppelt wertvoll.



Dr. Nowack's Cranberry®-Sirup

Seine sorgsam entwickelte Rezeptur ergibt im Mischungsverhältnis 1:4 mit Wasser oder Mineralwasser ein leckeres, erfrischendes Saftgetränk. Täglich konsumiert ist unser Cranberry-Konzentrat aufgrund seines hohen Gehalts an sekundären Pflanzenstoffen und Vitamin C ein wohlschmeckender und wertvoller Trink-Sirup.

Art.-Nr. 60231 PZN 4352380

Dr. Nowack's Cranberry®-Kapseln

Unsere Cranberry-Kapseln vereinen die vielen positiven Eigenschaften der Cranberry für die Gesundheit in konzentrierter Form. Da die Kapseln einfach und schnell eingenommen werden können, eignen sie sich nicht nur für Zuhause, sondern sind auch praktisch für unterwegs.

Art.-Nr. 60259 PZN 4877510

Weitere Informationen und Bestellmöglichkeit unter: www.toepfer-shop.de

Töpfer GmbH
Heisinger Straße 6
87463 Dietmannsried
Tel. (08374) 934-0
www.toepfer-shop.de

und damit die schädliche Entstehung von organischen Säuren [42]. Dentale Plaques können mit Cranberry-Inhaltsstoffen sogar aufgelöst werden und *Streptococcus sobrinus* aus dem Biofilm herausgelöst werden [43]. Diese in vitro-Daten fanden eine vorläufige Bestätigung in einer klinische Studie an 30 Probanden, die durch tägliche Benutzung einer Cranberry-haltigen Mundspülung über 6 Wochen im Vergleich zu Placebo eine Reduktion der Speichelbakterien, besonders aus der *Streptococcus mutans* Gruppe erzielte [44]. Auch parodontale Entzündungen werden durch Cranberry-Makromoleküle günstig beeinflusst, z. B. die bakterielle Produktion von entzündungsfördernden Cytokinen und proteolytischen Enzymen [45,46].

Die günstigen Einflüsse auf die Zahngesundheit beruhen wie die Prophylaxewirkung bei Harnwegsinfekten in erster Linie auf den Cranberry-PAC, darunter hauptsächlich auf Typ A Oligomeren des Epicatechins [47, 48].

Helicobacter pylori Infektion

Gastritiden und Magenschleimhautgeschwüre sind häufig mit einer bakteriellen Besiedlung durch *Helicobacter pylori* (Hp) assoziiert. Mit dieser Erkenntnis wandelte sich das therapeutische Konzept, indem Antibiotika zur Eradikation der Hp-Kolonisierung eine bedeutende Rolle erlangten. Inzwischen sind viele Hp-Stämme antibiotikaresistent. Ergebnisse aus der jüngsten Cranberry-Forschung sprechen dafür, dass ein anti-Adhärenzmechanismus auch gegen die Hp-Infektion aussichtsreich ist.

In Laborversuchen hemmen Cranberry-Inhaltsstoffe die Adhärenz von Hp an Magenschleimhautzellen [49, 50]. Diese Wirkung wurde auch für Hp mit bereits vorhandener Antibiotikaresistenz bestätigt, und Cranberry könnte sich als eine sinnvolle Ergänzung der antibiotischen Therapie von Hp-Infektionen, z. B. mit Clarithromycin erweisen [51,52]. Inzwischen konnte auch klinisch eine Reduktion der Hp-Besiedlung in einer Region mit hoher endemischer Hp-Prävalenz in China nachgewiesen werden [53].

Qualitätskriterien für Cranberry-Produkte

Die Forschung weist den Cranberry-PAC eine besondere Rolle für die Wirkung bei bakteriellen Infekten zu. Daher wird gezielt nach dem PAC-Gehalt von Cranberry-Produkten gefragt werden. In klinischen Studien wurden allerdings keine PAC-standardisierten Produkte eingesetzt.

Es erscheint auch verfrüht, sich ausschließlich auf diese Inhaltsstoffe zu fokussieren, da sie ihre spezifische Wirkung möglicherweise besonders gut im Gesamtkontext der Cranberry-Inhaltsstoffe entfalten [54].

Ein Monitoring des PAC-Gehalts von Cranberrysäften ist derzeit routinemäßig unüblich und zu teuer, zumal keine validierte Standardmethode existiert.

Ein indirektes Qualitätskriterium eines Cranberry-Produktes und des PAC-Gehalts ist die anti-oxidative Kapazität [55]. Cranberries gehören zu den Früchten mit dem höchsten Gehalt an Antioxidanzien [56], und die Produkte können zum Beispiel einer LDL-Cholesterin Oxidation wirksam vorbeugen [57]. Die anti-oxidative Kapazität ist eng an den Gehalt an Catechinen und PAC gekoppelt [58].

Sicherheit von Cranberry-Produkten

Der Konsum von Cranberrysaft und Kapseln mit Trockenextrakt kann als sicher gelten, auch wenn er täglich erfolgt. Bisher wurde nur ganz vereinzelt Nebenwirkungen beschrieben, die Cranberryprodukten eindeutig zuzuordnen waren. Sie traten in der Regel bei exzessivem Cranberrykonsum auf [59]. Es wurde diskutiert, ob Cranberry Saft zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit des Antikoagulant Warfarins führt und damit Blutungskomplikationen bei Patienten begünstigt. Über einen Einfluss auf den Medikamentenstoffwechsel der Cytochrom P 450 Enzyme wäre eine derartige Interaktion durchaus vorstellbar. Eine zu dieser Fragestellung durchgeführte randomisierte Studie konnte Veränderungen der Prothrombinzeit bei mit Warfarin antikoagulierten Männern durch täglichen Konsum von 250 ml Cranberrysaft nicht bestätigen

[61]. Mögliche Interaktionen mit synthetischen Medikamenten begründen auch die Zurückhaltung von Transplantationsmedizinern bei der Empfehlung von Cranberrysaft an ihre Patienten, obwohl gerade diese von einer alternativen Prophylaxe von Harnwegsinfekten profitieren würden. Klinische Fallberichte fehlen hierzu bisher. An Probanden hatte Cranberrysaft keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik des in der Transplantationsmedizin bedeutsamen Immunsuppressivums Cyclosporin [62].

Schließlich wurde aufgrund des nachweisbaren Oxalsäuregehalts der Cranberries diskutiert, ob dies die Bildung von Nierensteinen begünstigt [63]. Die klinischen Studien hierzu konnten dieses Risiko nicht bestätigen [64]. Eine südafrikanische Studie hat sogar im Gegenteil anti-lithogene Eigenschaften der Cranberrysafts nachweisen können [65].

Preiselbeeren sind keine Cranberries

Die Datenfülle und die Qualität der Grundlagenforschung und der klinischen Studien zu Cranberries ist eindrucksvoll. Kaum ein nicht-pharmazeutisches Phytotherapeutikum ist derart umfassend untersucht worden. Diese Ergebnisse können nicht ohne weiteres auf andere Früchte verallgemeinert werden, auch wenn eine botanische Verwandtschaft vorliegt.

Natürliche Vorkommen von Cranberries gibt es nur in Nordamerika. In Europa ist die Moosbeere (*Vaccinium oxycoccus*) besonders nah verwandt, und wird deshalb englisch auch als European cranberry bezeichnet. Moosbeeren sind mit ihren kleinen, schwer zu erntenden Beeren relativ ertragsarm.

Die Preiselbeere (*V. vitis-idaea*) gehört zur gleichen Gattung und sie wird häufig mit den wesentlich großfrüchtigeren Cranberries verwechselt. Preiselbeeren haben in Europa ebenfalls eine gewisse Bedeutung als Volksheilmittel bei HWI, und sie enthalten eine Reihe der Inhaltsstoffe der Cranberries. Relevante Forschungsergebnisse zu den Preiselbeerinhaltsstoffen fehlen. Allerdings wurde Preiselbeersaft

in Kombination mit Moosbeersaft in einer erfolgreichen klinischen Studie eingesetzt [29].

Priv. Doz. Dr. med. Rainer Nowack
 Dialysezentrum Lindau
 Friedrichshafener Str. 82
 88131 Lindau/Bodensee/Deutschland
 nowack@dialyse-lindau.de

Literatur

- [1] Johnson JR, Kaster N, Kuskowski MA, Ling GV. Identification of urovirulence traits in *Escherichia coli* by comparison of urinary and rectal *E. coli* isolates from dogs with urinary tract infection. *J Clin Microbiol* 2003, 41(1): 337-345.
- [2] Säemann MD, Weichhart T. Ursachen der rezidivierenden Harnwegsinfektionen: neue Erkenntnisse. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 2031-34.
- [3] Arthur M, Johnson CE, Rubin RJ, Arbeit RD, Campanelli C, Kim C, Steinbach S, Agarwal M, Wilkinson R, Goldstein R. Molecular epidemiology of adhesion and hemolysin virulence factors among uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1989; 57: 303-313
- [4] Rice JC, Peng T, Spence JS, Wang HQ, Goldblum RM, Corthésy B, Nowicki BJ. Pyelonephritic *Escherichia coli* expressing *p-fimbriae* decrease immune response of the mouse kidney. *JASN* 2005; 16: 3583-91.
- [5] Fünfstück R, Straube E, Schildbach O, Tietz U. Prevention of reinfection by L-methionine in patients with recurrent urinary tract infection *Med Klin (Munich)*. 1997 Oct 15; 92(10):574-81. German.
- [6] Reid G, Bruce AW. Low vaginal pH and urinary tract infection. *Lancet* 1995; 346 (8991-92): 1704)
- [7] Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993
- [8] Bauer HW, Alloussi S, Egger G, Blümlein HM, Cozma G, Schulman CC. Multicenter UTI study group: a long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol* 2005; 47(4): 542-548.; 329(11): 753-756.
- [9] Schulz, Hänsel, Tyler. *Rational Phytotherapy – A physician’s guide to Herbal Medicine*. Springer 1999, Berlin, Heidelberg, New York.
- [10] DeCaprio AP (1999). *The toxicology of hydroquinone – relevance to occupational and environmental exposure*. *Clin Rev Toxicol* 29: 283-330.
- [11] Wang L, Del Priori LV. Bull’s eye maculopathy secondary to herbal toxicity from *uva-ursi*. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(6): 1135-7.
- [12] Eck P. *The American Cranberry*. 1990. Rutgers University Press
- [13] Nowack R: *Die amerikanische Cranberry (Vaccinium macrocarpon Aiton) – Portrait einer Arzneipflanze*. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2003; 24: 40-46.
- [14] Blatherwick NR, Long ML. Studies on urinary acid II. The increased acidity produced by eating prunes and cranberries. *J Biol. Chem* 57; 1923: 815-818.
- [15] Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: Potential use for the treatment of urinary tract infections. *The Journal of Urology* Vol. 131, 1984: 1013.
- [16] Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and non-urinary bacterial isolates. *Microbios* Vol 55, 1988, 173-181.
- [17] Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 92-98.
- [18] Ofek I, Goldhar J, Zafriri D, Lis H, Adar R, Sharon N. Anti-*Escherichia coli* adhesin activity of cranberry and blueberry juices. *New Engl J Med* 324, 1991: 1599.
- [19] Ofek I, Goldhar J, Zafriri D, Lis H, Adar R, Sharon N. Anti-*Escherichia* adhesin activity of cranberry and blueberry juices, *Adv Exp Med Biol* 1996, 408: 179-83.
- [20] Howell Amy B, et al: Inhibition of the adherence of *p-fimbriated Escherichia coli* to uroepithelial cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med* 339, 1998: 1085
- [21] Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. A-type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic *p-fimbriated E. coli*. *Journal of Natural Products*, March 2000.
- [22] Howell AB, Reed JD, Krueger CG, Winterbottom R, Cunningham DG, Leahy M. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry*. 2005 Sep;66(18): 2281-91.
- [23] Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N.

The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic *P-fimbriated Escherichia coli* in vitro. *Phytochemistry* 54 (2000) 173-181.

- [24] Ahuja S, Kaack B, Roberts J. Loss of fimbrial adhesion with the addition of *Vaccinium macrocarpon* to the growth medium of *p-fimbriated E. coli*. *J Urol* 1998; 159:559-62.
- [25] Liu Y, Black MA, Caron L, Camesano TA. Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*. *Biotechnol Bioeng* 2006; 93(2):297-305.
- [26] Di Martino P, Agniel R, David K, Templer C, [Gaillard JL, Denys P, Botto H. Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. *World J Urol.* 2006 Feb;24(1):21-7.
- [27] Howell AB, Leahy M, Kurowska E, Guthrie N. In vivo evidence that cranberry proanthocyanidines inhibit adherence of *p-fimbriated E. coli* bacteria to uroepithelial cells. *Fed Amer Soc Exp Biol J* 2001; 15: A284.
- [28] Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovsky I, Lipsitz LA: Reduction of Bacteriuria and Pyuria after Ingestion of Cranberry and Blueberry Juices, *Journal of the American Medical Association* 271, 1994, 10, 751.
- [29] Kontiokari T, Sundquist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice und *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001, 322: 1571.
- [30] Bailey DT, Dalton C, Joseph Daugherty F, Tempesta MS. Can a concentrated cranberry extract prevent recurrent urinary tract infections in women? A pilot study. *Phytomedicine* 2007 Feb 10; [Epub ahead of print].
- [31] Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol.* 2002 Jun;9(3):1558-62.
- [32] Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1): CD001321. Review.
- [33] Beerepoot MA, Stobberingh EE, Geerlings SE. A study of non-antibiotic versus antibiotic prophylaxis for recurrent urinary-tract infections in women (the NAPRUTI study). *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2006 Mar 11;150(10):574-5.
- [34] Reid G, Hsieh J, Potter P, Mighton J, Lam D, Warren D, Stephenson J. Cranberry juice consumption may reduce biofilms on uroepithelial cells: pilot study in spinal cord injured patients. *Spinal Cord* 2001, 39: 26-30.
- [35] Morris NS, Stickler DJ. Does drinking cranberry juice produce urine inhibitory to the development of crystalline, catheter-blocking *Proteus mirabilis* biofilms. *BJU Int* 2001; 88 (3): 192-197.
- [36] Waites KB, Canupp KC, Armstrong S, De Vivo MJ. Effect of cranberry extract on bacteriuria and pyuria in persons with neurogenic bladder secondary to spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2004; 27(1): 35-40.
- [37] Lee BB, Haran MJ, Hunt LM, Simpson JM, Marial O, Rutkowski SB, Middleton JW, Kotsiou G, Tudehope M, Cameron ID. Spinal-injured neuropathic bladder antiseptis (SINBA) trial. *Spinal Cord.* 2006; Oct 27; [Epub ahead of print].
- [38] Sun D, Abraham SN, Beachey EH. Influence of berberine sulfate on synthesis and expression of *Pap fimbrial adhesin* in uropathogenic *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988 August; 32(8): 1274-1277.
- [39] http://www.siu.edu/~perspect/01_fall/endometritis.html
- [40] Johnson-White B, Buquo L, Zainali M, Ligler FS. Prevention of nonspecific bacterial cell adhesion in immunoassays by use of cranberry juice. *Anal Chem.* 2006 Feb 1;78(3):853-7.
- [41] Weiss EI, Lev-Dor R, Kasham N, Goldhar J, Sharon N, Ofek I. Inhibiting interspecies coaggregation of plaque bacteria with a cranberry juice constituent. *J Am Dent Assoc* 1998; 129: 1719-23.
- [42] Steinberg D, Feldman M, Ofek I, Weiss EI. Effect of a high-molecular-weight component of cranberry on constituents of dental biofilm. *JAC* 2004; 54: 86-89.
- [43] Steinberg D, Feldman M, Ofek I, Weiss EI. Cranberry high molecular weight constituents promote *Streptococcus sobrinus* desorption from artificial biofilm. *Int J Antimicrob Agents.* 2005 Mar;25(3): 247-51.
- [44] Weiss EI, Kozlovsky A, Steinberg D, Lev-Dor R, Bar Ness Greenstein R, Feldman M, Sharon N, Ofek I. A high molecular mass cranberry constituent reduces

- mutans streptococci level in saliva and inhibits in vitro adhesion to hydroxyapatite. FEMS Microbiol Lett 2004; 232(1):89-92.*
- [45] Bodet C, Chandad F, Grenier D. Anti-inflammatory Activity of a High-molecular-weight Cranberry Fraction on Macrophages Stimulated by Lipopolysaccharides from Periodontopathogens. *J Dent Res.* 2006 Mar;85(3): 235-9.
- [46] Bodet C, Piche M, Chandad F, Grenier D. Inhibition of periodontopathogen-derived proteolytic enzymes by a high-molecular-weight fraction isolated from cranberry. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Apr;57(4): 685-90.
- [47] Duarte S, Gregoire S, Singh AP, Vorsa N, Schaich K, Bowen WH, Koo H. Inhibitory effects of cranberry polyphenols on formation and acidogenicity of *Streptococcus mutans* biofilms. *FEMS Microbiol Lett.* 2006 Apr;257(1):50-6.
- [48] Yamanaka A, Kimizuka R, Kato T, Okuda K. Inhibitory effects of cranberry juice on attachment of oral streptococci and biofilm formation. *Oral Microbiol Immunol.* 2004 Jun;19(3):150-4.
- [49] Burger O, Ofek I, Tabak M, Weiss E, Sharon N, Neeman I. A high molecular mass constituent of cranberry juice inhibits *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 29: 295-301.
- [50] Burger O, Weiss E, Sharon N, Tabak M, Neeman I, Ofek I. Inhibition of *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus by a high-molecular-weight constituent of cranberry juice. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2002;42(3 Suppl):279-84
- [51] Shmueli H, Burger O, Neeman I, Yahav J, Samra Z, Niv Y, Sharon N, Weiss E, Athamna A, Tabak M, Ofek I. Susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates to the anti-adhesion activity of a high-molecular-weight constituent of cranberry. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004 Dec;50(4):231-5.
- [52] Chatterjee A, Yasmin T, Bagchi D, Stohs SJ. Inhibition of *Helicobacter pylori* in vitro by various berry extracts, with enhanced susceptibility to clarithromycin. *Mol Cell Biochem.* 2004 Oct;265(1-2):19-26.
- [53] Zhang L, Ma J, Pan K, Go VL, Chen J, You WC. Efficacy of cranberry juice on *Helicobacter pylori* infection: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Helicobacter.* 2005 Apr;10(2):139-45.
- [54] Seeram NP, Adams LS, Hardy ML, Heber D. Total cranberry extract versus its phytochemical constituents: antiproliferative and synergistic effects against human tumor cell lines. *J Agric Food Chem* 2004; 52(9): 2512-7.
- [55] Dartsch PC. Wissenschaftliches Gutachten im Auftrag der Fa. Töpfer-GmbH; 2006.
- [56] Sun J, Chu YF, Wu X, Liu RH. Antioxidant and anti-proliferative activities of common fruits. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 7449-54.
- [57] Chu YF, Liu RH. Cranberries inhibit LDL oxidation and induce LDL receptor expression in hepatocytes. *Life Sci.* 2005 Aug 26; 77(15):1892-901
- [58] Maatta-Riihinen KR, Kahkonen MP, Torronen AR, Heinonen IM. Catechins and procyanidins in berries of vaccinium species and their antioxidant activity. *J Agric Food Chem.* 2005 Nov 2;53(22):8485-91.
- [59] Davies JK, Ahktar N, Ranasinge E. A juicy problem. *Lancet* 2002, 358: 2126.
- [60] Rindone JP, Murphy TW, Warfarin-cranberry juice interaction resulting in profound hypoprothrombinemia and bleeding. *Am J Ther.* 2006 May-Jun;13(3):283-4.
- [61] Li Z, Seeram NP, Carpenter CL, Thames G, Minutti C, Bowerman S. Cranberry does not affect prothrombin time in male subjects on warfarin. *J Am Diet Assoc* 2006; 106(12): 2057-61
- [62] Grenier J, Fradette C, Morelli G, Merritt GJ, Vranderick M, Ducharme MP. Pomelo juice, but not cranberry juice, affects the pharmacokinetics of cyclosporine in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Mar;79(3):255-62.
- [63] Terris MK, Issa MM, Tacker JR. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. *Urology* 2001, 57(1): 26-29.
- [64] Gettman MT, Ogan K, Brinkley LJ, Adams-Huet B, Pak CY, Pearle MS. Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 2005; 174(2): 590-4.
- [65] McHarg T, Rodgers A, Charlton K. Influence of cranberry juice on the urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation. *BJU Int* 2003; 92(7): 765-8.