

Urticae radix – Stinging Nettle Root

R. Bauer¹, A. Lardos², M.H. Kreuter²

¹Institut für Pharmazeutische Biologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Germany

²Flachsmann AG, R&D Department, 8038 Zurich, Switzerland

The use of the stinging nettle root in the treatment of benign prostate hyperplasia (BPH) is a relatively new therapy option in modern phytomedicine. Various components of the polar root extract have been investigated in pharmacological studies and were found to influence hormones or mediators that are generally accepted as being important in the pathogenesis of benign prostate hyperplasia. Open clinical trials and placebo controlled double-blind studies give evidence for the therapeutic effectiveness of stinging nettle root preparations. Especially due to their capability to substantially increase the quality of life of the patients combined with a very good tolerance stinging nettle root extracts are readily prescribed by practising physicians.

Einleitung

Die Brennnessel ist eine altbekannte Arzneipflanze, deren Blätter schon lange als „wassertreibendes“ Mittel und bei Gelenkleiden verwendet werden. Der Einsatz der Wurzeln zur Behandlung der Prostatahyperplasie wird erst seit jüngerer Zeit propagiert [1]. Als Arzneidroge werden hierbei die getrockneten Wurzeln und Rhizome von *Urtica dioica* L., *Urtica urens* L. (Große bzw. Kleine Brennnessel; Urticaceae) und/oder deren Hybriden verwendet.

U. dioica ist eine ausdauernde Pflanze, 30 bis 150 cm hoch, mit gegenständigen, länglich-herzförmigen, bis 8 cm langen, gezähnten Blättern. *U. urens* ist einjährig, 10 bis 60 cm hoch, die Blätter bis 4 cm lang und tiefer gekerbt. Die ganzen Pflanzen sind mit Brennhaaren überzogen. Beide Arten kommen fast weltweit als Ruderalpflanze vor. Die Wurzelroge stammen überwiegend aus Wildvorkommen in Mittel- und Osteuropa. Selten werden Verfälschungen oder Verwechslungen mit den Wurzeln von *Urtica kiovienensis* ROG oder *U. pillulifera* L. beobachtet [2].

Brennesselwurzeln sind im deutschen Arzneibuch DAB 2000 offizinell. Sie stammen überwiegend von *U. dioica*, da diese einen winterharten Wurzelstock besitzen und damit einen größeren Ertrag liefern. Die Droge darf weder einen charakteristischen Geruch noch Geschmack aufweisen. Die Identitätsprüfung erfolgt mikroskopisch sowie anhand des dünn-schicht-chromatographischen Fingerprints [3].

Inhaltsstoffe

Als Inhaltsstoffe wurden bisher folgende Verbindungen beschrieben [2]

- * Steroide: Sterole, u.a. b-Sitosterol (0,03 - 0,06 %), b-Sitosterol-3-O-b-glucosid (0,03 - 0,5 %), (6'-Palmitoyl)-sitosterol-3-O-b-D-glucosid (ca. 0,003 %), 7b-Hydroxysitosterol (0,001 %), 7b-Hydroxysitosterol (0,001 %), Stigmasterol, Campesterol, Stigmast-4-en-3-on
- * Hydroxycumarine: Scopoletin

- * Lignane: u.a. Secoisolariciresinol-9-O-glucosid (0,004 %), Neo-olivil (0,003 %), Neo-olivil-4-O-glucosid (0,004 %)
- * Ceramide
- * Fettsäuren: u.a. (10E,12Z)-9-Hydroxy-10,12-octadiensäure
- * Monoterpene und deren Glucoside
- * Gerbstoffe
- * Polysaccharide: zwei Glucane, zwei Glucogalakturonane, ein saures Arabinogalaktan
- * Lectine (0,1%): UDA (= Urtica-dioica-Agglutinin), 8500 D, Gemisch aus Isolectinen, die alle für N-acetylglucosamin spezifisch sind [4]; von UDA wurde kürzlich die Röntgenstruktur publiziert [5, 6].

Es wurden DC- und GC-Methoden zur Qualitätsprüfung hinsichtlich des Gehalts an niedermolekularen Inhaltsstoffen beschrieben [7, 8]. Daneben wurden eine photometrische Gehaltsbestimmungsmethode für den Myo-Isonitolgehalt [7], sowie ELISA und HPLC-Methoden für den Lectingehalt [9] entwickelt. Da die Wirkstofffrage noch nicht endgültig geklärt ist, existiert noch keine allgemein vorgeschriebene Gehaltsbestimmungsmethode.

Verwendung in Volksmedizin und moderner Phytotherapie

In der mitteleuropäischen Volksmedizin werden Brennesselwurzeln bei Ödemen, Rheuma, Gicht und Prostatitis verwendet. Die spezifische innere Anwendung bei Miktionsbeschwerden aufgrund eines Prostata-Adenoms (BPH) (Stadium I-II nach Alken; siehe Tab. 1) ist erst vor kürzerer Zeit etabliert worden und wurde in Deutschland auch von der Kommission E anerkannt. Während das Indikationsgebiet der ESCOP-Monographie mit jenem der Kommission E übereinstimmt, wird im französischen „Bulletin officiel No. 90/22 bis“ [10] die Brennesselwurzel, neben Miktionsbeschwerden, die im Zusammenhang mit Funktionsstörungen der Prostata stehen, zusätzlich auch zur Verbesserung der renalen Wasserausscheidung empfohlen. Bei einer Anwendung der Brennesselwurzel im Falle von BHP (Benign Prostate Hyperplasia) Stadium I-II sollte beachtet werden, dass die Droge nur die Symptome mildert, die Ursache aber nicht beheben kann. Daher sollte in regelmäßigen Abständen ein Facharzt konsultiert werden [2].

Die Teezubereitung erfolgt mit 1,5 g grob gepulverter Droge, die zunächst mit kaltem Wasser angesetzt, dann zum Kochen gebracht und schließlich 1 min lang kochend gehalten wird. Anschließend wird 10 min abgedeckt ziehen gelassen und abgeseiht. Die mittlere Tagesdosis beträgt 4 - 6 g Droge [2].

Gemäss Kommission E sind keine Kontraindikationen und Interaktionen mit anderen Arzneimitteln bekannt, während Schwangerschaft und Laktation bestehen keine Einschränkungen. Als Nebeneffekt wird das vereinzelte Auftreten leichter gastrointestinaler Beschwerden erwähnt, während die ESCOP hier zusätzlich noch seltene Fälle allergischer Hautreaktionen zitiert.

Pharmakologie

In der modernen Phytotherapie gelten Miktionsbeschwerden bei BPH Stadium I-II als Hauptanwendungsgebiet für Zubereitungen aus Brennesselwurzeln [11, 12]. Bei der Entstehung der BPH handelt es sich allem Anschein nach um einen multifaktoriellen Prozess. Die allgemein gültige Hypothese besagt, dass die zugrundeliegenden pathogenetischen Mechanismen durch eine

Gleichgewichtsveränderung verschiedener Hormone und Mediatoren ausgelöst werden. Dazu gehören demnach eine erhöhte Konzentration von SHBG (Sexual hormone binding globuline), eine gesteigerte Enzymaktivität der 5 α -Reductase und der Aromatase, die zu einer vermehrten Produktion von Dihydrotestosteron bzw. Estrogen führt, eine erhöhte Konzentration an Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine und Leukotriene, sowie ein erhöhter Cholesterolspiegel [13].

Für pharmakologisch-experimentelle Untersuchungen und für klinische Studien wurden bisher meist wässrig-alkoholische Extrakte eingesetzt. In erster Linie wurden Methanol und Ethanol in Konzentrationen von 20 - 60 % verwendet. In verschiedenen Studien konnten mit diesen Extrakten Hemmeffekte auf die Prostata-Aromatase, die 5 α -Reductase, Wechselwirkungen mit SHBG, dem wichtigsten androgen-Transport-Protein im Blut, sowie verschiedene anti-inflammatorische Effekte, wie Komplement-Aktivierung und Leukozytenelastase-Hemmung nachgewiesen werden [13-19].

Bisher lässt sich kein für die Wirksamkeit der Brennesselwurzel hauptsächlich verantwortlicher Inhaltsstoff identifizieren. Die noch bis vor kurzem als Wirkstoffe postulierten Steroide (b-Sitosterin, b-Sitosterin glucosid, d-7-Sterole) kommen im wässrig-ethanolischen Extrakt in so geringer Konzentration vor, dass eine Beteiligung dieser Stoffe an der diskutierten Blockierung der SHBG-Bindungsstelle bezweifelt werden muss [20]. Untersuchungen an einzelnen, in Extrakten vorkommenden Substanzen deuten darauf hin, dass verschiedene Inhaltsstoffe am Wirkmechanismus der Brennesselwurzel beteiligt sein müssen:

- * Die Lignane (+)-Neo-olivil, (-)-Secoisolariciresinol, Dehydrodiconiferylalcohol, Isolariciresinol und 3,4-Divanillyl-tetrahydrofuran zeigten in einem *in vitro* Assay eine Bindungsaffinität zum menschlichen SHBG [21, 22].
- * Für einen wässrigen Auszug aus Brennesselwurzeln wurden antiphlogistische Effekte nachgewiesen, wobei als Wirkfraktion die sauren Polysaccharide vermutet wurden. Mit einem auf Polysaccharide angereicherten methanolischen Extrakt aus Wurzeln von *Urtica dioica* konnte kürzlich gezeigt werden, dass er *in vitro* die Proliferation von menschlichen Prostata-Carcinom-Zellen (LNCaP-Zellen) dosisabhängig hemmt. Eine zytotoxische Wirkung hatte der Extrakt dagegen nicht [23, 24].
- * In einer anderen Studie konnte nachgewiesen werden, dass UDA (*Urtica dioica* Agglutinin) *in-vitro* in Konzentrationen von 100 ng - 100 μ g in der Lage war, die Bindung von radioaktiv markierten Epidermal Growth Factor (EGF) auf dessen Rezeptor an A 431-Epidermoid-Cancer-Zellen um bis zu 50 % zu hemmen. Die Wirkung von UDA wurde durch die Anwesenheit von 10 mM N,N',N''-Triacetylchitotriose aufgehoben. Die Autoren vermuten, dass damit eine mögliche Wirkweise von UDA geklärt werden konnte [25].

Klinische Studien

Neben acht offenen Studien und Anwendungsbeobachtungen liegen vier Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit vor. Die vier kontrollierten Studien wurden mit einem methanolisch-wässrigen Extrakt (20 % (V/V), DEV ca. 10:1) durchgeführt.

In einer von Vontobel et al. (1985) unternommenen Studie an 50 Patienten mit BPH wurde bei einer Tagesdosis von 600 mg Extakt und einer Behandlungsdauer von 9 Wochen in der Verum-Gruppe eine signifikante Senkung des sexualhormonbindenden Globulins und eine

signifikante Steigerung des Miktionsvolumens (44 %) sowie des maximalen Harnflusses (9 %) beobachtet [26].

Mit demselben Präparat in derselben Dosierung wurde von Danthe und Schmidt (1987) eine weitere Doppelblindstudie an 79 Patienten mit BPH durchgeführt. Im Verlauf der 4 - 6-wöchigen Behandlung nahm in der Verum-Gruppe signifikant der Harnfluss zu (14 %) [27].

In einer Studie von Fischer und Wilbert (1992) wurden 40 Patienten mit BPH zunächst 4 Wochen mit Placebo behandelt. Dann erfolgte eine Randomisierung und die Verum-Gruppe erhielt über 24 Wochen pro Tag 1200 mg Brennnesselwurzelextrakt. Die Wirksamkeit wurde mit dem Boyarski-Score ausgewertet. Ab der 4. Behandlungswoche ergaben sich im Vergleich zur Placebo-Gruppe hinsichtlich dieses Symptomenscores signifikante Verbesserungen. Zudem nahm in der Verumgruppe die Konzentration des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) signifikant ab [28].

Eine weitere Studie wurde von Engelmann et al. (1996) an 41 Patienten mit BPH durchgeführt. Sie erhielten über 12 Wochen eine flüssige Extraktzubereitung, die 5 - 6 g Wurzel Droge entsprach. Als Bewertungskriterien dienten der Internationale Prostata-Symptomen-Score (IPSS), die Einstufung der Lebensqualität, der maximale Harnfluss und die Restharnmenge. Der IPSS-Score reduzierte sich während der Behandlung in der Verumgruppe um 9,5 Punkte, während er in der Placebo-Gruppe nur um 4,7 Punkte abnahm. Der Unterschied war statistisch signifikant. Tendenziell, aber nicht statistisch signifikant bessere Ergebnisse ergaben sich auch in den Parametern Lebensqualität, maximaler Harnfluss und Restharnmenge [29].

Als unerwünschte Wirkungen traten in einer Anwendungsbeobachtung mit 4087 Patienten über 6 Monate mit 600-1200 mg Extrakt pro Tag nur gelegentlich leichte Magen-Darm-Beschwerden (33 Fälle), sowie sehr selten Hautallergien (9 Fälle) auf. Gegenanzeigen sind keine bekannt.

Wegen der somit im Vergleich zu synthetischen Prostatamitteln (α-Rezeptorenblocker und 5α-Reduktase-Hemmstoffe) deutlich besseren Verträglichkeit, insbesondere auch in Bezug auf die Sexualfunktion, stellen Brennnesselwurzel-extrakt-Präparate, oft auch in Kombination mit Extrakten aus *Serenoa repens* oder *Pygeum africanum*, eine sehr interessante Alternative in der Therapie der BPH dar und werden von den Ärzten gerne verschrieben.

Tab. 1: Die Einteilung der Stadien der BPH nach Alken

	Kompensationsgrad	Symptome
Stadium I (= Reizstadium)	Stadium der Kompensation	Dysurie, Pollakisurie, Nykturie, verzögerter Miktionsbeginn, schwacher Harnstrahl, Nachträufeln, kein Restharn
Stadium II (= Restharn-stadium)	Stadium der inkompletten Harnretention, beginnende Dekompensation	Zunehmende Miktions-beschwerden (besonders morgens), gehäufte Nykturie, Restharnbildung (> 100 ml)
Stadium III (= Stadium der kompletten Harnretention)	Stadium der völligen Dekompensation	Komplette Harnverhaltung oder Überlaufblase mit Harträufeln, Harnstauungs-niere, schleichende Urämie

Literatur

- [1] Nöske, H.D., Die Effektivität pflanzlicher Prostatamittel am Beispiel von Brennnessel-wurzelextrakt. *ÄrzteZ Naturheilverf.* 35, 18-27 (1994).
- [2] Wichtl, M. (Hrsg.), Teedrogen und Phytopharmaka, 3. Aufl., S. 596-598, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1997
- [3] Hartke, K., Hartke, H., Mutschler, E., Rücker, G., Wichtl, M. (Hrsg.) Arzneibuch-Kommentar - Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen Arzneibuch und zum Deutschen Arzneibuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2000
- [4] Lee, R.T., Gabius, H.J., Lee, Y.C., Thermodynamic parameters of the interaction of *Urtica dioica* agglutinin with N-acetylglucosamine and its oligomers. *Glycoconj. J.* 15, 649-655 (1998)
- [5] Saul, F.A., Rovira, P., Boulot, G., Damme, E.J., Peumans, W.J., Truffa, Bachi, P., Bentley, GA, Crystal structure of *Urtica dioica* agglutinin, a superantigen presented by MHC molecules of class I and class II. *Structure Fold Des.* 8, 593-603 (2000).
- [6] Harata, K., Muraki, M., Crystal structures of *Urtica dioica* agglutinin and its complex with tri-N-acetylchitotriose. *J. Mol. Biol.* 297, 673-681 (2000)
- [7] Beck E., Brennnesselwurzel - Zur Frage der Standardisierbarkeit des wässrigen Methanolextrakts von *Urticae radix* mit Hilfe von reduzierenden Substanzen und Aminosäuren. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 129, 2169 - 2172 (1989)
- [8] Schilcher, H., Effenberger, S., Zur Standardisierung von Brennnesselwurzel Scopoletin und β -Sitosterol - zwei geeignete Leitsubstanzen für *Urticae radix*. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 126, 79-81 (1986)
- [9] Willer, F., Wagner, H., Schecklies, E., *Urtica*-Wurzelextrakte Standardisierung mit Hilfe der ELISA-Technik und der HPLC. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 131, 1217-1221 (1991)
- [10] Bulletin officiel No. 90/22 bis* (Médicament a base de plantes – Avis aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché / The French herbal remedies notice to applicants for marketing authorisation)
- [11] Schilcher, H., Was ist gesichert in der Phytotherapie ? 8. Mitteilung / Phytopharmaka versus synthetische Arzneimittel zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie. *Ärzte Z Naturheilverf.* 38, 449-459 (1997)
- [12] Schulz, V., Hänsel, R., Tyler, V.E., *Rational Phytotherapy - A Physicians' Guide to Herbal Medicine.* 4th ed.. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2001
- [13] Schilcher H., Herbal drugs in the treatment of benign prostatic hyperplasia. In: *Phytomedicines of Europe - Chemistry and Biological Activity*, ACS Symposium Series 691, Hrsg. L.D. Lawson und R. Bauer, S. 62-73, ACS Books (1998)
- [14] Hryb, D.J., Khan, M.S., Romas, N.A., Rosner, W., The Effect of Extracts of the Roots of the Stinging Nettle (*Urtica dioica*) in the Interaction of SHBG with its Receptor on Human Prostatic Membranes. *Planta Med.* 61, 31-32 (1995)
- [15] Hirano, T., Homma, M., Oka, K., Effects of stinging nettle root extracts and their steroidal components on the Na^+/K^+ -ATPase of the benign prostatic hyperplasia. *Planta Med.* 60, 30-33 (1994)
- [16] Lichius, J.J., Muth, C., The Inhibiting Effects of *Urtica dioica* Root Extrakts on Experimentally Induced Prostatic Hyperplasie in the Mouse. *Planta Med.* 63, 307-310 (1997)
- [17] Koch, E., Pharmakologie und Wirkmechanismen von Extrakten aus Sabalfrüchten, Brennnesselwurzeln und Kürbissamen bei der Behandlung der benignen Prostatahyperplasie. In: Loeww, D., Rietbrock, N. (Hrsg.) *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung.* S. 57- 79, Steinkopff Verlag, Darmstadt 1995

- [18] Vahlensieck, W. Jr., Fabricius, P.G., Hell, U., Drug therapy of benign prostatic hyperplasia. *Fortschr. Med.* 114, 407-411 (1996)
- [19] Gansser, D., Spiteller, G., Aromatase inhibitors from *Urtica dioica* roots. *Planta Med.* 61, 138-140 (1995)
- [20] Wagner, H., Willer, F., Kreher, B., Biologically active compounds from the aqueous extract of *Urtica dioica*. *Planta Med.* 55, 452-454 (1989)
- [21] Gansser, D., Spiteller, G., Plant constituents interfering with human sex hormone-binding globulin. Evaluation of a test method and its application to *Urtica dioica* root extracts. *Z. Naturforsch. C.* 50, 98-104 (1995)
- [22] Schöttner, M., Gansser, D., Spiteller, G., Lignans from the roots of *Urtica dioica* and their metabolites bind to human sex hormone binding globulin (SHBG). *Planta Med.* 63, 529-532 (1997)
- [23] Lichius, J.J., Lenz, C., Lindemann, P., Müller, H.H., Aumüller, G., Konrad, L., Antiproliferative effect of a polysaccharide fraction of a 20% methanolic extract of stinging nettle roots upon epithelial cells of the human prostate (LNCaP). *Pharmazie* 54, 768-771 (1999)
- [24] Konrad, L., Müller, H.H., Lenz, C., Laubinger, H., Aumüller, G., Lichius, JJ Antiproliferative effect on human prostate cancer cells by a stinging nettle root (*Urtica dioica*) extract. *Planta Med.* 66, 44-47 (2000)
- [25] Wagner, H., Geiger, W.N., Boos, G., Samtleben, R., Studies on the binding of *Urtica dioica* agglutinin (UDA) and other lectins in an in vitro epidermal growth factor receptor test. *Phytomedicine* 1, 287-290 (1995)
- [26] Vontobel H.P., Herzog R., Rutishauser G., Kres H., Ergebnisse einer Doppelblindstudie über die Wirksamkeit von ERU-Kapseln in der konservativen Behandlung der BPH. *Urologe [A]* 24, 49-51 (1985)
- [27] Danthe G., Schmid H., Phytotherapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH). *Urologe [B]* 27, 223-6 (1987)
- [28] Fischer M., Wilbert D., Wirkprüfung eines Phytopharmakons zur Behandlung der BPH. In: Rutishauser G., editor. *Benigne Prostatahyperplasie III. Klinische und experimentelle Urologie* 22. München-Bern-Wien-New York: Zuckschwerdt. 79-84 (1992)
- [29] Engelmann U., Boos G., Kres H., *Urologe [B]* 36, 287-91 (1996)