

### **Tee schützt vor Bakterien und Viren**

**Prof. Dr. rer. nat. Peter Imming, Institut für Pharmazeutische Chemie,  
Philipps-Universität Marburg**

Neben Wasser ist Tee weltweit das am häufigsten genossene Getränk. In Asien werden dem Tee nicht nur belebende, sondern auch in hohem Grade gesundheitsfördernde Eigenschaften zugesprochen. In den vergangenen Jahren ist das wissenschaftliche Interesse an Tee und insbesondere an grünem Tee enorm gestiegen. Dabei wurden ihm unter anderem antikarzinogene, antioxidative, antivirale und antimikrobielle Eigenschaften zugesprochen, für die in erster Linie die enthaltenen Catechine zuständig sein sollen.

### **Bakterizide Wirkung von Tee-Extrakt**

Die ersten gesicherten wissenschaftlichen Untersuchungen über die antibakterielle Wirkung von Tee wurden von dem britischen Offizier Major J. G. McNaught durchgeführt. Er zeigte 1906, dass Tee, in der üblichen Weise aufgebrüht, die Durchfall-Erreger *Salmonella typhi* und *Brucella melitensis* abtötet<sup>1</sup>. Er schlug deshalb vor, den Soldaten Tee statt Wasser in ihre Feldflaschen zu füllen, um die Ausbreitung von Typhus einzudämmen. Diese Untersuchungen scheinen aber weiter keine Beachtung gefunden zu haben, obwohl sie in den zwanziger Jahren nochmals in einem Handelsblatt erwähnt wurden<sup>2</sup>. Erst 1956 griff Berdycheva die Experimente wieder auf und wies die bakterizide Wirkung von grünem und einigen Schwarztees gegen den Durchfall-Erreger *Shigella flexneri* nach<sup>3</sup>. 1962 wurde die bakterizide Wirkung gegen *Staphylococcus aureus*, *Shigella dysenteria*, *Salmonella typhi* und *Vibrio El Tor* erkannt<sup>4</sup>. Ryu bestätigte in seinen Untersuchungen (1980/1982) diese Ergebnisse und zeigte darüber hinaus, dass Gram negative Bakterien wie der Durchfall-Erreger *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*, Erreger von Infektionen des Respirationstraktes, weit geringere Empfindlichkeit gegenüber Tee zeigten<sup>5,6</sup>. Da die experimentellen Bedingungen der einzelnen Studien weit auseinander gingen, gestaltete sich der Vergleich untereinander schwierig. Es wurden z. B. verschiedene Teesorten und Konzentrationen eingesetzt.

Manche benutzten Tee-Extrakte, andere reine Tee-Inhaltsstoffe. Hamilton-Miller analysierte die publizierten Daten über die Aktivität von Tee-Extrakten gegen medizinisch relevante Bakterien und erstellte eine Liste der sensitiven und resistenten Keime<sup>7</sup>.

**Folgende Erreger zeigten Empfindlichkeit gegenüber Tee oder Tee-Extrakten:**

Gram positiv:

- *Bacillus cereus* Milzbrand-Erreger
- *Clostridium botulinum* Botulismus
- *Clostridium difficile* Durchfall-Erreger
- *Clostridium perfringens* Lebensmittelvergiftung durch Toxin
- *Staphylococcus aureus (incl. MRSA)* Erreger verschiedener Infektionskrankheiten
- *Staphylococcus epidermidis* Erreger verschiedener Infektionskrankheiten
- *Streptococcus zooepidemicus* Erreger verschiedener Infektionskrankheiten  
(Lancefield Gruppe C) bei Tieren
- *Streptococcus mutans* Karieserreger<sup>8</sup>

Gram negativ:

- *Bordetella pertussis* Keuchhusten-Erreger
- *Brucella melitensis* Maltafieber-Erreger
- *Pasteurella multocida* Erreger hämorrhagischer Septikämien
- *Plesiomonas shigelloides* Erreger von Harnwegsinfektionen
- *Proteus mirabilis* Erreger von Harnwegsinfektionen
- *Salmonella typhi A, B* Durchfall-Erreger
- *Salmonella paratyphi* Durchfall-Erreger
- *Shigella dysenteriae* Durchfall-Erreger
- *Shigella flexneri* Durchfall-Erreger
- *Vibrio cholerae* Cholera-Erreger
- *Vibrio El Tor* Cholera-Erreger
- *Vibrio metschnikovii* Cholera-Erreger
- *Vibrio mimicus* Cholera-Erreger
- *Vibrio parahaemolyticus* Cholera-Erreger

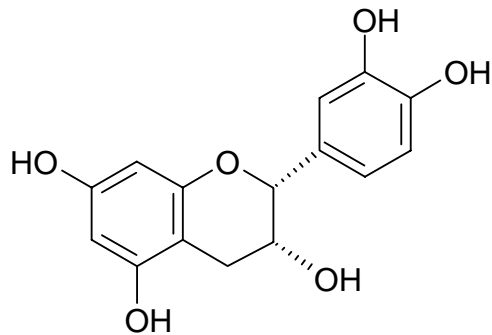
In den neunziger Jahren setzte dann eine intensive Forschungstätigkeit ein. Toda und Mitarbeiter konnten zeigen, dass Schwarztee-Extrakt eine bakterientötende Aktivität gegen *Vibrio cholerae* O1 besitzt. Das Tee-Extrakt hemmte die hämolysierende Aktivität von *Vibrio cholerae* O1 und *Vibrio El Tor* sowie die durch Cholera-Toxin ausgelösten morphologischen Veränderungen von Ovarialzellen beim chinesischen Hamster. Sowohl bei Mäusen als auch Kaninchen reduzierte das Tee-Extrakt die Flüssigkeitsansammlungen, die durch Cholera-Toxin bzw. *Vibrio cholerae* O1 hervorgerufen wurden. Diese Befunde lassen vermuten, dass Tee eine protektive Aktivität gegen *Vibrio cholerae* O1 aufweist<sup>9</sup>.

### **Welchen Inhaltsstoffen lässt sich die antimikrobielle Wirkung zuschreiben?**

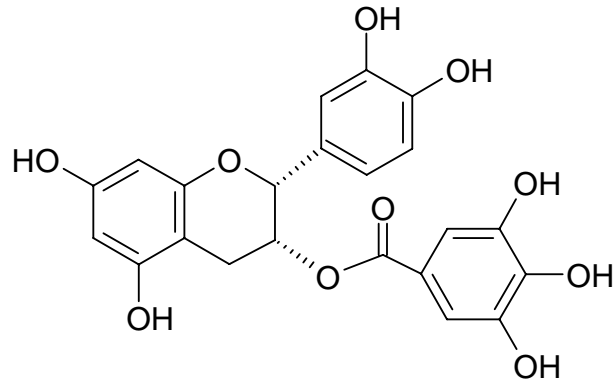
Man kann rasch ausschließen, dass Koffein im Tee einen signifikanten Anteil an der antibakteriellen Aktivität hat, da eine Tasse Kaffee mit derselben oder höheren Menge Koffein eine weit geringere antimikrobielle Wirksamkeit zeigt. Untersuchungen mit reinem Koffein bestätigten, dass viele Bakterienarten keine nachhaltige Reaktion auf hohe Koffeinkonzentrationen (400 µg/ml) zeigten<sup>10</sup>.

Murori und Kubo testeten zehn flüchtige Duftstoffe des grünen Tees gegen acht Bakterienarten. Nur Nerolidol zeigte bei einer Konzentration von 25 bis 50 µg/ml gegen *Staphylococcus aureus* (Entzündungen) und *Streptococcus mutans* (Karies) eine Wirkung<sup>11</sup>. Da die Konzentration der flüchtigen Stoffe aber nur 7 µg/ml im grünen Tee beträgt, kann diese Substanzklasse sicher nicht für die antibakterielle Wirkung von Tee verantwortlich sein.

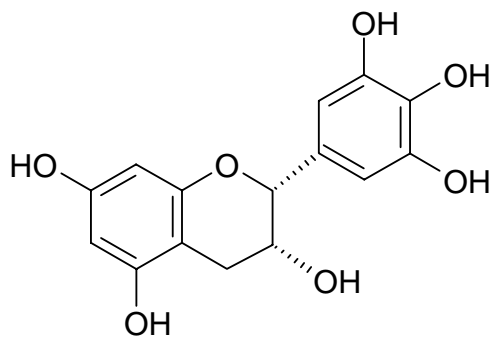
Grüner Tee enthält neben Koffein vor allem Catechine. Diese sind als hydrierte Flavone oder Anthocyanidine aufzufassen. Sie bilden die Grundsubstanz einer Reihe natürlicher Gerbstoffe, die z. B. bei der „Fermentierung“ zu Schwarztee durch oxidative Polymerisation entstehen und zu den nicht-hydrolysierbaren Gerbstoffen zählen. Die strukturell einfachsten Flavone sind: (+)-Catechin (C), (-)-Epicatechin (EC), (+)-Gallocatechin (GC), (-)-Epigallocatechin (EGC), (-)-Epicatechingallat (ECG) und (-)-Epigallocatechingallat (EGCG).



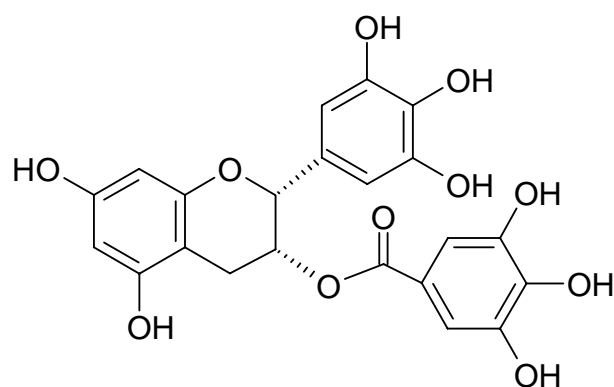
(-) Epicatechin (EC)



(-) Epicatechingallat (ECG)



(-) Epigallocatechin (EGC)



(-) Epigallocatechingallat (EGCG)

Die Catechine machen in Grüntee etwa 17 bis 30 Prozent des Trockengewichtes aus. Bei schwarzem Tee sind es nur zehn Prozent, da während der Oxidation („Fermentierung“) aus einem großen Teil der Catechine höhermolekulare Stoffe wie Theaflavine, Theaflavinsäuren, Theaflagalline und vor allem Thearubigine entstehen. Theaflavine sind orangefarbene Verbindungen, die entscheidend zu Farbe und adstringierendem Geschmack des schwarzen Tees beitragen, und deren Gehalt positiv mit der olfaktorischen Qualität des Tees korreliert. Den größten Teil der Oxidationsprodukte machen die Thearubigine aus. Dabei handelt es sich um ein chemisch schwer charakterisierbares Gemisch orange- bis braunroter Verbindungen, deren Molekülmassen zwischen 700 und 40.000 liegen.



Zusammensetzung des Grüntee- und Schwarztee-Getränks: 2,3 g Teeblätter/150 ml Wasser, entspr. 750 mg Trockenextrakt (TE) (aus <sup>12</sup> )				
	Grüner Tee		Schwarzer Tee	
	% TE	mg/Tasse	% TE	mg/Tasse
Koffein	7,43	56	7,56	57
Epicatechin	1,98	15	1,21	9
Epicatechingallat	5,20	39	3,86	29
Epigallocatechin	8,42	63	1,1	8
Epigallocatechingallat	20,3	152	4,63	35
Flavonole	2,23	17	Spuren	
Theaflavine	-	-	2,62	20
Thearubigine	-	-	35,9	269
Aminosäuren	7,2	54	6,5	49
davon Theanin	4,7	35	3,6	27
organische Säuren	-	-	2,76	21
Monosaccharide	6,85	51	6,68	50

Die Cholera-Erreger *Vibrio cholerae* und *Vibrio El Tor* sowie die in Schalentieren vorkommende Art *Vibrio parahaemolyticus* sezernieren Toxine, deren Giftigkeit für das auftretende Krankheitsbild verantwortlich ist. Toda und Mitarbeiter führten die Versuche an den Cholera-Bakterien mit isolierten Catechinen durch. Sie stellten Unterschiede in der Wirksamkeit fest, die sie auf die Tertiärstruktur der Catechine zurückführten. (+)-Catechin (C) und (+)-Gallocatechin (GC) zeigten keine, (-)-Epicatechin (EC) und (-)-Epigallocatechin (EGC) eine schwache Aktivität. (-)-Catechingallat (CG), (-)-Epicatechingallat (ECG) und (-)-Epigallocatechingallat (EGCG) sowie Theaflavindigallat (TF3) erwiesen sich als potenteste Wirkstoffe<sup>13</sup>.

### **Das Problem Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*-Stämme**

Gegenüber dem Antibiotikum Methicillin resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) stellen ein ernsthaftes Problem in Krankenhäusern dar, da sie die häufigste Ursache für schwer behandelbare Infektionen sind. Schon 1991 zeigten Toda und Mitarbeiter, dass Tee-Extrakt, EGCG und Theaflavindigallat in vitro das Wachstum von MRSA hemmen. Sie

postulierten als Wirkmechanismus die Zerstörung der Lipid-Doppelschicht in der Bakterienzellwand<sup>14</sup>.

In weiterführenden Versuchen belegten sie, dass das Antibiotikum Oxacillin (allein) selbst bei einer Konzentration von 40 µg/ml keine antibakterielle Aktivität gegen MRSA aufweist. Wurden dem Nährmedium jedoch Catechine (25 bis 100 µg/ml) zugefügt, zeigte Oxacillin (5 bis 12,5 µg/ml) eine antibakterielle Aktivität gegen alle MRSA Kulturen. Der ausschließliche Zusatz von Oxacillin (5 µg/ml) oder Catechin (100 µg/ml) zeigte gleiche Wachstumskurven der überlebenden Bakterien wie die Kontrollgruppe. Die Kombination beider Stoffe reduzierte die Anzahl der lebensfähigen Bakterien jedoch nach 24-stündiger Kultur auf 1/100 bis 1/10.000. Die Kombination von Catechin mit verschiedenen Antibiotika wie Methicillin (12,5 µg/ml), Aminobenzylpenicillin (32 µg/ml), Tetracyclin (2,5 µg/ml) und Chloramphenicol (12,5 µg/ml) zeigte ebenfalls antibakterielle Aktivität gegen multiresistente MRSA<sup>15</sup>.

Der Vergleich der einzelnen Catechine zeigte, dass alle Catechine (EC, EGC, ECG und EGCG) antibakterielle Aktivität gegen MRSA und MSSA (= Methicillin-empfindliche *Staph. aureus*-Stämme) besaßen. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MIC) der Catechine – also die minimale Dosis, bei der eine Wirkung eintritt – lag mit 128 µg/ml und mehr sehr hoch. Bei der Untersuchung der MIC von beta-Lactamen (Penicillin, Cephalosporin u. ä. Antibiotika) in Kombination mit Catechinen auf Methicillin resistente *Staphylococcus aureus* senkte ECG (50 µg/ml) als wirksamste Substanz die MIC von Oxacillin um das 250- bis 500-fache. Gefolgt wurde es von EGCG (50 µg/ml, 8- bis 120-fach). Die anderen Catechine reduzierten die MIC der beta-Lactame nur geringfügig.

Da die starke Reduzierung der MIC bei beta-Lactamen mit ECG und EGCG bereits bei einer Konzentration von 25 bis 50 µg/ml auftrat, kann die Zerstörung der Lipid-Doppelschicht der Bakterienzellwand zumindest nicht der einzige Wirkort der Catechine sein. Da die MIC von beta-Lactamen interessanterweise gegenüber MSSA nicht signifikant reduziert wurde, vermuteten Shiota und Mitarbeiter das Penicillin-bindende Protein 2' (PBP2') oder seine genetische Expression als möglichen Angriffsort der Catechin-Aktivität<sup>16</sup>. Penicillin-bindende Proteine sind Enzyme, die die Bakterien für den Aufbau ihrer Zellwand benötigen und die durch Angriff der Penicilline gehemmt werden. PBP2' ist gegen Penicilline und andere beta-Lactam-Antiinfektiva weitgehend unempfindlich.

Eine andere Arbeitsgruppe bestätigte den synergistischen Effekt von EGCG mit beta-Lactamen, Carbapenemen<sup>17</sup> und Ampicillin/Sulbactam<sup>18</sup>. Weitere Antibiotika wie Tetracyclin, Minocyclin, Chloramphenicol, Streptomycin, Gentamicin, Kanamycin, Erythromycin, Rifampicin und Ofloxacin zeigten ebenfalls additive oder aber indifferente Wirkung. Im Gegensatz dazu zeigte EGCG in Kombination mit Glycopeptid-Antibiotika (Vancomycin, Teicoplanin und Polymyxin B) antagonistische Effekte. Gemeinsame Eigenschaft dieser Antibiotika ist ein Peptid-Grundgerüst, was auf eine direkte Bindung des EGCGs an die Antibiotika schließen lässt<sup>19</sup>. Tee-Catechine haben also nicht immer einen positiven Effekt auf die Wirkung von Antibiotika.

### **Klinische Studie – Inhalation von Tee-Catechinen**

In einer klinischen Studie inhalierten zwölf ältere Patienten, die im Respirationstrakt MRSA aufwiesen, vier Wochen lang dreimal täglich nasal mit einem Nebulator eine Lösung von Tee-Catechinen (3,7 g/L, 43 % EGCG) in einer Salz/Bromhexin-Lösung. Verglichen mit der Kontrollgruppe von ebenfalls zwölf Personen, die nur Salz/Bromhexin inhalierten, war die Verringerung oder das vollständige Verschwinden der Erreger bereits nach einer Woche signifikant höher. Auch konnte die Zeit des Krankenhausaufenthaltes deutlich reduziert werden. Während der Studien wurden bei keinem Patienten schädigende Nebenwirkungen beobachtet. Catechin-Inhalationen zeigen also zumindest über einen gewissen Zeitraum einen wachstumshemmenden Effekt auf MRSA und eine Verkürzung der Hospitalisation<sup>20</sup>.

### **Antivirale Eigenschaften der Catechine**

Catechine haben jedoch nicht nur eine antibakterielle Wirkung. Toda und seine Arbeitsgruppe untersuchten, ob Schwarztee-Extrakt die Infektivität von *Influenza*-Viren bei Mäusen hemmt. Dazu wurde eine Versuchsgruppe nasal mit *Influenza*-Viren infiziert. Das Körpergewicht nahm rasch ab, und innerhalb von zehn Tagen starben alle Mäuse. Der zweiten Versuchsgruppe wurde eine Mischung aus *Influenza*-Viren mit zwei Massenprozent Schwarztee-Extrakt fünf Minuten nach Herstellung der Mischung auf gleiche Weise appliziert. Diese Extraktmenge entspricht der üblichen Dosierung von Schwarztee als Genussmittel. Alle Mäuse zeigten normale Gewichtszunahme und

überlebten. Bei neun der zehn eingesetzten Mäuse konnte kein Antikörper gegen *Influenza*-Viren nachgewiesen werden. Aus den Ergebnissen wurde geschlossen, dass Schwarztee-Extrakt schon in normaler Dosierung die Infektivität von *Influenza*-Viren bei Mäusen völlig hemmt und im Körper auch keine Reversion (= "Reaktivierung") des Tee-inaktivierten *Influenza*-Virus erfolgt<sup>21</sup>.

Bei Einsatz der einzelnen Catechine konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass (-)-Epigallocatechingallat (EGCG) und Theaflavindigallat (TF3) bei einer Konzentration von 1 bis 10  $\mu\text{M}$  die Infektiosität sowohl von *Influenza-A*-Virus als auch *Influenza-B*-Virus in Madin-Darby-Kaninchennierenzellen (MDCK) *in vitro* hemmten. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten, dass EGCG und TF3 (1 mM) die *Influenza*-Viren ebenso agglutinierten wie der Antikörper, und dass sie die Viren daran hinderten, sich an MDCK-Zellen anzulagern. Auch hemmten EGCG und TF3 (1-16  $\mu\text{M}$ ) die Hämagglutination durch *Influenza*-Viren. Diese Ergebnisse zeigen, dass sich Tee-Polyphenole an das Hämagglutinin der *Influenza*-Viren binden, die Adsorption an MDCK-Zellen verhindern und so die Infektiosität blockieren<sup>22</sup>.

### **Zusammenfassung**

Tee und Tee-Extrakte hemmen schon in haushaltsüblichen Konzentrationen die Infektiosität und das Wachstum verschiedener Bakterien- und Viren-Arten. Verantwortlich sind dafür die Catechine. Sehr interessant ist die Wachstumshemmung multiresistenter Staphylokokken-Stämme durch Kombination bestimmter Antibiotika mit Tee-Catechinen. Eine weitere Erforschung dieses aktuellen Befunds scheint ebenso sinnvoll wie die althergebrachte Verwendung von Tee-Aufgüssen gegen Infektionen der Schleimhäute und des Verdauungstraktes.

## Literatur

---

1. McNaught JG (1906) On the Action of Cold or Lukewarm Tea on *Bacillus typhosus*: Journal of the Royal Army Medical Corps 7:372-373
2. Anonymus (1923) Using Tea to fight Typhoid: Tea and Coffee Trade Journal 129
3. Berdycheva SI (1956) The Action of Tea on *Shigella paradysenteriae*: Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii i Immunobiologii 27: 79-82
4. Das DN (1962) Studies on the Antibiotic Activity of Tea: Journal of the Indian Chemical Society 39:849-854
5. Ryu E (1980) Prophylactic Effect of Tea on Pathogenic Micro-organism Infection to Human and Animals: International Journal of Zoonosis 7:164-170
6. Ryu E et al (1982) The Inhibition of Growth of Selected Bacteria by Incorporating Powdered Tea in the Medium: International Journal of Zoonosis 9:73-76
7. Hamilton-Miller JMT (1997) Microbiological Properties of Tea Infusions: In: Schubert R, Spiro M Chemical and Biological Properties of Tea Infusions: German Medical Information Services, Umwelt und Medizin Verlagsges Frankfurt 63-75
8. Matsumoto M, Minami T, Sasaki H, Sobue S, Hamada S, Ooshima T. (1999) Inhibitory effects of oolong tea extract on caries-inducing properties of mutans streptococci. Caries Res 33:441-5.
9. Toda M, Okubo S, Ikigai H, Suzuki T, Suzuki Y, Shimamura T (1992) The protective activity of tea catechins against experimental infection by *Vibrio cholerae* O1. Microbiol Immunol 36:999-1001
10. Kubo I, Murori H, Himejima M (1992) Antimicrobial Activity of Green Tea Flavor Components and their Combination Effects: J Agricultural and Food Chemistry 40:245-248
11. Kubo I, Muroi H (1993) Combination Effects of Antimicrobial Compounds in Green Tea Flavour against *Streptococcus mutans*: J Agricultural and Food Chemistry 41:1102-1105
12. Graham HN (1984) Tea: The Plant and its Manufacture; Chemistry and Consumption of the Beverage: In Spiller GA (Ed.): The Methylxanthine beverages and foods 29-74. Lissabon, New York
13. (a) Ikigai, H, Toda M, Okubo S, Hara Y, Shimamura T (1990) Relationship between the anti-hemolysin activity and the structure of catechins and theaflavins. Nippon Saikingaku Zasshi 45:913-919

- (b) Toda M, Okubo S, Ikigai, H, Shimamura T (1990) Antibacterial and anti-hemolysin activities of tea catechins and the structural relatives. *Nippon Saikingaku Zasshi* 45:561-566
14. Toda M, Okubo S, Hara Y, Shimamura T (1991) Antibacterial and Bactericidal Activities of Tea Extracts and Catechins against Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*: *Nippon Saikingaku Zasshi* 46:839-45
15. Takahashi O, Cai Z, Toda M, Hara Y, Shimamura T (1995) Appearance of Antibacterial Activity of Oxacillin against Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* in the Presence of Catechin: *Kansenshogaku Zasshi* 69:1126-1134
16. Shiota S, Shimizu M, Mizushima T, Ito H, Hatano T, Yoshida T, Tsuchiya T (1999) Marked Reduction in the Minimum Inhibitory Concentration of beta-Lactams in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Produced by Epicatechin Gallate, an Ingredient of Green Tea (*Camellia sinensis*): *Biol Pharm Bull* 22:1388-1390
17. Hu ZQ, Zhao WH, Asano N, Yoda Y, Hara Y, Shimamura T (2002) Epigallocatechin Gallate Synergistically Enhances the Activity of Carbapenems against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: *Antimicrob Agents Chemother* 46:558-560
18. Hu ZQ, Zhao WH, Hara Y, Shimamura T (2001) Epigallocatechin gallate synergy with ampicillin/sulbactam against 28 clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: *J Antimicrob Chemother* 48:361-364
19. Hu ZQ, Zhao WH, Yoda Y, Asano N, Hara Y, Shimamura T (2002) Additive, indifferent and antagonistic effects in combinations of epigallocatechin gallate with 12 non-beta-lactam antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: *J Antimicrob Chemother* 50:1051-1054
20. Yamada H, Ohashi K, Atsumi T, Okabe H, Shimizu T, Nishio S, Li XD, Kosuge K, Watanabe H, Hara Y (2003) Effects of tea catechin inhalation on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in elderly patients in a hospital ward: *J Hosp Infect* 53:229-231
21. Nakayama M, Toda M, Okubo S, Hara Y, Shimamura T (1994) Inhibition of the infectivity of influenza virus by black tea extract: *Kansenshogaku Zasshi* 68:824-829
22. Nakayama M, Suzuki K, Toda M, Okubo S, Hara Y, Shimamura T (1993) Inhibition of the infectivity of influenza virus by tea polyphenols: *Antiviral Res* 21:289-99