



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Ätherische Öle und ihr Einfluss auf Arzneimittelwirkungen: Einige Beispiele“

verfasst von

Mirna Gološ

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, Februar 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Diplomstudium Pharmazie

Betreut von: Univ.-Prof. Mag. pharm. Dr. Gerhard Buchbauer

Danksagung

Mein erster Dank gilt an Herrn Prof. Dr. Gerhard Buchbauer, der mir dieses spannende Thema anvertraut hat, mich betreut hat und mir bei der Entstehung dieser Arbeit jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Es war mir eine Ehre mit Ihnen zusammenarbeiten zu dürfen.

Weiters möchte ich mich bei allen Familienmitgliedern und Freunden, sowie dem Kollektiv der St. Anna Apotheke (1140 Wien) für die Unterstützung bedanken. Sie alle haben mich immer motiviert und haben meine Studienzeit in jedem Hinblick bereichert.

Ihr habt es mir um einiges erleichtert.

Der größte Dank gilt aber meinen Eltern.

Ihr habt es mir ermöglicht, euch widme ich diese Arbeit.

Zahvalnica

Prije svega želim da se zahvalim prof. dr. Gerhard Buchbauer-u, koji mi je povjerio ovu interesantnu temu, sa velikom posvećenošću pratio moj rad i bio uvijek tu kada mi je trebao savjet.

Bila mi je velika čast saradjivati sa Vama.

Dalje se želim zahvaliti cijeloj porodici i prijateljima, kao i kolektivu St. Anna apoteke (1140 Beč) za podršku koju su mi davali svo ovo vrijeme. Svi oni su na svoj način obogatili moje vrijeme studiranja i učinili ga nezaboravnim.

Svi vi ste mi ovo olakšali.

Najveće hvala ipak ide mojim roditeljima.

Vi ste mi ovo omogućili, vama posvećujem ovaj rad.

Abstract

All over the world, every day, people use a variety of medicinal plants in order to treat diseases. Together with the increased appearance of common and self initiative usage of herbal preparations there is also an increased need of knowing and understanding possible interactions with concomitantly taken drugs. This work therefore provides an overview of available evidence about the influence of different essential oils on conventional medicinal administration. The aim was also to demonstrate the impact of volatile oils on the effect of drugs if applied together.

There is a general belief that herbal products, thus essential oils too, are safe because they are natural. As it turned out this is a hazardous oversimplification. Since essential oils are mixtures of multiple active ingredients, while synthetic drugs usually contain single chemical entities, it is theoretically more likely for essential oils to interact with drugs, then it is for one drug to interact with another. The following pages will reveal a variety of volatile oils or their ingredients and the way they interact with drugs. Most of them are pharmacokinetic ones, while pharmacodynamic interactions seem to be less studied.

In conclusion it should be mentioned that each and every of here presented essential oils has the potential to interact with drugs. While some of these interactions may have a negligible impact on to the effect of drugs, others may be a serious threat to health. Under certain circumstances it could also be possible to use the effects of these interactions to the benefits of people, but in order to do so further clinical investigations are needed.

Abstract

Täglich werden weltweit unterschiedlichste Phytopharmaka zur Linderung verschiedener Leiden eingesetzt. Zusammen mit der zunehmenden Häufigkeit einer selbständigen Anwendung pflanzlicher Produkte seitens der Patienten steigt auch die Notwendigkeit mögliche Wechselwirkungen mit herkömmlichen Arzneistoffen zu kennen und zu verstehen. Diese Arbeit bietet daher einen Überblick über die verfügbaren Daten bezüglich der Einflüsse ätherischer Öle auf konventionelle Medikamente und ihre Wirkung.

Irrtümlicherweise herrscht eine Überzeugung der Mehrheit, dass pflanzliche Zubereitungen und somit auch ätherische Öle in jedem Hinblick sicher und unbedenklich sind, da es sich dabei um natürlich vorkommende Stoffe handelt. Die Wahrscheinlichkeit aber, dass diese Öle als Mischungen verschiedener Verbindungen eine Arzneimittelwechselwirkung eingehen können, ist viel größer als es bei synthetischen Wirkstoffen mit nur einer chemischen Verbindung, der Fall ist. In diesem Sinne werden auf den folgenden Seiten unterschiedliche ätherische Öle, ihre Bestandteile und Wege auf welchen diese mit verschiedenen Arzneimitteln interagieren besprochen. Bei einem Großteil dieser Wechselwirkungen handelt es sich um pharmakokinetische Interaktionen, während pharmakodynamische nicht genügend untersucht zu sein scheinen.

Abschließend sollte erwähnt werden, dass jedes der hier genannten Öle in der Lage ist mit Arzneistoffen wechselzuwirken. Die Auswirkungen dieser Interaktionen sind unterschiedlich. Während manche vernachlässigbar sind, könnten andere entweder ernsthafte gesundheitliche Schäden bewirken oder zum Nutzen der Patienten eingesetzt werden. In jedem dieser Fälle besteht der Bedarf nach weiteren klinischen Untersuchungen.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	7
Anis	11
Bitterorange	15
Kamille	18
Knoblauch	20
Pfefferminze	22
Rosmarin	25
Einzelne Terpene	
Carvacrol	27
Cital	28
Myrcen	29
Antibitika und Antimykotika	31
Zusammenfassung	35
Literaturverzeichnis	38
Curriculum vitae	47

Einleitung

Ätherische Öle sind Gemische flüssiger, lipophiler und vor allem flüchtiger Verbindungen. Das Wort „ätherisch“ deutet schon auf diese Eigenschaft hin, denn es wurde von dem griechischen Wort „aither“ abgeleitet und bedeutet so viel wie „Himmelsluft“ bzw. leicht flüchtig [1]. Ätherische Öle werden von intakten Pflanzen gebildet und in speziellen Depots, wie kleinen Öldrüsenzellen, intrazellulären Exkretäumen, Drüsenhaaren und Drüsenschuppen gespeichert. Sie können durch physikalische Prozesse gewonnen werden, dabei unterscheidet sich ihre Zusammensetzung in Abhängigkeit von genetischen und Umweltfaktoren und variiert darüber hinaus oft von Organ zu Organ. Ätherische Öle haben für Pflanzen eine mehrfache Bedeutung. Sie spielen nicht nur bei der Bestäubung eine wichtige Rolle, halten Feinde fern und schützen vor Krankheiten, sondern verleihen den Pflanzen auch einen angenehmen, aromatischen Duft, wobei zu erwähnen ist, dass die duftbestimmende Komponente des Öls, mengenmäßig nicht dominieren muss [2].

Die Zusammensetzung ätherischer Öle ist sehr komplex, wobei in jedem ätherischen Öl meistens mehr als 100 Verbindungen zu finden sind. Die Mehrzahl der Komponenten sind polyfunktionelle Moleküle. Meistens dominieren azyklische, mono- oder bizyklische Mono- und Sesquiterpene und Phenylpropanderivate. Bei einigen Pflanzen wurden neben ätherischen Ölen auch Glykoside ihrer alkoholischen oder phenolischen Komponenten nachgewiesen. Postmortal werden diese Glykoside gespalten, was auch die Zunahme des absoluten Gehalts an ätherischem Öl nach langsamer Trocknung einiger Pflanzen erklärt. Ätherische Öle werden durch Destillation mit Wasserdampf oder in besonderen Fällen, wie bei manchen Citrusarten, durch Auspressen gewonnen.

Ätherische Öle entfalten ihre Wirkungen vorwiegend lokal, werden aber auch nach peroraler Anwendung, auf Grund ihrer Lipophilie

und der geringen Molekülgröße ihrer Komponenten, rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Weitere Applikationsmöglichkeiten sind topisch oder inhalativ, wobei die Resorption über Haut und Schleimhäute stattfindet. Die direkte Wirkung ätherischer Öle, besonders nach topischer Anwendung, beruht darauf, dass sich ihre Bestandteile wegen des lipophilen Charakters reversibel in die Zellmembranen einlagern und so deren Funktion beeinflussen [2].

Über die Geruchssinneszellen, welche mit Zentren des Gehirns verbunden sind, üben ätherische Öle eine reflektorische Wirkung auf physiologische Parameter des Menschen aus. Genau diese Eigenschaft macht man sich, neben der direkten Wirkung der Öle, auch im Rahmen der Aromatherapie zunutze.

Die pharmakologischen Wirkungen der ätherischen Öle und ihrer Bestandteile sind zahlreich. Der Wirkungsspektrum ätherischer Öle ist sehr breit und vielfältig. Unter Berücksichtigung der Tatsache dass bei einer Anwendung therapeutischer Dosen und bei Beachtung der Gegenanzeigen keine negativen Wirkungen zu erwarten sind, ist es klar, wieso ätherische Öle und ätherisches Öl enthaltende Drogen sehr häufig als unterstützende Maßnahme vieler Therapien eingesetzt werden und somit ist auch die Frage und Sorge um mögliche Wechselwirkungen mit Arzneimitteln berechtigt.

Irrtümlicherweise herrscht bei Menschen oft die Überzeugung, dass pflanzliche Produkte in jeder Hinsicht sicher und unbedenklich sind, da es sich um natürlich vorkommende Stoffe handelt. Rein statistisch ist aber die Wahrscheinlichkeit, dass pflanzliche Produkte, als Mischungen verschiedener Verbindungen, eine Arzneimittelwechselwirkung eingehen, viel größer, als mit synthetischen Wirkstoffen, welche ja eine bis wenige chemische Verbindungen beinhalten. Und tatsächlich muss man nicht lange nach Interaktionen zwischen pflanzlichen Drogen und Arzneistoffen suchen [3]. Pflanzliche Arzneimittel können also Interaktionen eingehen und somit die Wirkung einiger Medikamente verändern, dabei beruhen diese Wechselwirkungen auf denselben pharmakokinetischen und/oder

pharmakodynamischen Mechanismen wie jene zwischen zwei Arzneimitteln. Wie schaut es aber mit ätherischen Ölen und vor allem mit ihren Inhaltsstoffen aus? Können diese kleine Moleküle bzw. ihre Mischungen die Wirkung von gleichzeitig aufgenommenen Arzneistoffen ebenfalls verändern?

Allgemein kann eine Wechselwirkung als Beeinflussung eines Arzneistoffes, wenn dieser gleichzeitig mit einem oder mehreren anderen Arzneistoffen verabreicht wird, beschrieben werden. Pharmakokinetische Wechselwirkungen treten dann auf, wenn eine Verbindung auf eine Andere während ihrer Passage durch den Körper einwirkt. Der Arzneistoff wird also auf Ebene der Resorption, der Verteilung, des Metabolismus oder der Ausscheidung in seiner Wirkung beeinflusst. Während des Metabolismus werden die meisten Arzneistoffe einer Biotransformation unterzogen mit dem Ziel ihre Hydrophilie zu steigern und sie so harngängig zu machen. Der Arzneistoffmetabolismus findet im Blut, den Nieren, der Haut und dem Darm statt. Die wichtigste Rolle im Stoffwechsel der Medikamente hat aber die Leber. Sie wird dieser Aufgabe durch die Zusammenarbeit einer Vielzahl von Enzymen gerecht, wobei der Familie der Cytochrom P450 Isoenzyme eine zentrale Stelle zukommt. Es sind Hämproteine mit enzymatischer Oxidoreduktaseaktivität. Sie wirken meistens als Monooxygenasen und leisten einen wichtigen Beitrag bei der Verstoffwechselung wasserunlöslicher Stoffe durch Oxidation. Der Gedanke liegt also nahe, dass auch ätherische Öle, als lipophile Stoffe, als Substrate, Inhibitoren oder Inducer dieser Enzyme fungieren, und somit mit vielen Arzneimitteln, deren Stoffwechsel über die Cytochrom P450-Familie verläuft, interagieren könnten. Durch eine Hemmung der Enzyme wird der Metabolismus der betroffenen Arzneistoffe aufgehalten. Die Stoffe verbleiben somit länger im Körper und üben dementsprechend länger ihre Wirkung aus. Andererseits, beschleunigt eine Induktion der Enzyme den Stoffwechsel von Arzneistoffen, wodurch ihre Ausscheidung ebenfalls beschleunigt und sie in ihrer Wirkung abgeschwächt werden. In beiden Fällen können schwerwiegende Folgen durch eine Dosisanpassung verhindert werden.

Auf ihrem Weg durch den menschlichen Körper müssen Arzneistoffe viele Barrieren passieren. Manche Verbindungen haben die Eigenschaft, durch biologische Membranen hindurch zu diffundieren, während für andere Transportproteine nötig sind. In diesen Fällen ist die Resorption der Arzneistoffe von der Aktivität der Proteine abhängig und bietet als solche eine empfindliche Angriffsfläche für Wechselwirkungen. Die wichtigsten Transportproteine, die am Arzneimittelstoffwechsel beteiligt sind und deren Rolle bei Arzneimittelinteraktionen am besten geklärt wurde, sind die P-Glycoproteine.

Wenn eine Verbindung auf eine Bindungsstelle am Rezeptor oder einem anderen pharmakologischen Target eines gleichzeitig eingenommenen Arzneistoffes einwirkt, spricht man von pharmakodynamischen Wechselwirkungen. Durch die Kenntnis der Wirkmechanismen der einzelnen Stoffe können auch diese Interaktionen vorhergesehen, vermieden oder therapeutisch genutzt werden. Eine Addition der Wirkungen ist dann zu erwarten, wenn Arzneimittel mit identischen Wirkprofilen gleichzeitig verabreicht werden. Die Kombination von Arzneistoffen die über unterschiedliche Wirkmechanismen gleiche Wirkungen hervorrufen, führt ebenfalls zu einem synergistischen Effekt. Von pharmakodynamischen Wechselwirkungen ist auch dann die Rede wenn der Wirkstoff über einen Rezeptor die Wirkung eines anderen Arzneistoffs agonistisch oder antagonistisch beeinflusst.

Wie man sieht, gibt es viele Möglichkeiten für zwei Stoffe pharmakologisch zu interagieren. Da biogenen Arzneimitteln, und somit auch ätherischen Ölen, verglichen mit synthetischen Wirkstoffen, ein günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis zugeteilt wird, werden sie häufig zur Linderung kleiner Leiden, als unterstützende Maßnahme aufwendiger Therapien oder im Alltag zur Steigerung des allgemeinen Wohlbefindens eingesetzt. Um ihr volles Potential ausschöpfen zu können ist es somit wichtig zu wissen, ob und auf welche Weise ätherische Öle und ihre Bestandteile mit Arzneimitteln in Wechselwirkung treten.

Anis

***Pimpinella anisum* L. (Apiaceae)**

In der westlichen Heilkunde und Medizin finden heute vor allem die Anisfrucht, häufig auch Anissamen genannt, und das Anisöl Anwendung. In Form von Tees und Aufgüssen macht man sich seine sekretolytischen und sekretomotorischen Wirkungen bei der Bekämpfung des Hustens zu Nutze [2], während es bei Verdauungsbeschwerden, Blähungen, Koliken und Krämpfen wegen seinen spasmolytischen und karminativen Effekten verwendet wird. Mit seinem süßlichen Geschmack und dem eigentümlichen Geruch wertet Anis langweilige Kräutermischungen auf. Als Gewürz zum Würzen von Gebäck und Brot oder Fleisch- und Fischgerichten findet Anis auch in der Küche oft Anwendung. Letztlich wird diese Pflanze in nicht unbedeutendem Maß auch für die Herstellung einiger alkoholischer Getränke, wie dem griechischen Ouzo, dem türkischen Raki, französischen Pastis und vielen anderen, verwendet [4]. Die kommerzielle Anwendung des Öls deckt sich größtenteils mit jener der Anisfrucht, allerdings konnten ihm auch antimikrobielle und antifungale Wirkungen nachgewiesen werden [5,6,7]. Interessant sind auch *in vivo* Untersuchungen welche einen möglichen Einfluss des Anisöls auf das zentrale Nervensystem belegen [8]. Es wird angenommen, dass dieser auf einen GABAergen Mechanismus zurückzuführen ist [9]. Es besteht daher auch der berechtigte Verdacht auf Wechselwirkungen zwischen dem ätherischen Anisöl und diversen Arzneimitteln, vor allen diejenigen, welche auf das Nervensystem wirken.

Im Rahmen mehrerer Tierversuche wurde einer möglichen Modifikation der Codein-, Midazolam-, Diazepam-, Pentobarbital-, Imipramin- und Fluoxetinwirkung durch Anisöl nachgegangen [10]. Dazu wurden die Mäuse in zwei Gruppen aufgeteilt. Je 6 Tiere der Versuchsgruppen wurden fünf Tage mit jeweils 0.3 ml/kg ätherischem Öl

täglich vorbehandelt, jene der Kontrollgruppe mit einer Kochsalzlösung. Vor der Verabreichung der Arzneistoffe wurden Schmerzempfindung, Motorik, Aufrichtungsreflex und die Bewegungslosigkeit der Tiere getestet, um festzustellen, in wieweit sich das ätherische Öl allein auf diese Parameter, mit welchen später auch die Wirkung der Medikamente beurteilt wurde, auswirkt bzw. in wieweit es zu einer Wirkungsveränderung bei gleichzeitiger Anwendung des Öls mit Arzneimitteln kommt. Nach Auswertung der Ergebnisse stellte man fest, dass die Vorbehandlung mit ätherischem Öl eine Steigerung der Wirkung von Codein, Midazolam und Diazepam bewirkte, während die Effekte von Pentobarbital, Imipramin und Fluoxetin abgeschwächt wurden. Für diese Wirkungsmodifikationen können mehrere Mechanismen und Wechselwirkungen verantwortlich sein.

Beim ersten Blick an die Zusammensetzung des ätherischen Öls: Anethol (88.5%), Himachalen (3%), Isoeugenol (2%) und Linalool (1.8%), ist es klar welcher Bestandteil für die Interaktionen verantwortlich sein kann: Anethol. Hier stellt sich nun die Frage nach den Mechanismen die dahinterstecken. Codein wird als Antitussivum und/oder Analgetikum eingesetzt. Der aktive Metabolit, Morphin, entsteht nach einer Demethylierung, wobei dem Cytochrom P450 CYP2D6 eine wichtige Rolle zukommt [11]. Da Veränderungen seiner antinozizeptiven Wirkung meistens auf eine Änderung der Metabolisierung von Codein zu Morphin zurückzuführen sind, ist es auch hier sehr wahrscheinlich, dass die aufgetretene Wirkungsmodifikation die Folge einer Induktion des CYP2D6 und somit auch der Demethylierung von Codein ist [10]. Auf der anderen Seite umfasst der Stoffwechsel von Anethol gleich drei Oxidationsschritthäufige Demethylierungen, sowie seltenere Oxidierungen und Epoxidierungen der Seitenkette [12], sodass angenommen werden kann, dass durch diese Reaktionen auch die Demethylierung von Codein entkoppelt wurde [10].

Viele Daten deuten darauf hin, dass der Stoffwechsel und damit auch die Wirkung vieler anderer Wirkstoffe, besonders aber jener, die dem Phase-II-Metabolismus unterliegen, durch Anethol beeinflusst wird. Denn, Anethol

wird als Glucuronid, Glycin, Sulfat und Glutathionkonjugat renal ausgeschieden, nachdem es den Phase-II-Stoffwechsel durchlaufen hat und besitzt somit die Fähigkeit, die Glucuronyltransferase und die Glutathion-S-Transferase zu induzieren [12]. Während der Vorbehandlung wurde bei keiner Maus eine Beeinträchtigung der Motorik festgestellt. Nach Applikation von Midazolam oder Diazepam konnte in der Versuchsgruppe eine Steigerung verglichen mit der Benzodiazepinwirkung der Kontrollgruppe beobachtet werden. Benzodiazepine werden hauptsächlich mit Hilfe des Cytochrom P450 CYP3A4 hydroxyliert [13,14], sodass die aufgetretene Wirkungsverlängerung von Midazolam und Diazepam in Kombination mit Anisöl auf eine Hemmung des CYP3A4 durch Anethol, als wichtigsten Bestandteil des ätherischen Öls, zurückzuführen ist [10,15]. Zusätzlich dazu konnte dem ätherischen Anisöl ein Einfluss auf das GABAerge System nachgewiesen werden [9], was sicherlich zu der Wirkungsmodifikation der Benzodiazepine beigetragen hat.

Das Cytochrom P450 CYP2D6 bewirkt, gemeinsam mit CYP2B6, v.a. die Biotransformation von z.B. kurzwirkenden Barbituraten, wie dem Pentobarbital [16]. Wie einige Versuche belegen, so induziert Anethol microsomale Enzyme [17] und scheint somit für die Verkürzung der Schlafdauer verantwortlich zu sein. Diese Induktion des CYP2D6 erklärt, wie bereits beschrieben, auch den gesteigerten analgetischen Effekt von Codein, wenn es in Kombination mit Anisöl verabreicht wird.

Letztlich wurde die gleichzeitige Einnahme von Imipramin und Fluoxetin mit ätherischem Anisöl auf eventuelle Interaktionen untersucht. Beide Wirkstoffe haben eine antidepressive Wirkung, die durch eine Hemmung der Wiederaufnahme von Monoaminen bzw. Serotonin zustande kommt. Am Metabolismus beider Arzneistoffe sind mehrere Cytochrom P450-Isoenzyme beteiligt, wobei dem CYP2D6 die Hauptrolle zukommt [18-20]. Da Bestandteile des ätherischen Öls aus den Anisfrüchten, wie bereits erklärt, eine Induktion dieses Cytochromes bewirken, werden Imipramin und Fluoxetin schneller verstoffwechselt und ihre Wirkung als Folge dessen abgeschwächt bzw. verkürzt.

Abschließend kann man sagen, dass die meisten dieser Daten aus Tierversuchen gewonnen wurden und dementsprechend nicht ohne weiteres auf Menschen übertragen werden können. Weitere Untersuchungen sind daher nützlich und nötig.

Bitterorange

***Citrus aurantium var amara* L. (Rutaceae)**

Die Pomeranze kam im Mittelalter nach Europa und ist auch heute für die Lebensmittel-, Alkohol-, Parfüm- und Pharmaindustrie unentbehrlich. So ist ihr Saft eines der wichtigsten Bestandteile zur Herstellung des Likörs Curaçao. Weiters wird aus der Fruchtschale Orangeat und aus der gesamten Frucht die Orangenmarmelade gewonnen; diese Pflanze liefert der Parfümerie gleich drei wichtige Duftbausteine: Neroliöl, Bitterorangenöl und das Petitgrainöl. Weiters wird zu Zwecken der pharmazeutischen Industrie einerseits Hesperidin aus der getrockneten Frucht gewonnen, welches als Ausgangsverbindung für die Diosminsynthese dient, andererseits wird die getrocknete Blütendroge als Geschmacks- und Geruchskorrigens in pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt. Die getrockneten Schalen der reifen Früchte finden auch in der Volksmedizin Anwendung. Sie werden bei Appetitlosigkeit, dyspeptischen Beschwerden oder Magenkrämpfen eingesetzt.

Das ätherische Öl der Bitterorange besteht überwiegend aus Monoterpen- kohlenwasserstoffen. Hauptkomponente ist Limonen (27.5%), gefolgt von Nerolidol (17.5), α -Terpineol (14%), α -Terpinylacetat (11.7%) und Farnesol (8%) [21]. Eine gaschromatographische Analyse des Öls bestätigt jedoch auch die Anwesenheit von einfachen Cumarinen wie Umbelliferon, ihren Derivaten (5,7-Dimethoxycoumarin), sowie den Furocumarinen Bergapten und 6,7-Dihydroxybergamottin [22]. Cumarine als Lactone der 2-Hydroxycinnonsäure, und Furocumarine sind sehr reaktive Verbindungen, weshalb diese Bestandteile des ätherischen Öls bei gleichzeitiger Anwendung mit bestimmten Arzneimitteln, Interaktionen eingehen und daher ihre Wirkung beeinflussen könnten. Insbesondere die Furocumarine Bergapten und 6,7-Dihydroxybergamottin dürften das P-

Glycoprotein und das intestinale CYP3A4 hemmen. Der Transporter und das Enzym sind aber am Metabolismus von vielen Arzneimitteln beteiligt [23].

Im Rahmen einer Studie an 11 Freiwilligen [24], bekamen die Teilnehmer jeweils 30 mg Dextromethorphanhydrobromid, gefolgt von 200 ml Wasser oder frisch gepresstem Bitterorangensaft. Die renale Elimination des Arzneimittels und seiner Metabolite wurde gemessen und ließ schließen, dass sich die Bioverfügbarkeit von Dextromethorphan um das Vierfache gesteigert hat, sodass auch 3 Tage nach der Einnahme die Verbindung im Urin nachweisbar war. Es liegt die Vermutung nahe, dass dieser Effekt auf die Hemmung des Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A und des P-Glycoproteins in der Darmwand zurückzuführen ist. Eine gleichzeitige Applikation des Öls mit Dextromethorphan hätte daher eine Steigerung der Absorption zur Folge. Am Metabolismus dieses Arzneistoffes sind auch andere Transporterproteine und das CYP2D6 beteiligt. Diese aber werden durch die Inhaltsstoffe des Bitterorangenöls nicht beeinflusst. Dextromethorphan wird als Antitussivum eingesetzt und ist in Österreich in einer Reihe von Mono- und Kombinationspräparaten enthalten, wie z.B.: Wick Formel 44 Husten-Pastillen® (Wick Pharma), Wick Erkältungssirup für die Nacht® (Wick Pharma), Tussastopp Husten-Pastillen® (ratiopharm Arzneimittel) oder Tussastopp-Lösung zum Einnehmen® (ratiopharm Arzneimittel) [25].

Felodipin ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Calciumkanalblocker. Diese Wirkstoffe beeinflussen die Stoffwechselvorgänge in den Herz- und Gefäßmuskelzellen, indem sie den Calcium-Einstrom in die Zelle verhindern und auf diese Weise in das Erregungsbildungs- und Leitungssystem des Herzens eingreifen. In der Summe führt dies zu einer herabgesetzten Kontraktilität und einem reduzierten Sauerstoffverbrauch. An der glatten Muskulatur bewirkt es eine Erweiterung der kleinen Arterien und damit eine Nachlastsenkung. Calcium-Antagonisten werden hauptsächlich zur Behandlung von Bluthochdruck eingesetzt. Die gleichzeitige Anwendung des ätherischen Öls der Bitterorange und

Felodipin kann die Wirkung des Arzneimittels steigern. Eine randomisierte crossover Studie, bei der 10 gesunden Probanden jeweils 10 mg Felodipin Retardtabletten zusammen mit 240 ml Bitterorangensaft oder 240 ml Orangensaft in der Kontrollgruppe verabreicht wurden, bewies eine Steigerung der „Area under the curve“ (AUC) und der maximalen Serumkonzentration um 76% [26]. Wie sich zeigte, unterliegt Felodipin einem starken First-pass-Effekt bei welchem das Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A4 eine wichtige Rolle spielt. Genau dieses Enzym wird durch die oben genannten Furocumarine, die im ätherischen Öl der Bitterorange zu finden sind, gehemmt [22]. Aus diesen Gründen sollte die Kombination von ätherischem Öl der Bitterorange mit Felodipinpräparaten wie Plendil® vermieden werden. Der Verdacht auf eventuelle Wechselwirkungen von Indinavir mit Furocumarinen des Bitterorangenöls konnte nicht bestätigt werden [27]. Den Grund dafür findet man wieder im Stoffwechsel des Arzneimittels. Der HIV-Proteaseinhibitor unterliegt nämlich einem geringen First-pass Effekt und seine Elimination verläuft weitgehend unabhängig vom Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A4, welches für die bisher erwähnten Interaktionen verantwortlich ist.

Kamille

***Matricaria recutita* L. (Asteraceae)**

Die Kamille ist wahrscheinlich eine der am meisten verwendeten Pflanzen in der Naturheilkunde. Dabei finden meistens die Blüten eine Anwendung. Das in der Pflanze enthaltene Öl, ist für die antibakterielle, krampflösende und beruhigende Wirkung verantwortlich. Des weiteren weisen Studien auf eine antidepressive und anxiolytische Wirkung hin [28]. Aus diesen Gründen haben sich Kamillenpräparate besonders gut zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen, welche auf nervöse Zustände zurückzuführen sind, gut bewährt.

Was die Pharmakokinetik betrifft, so weisen einige Studien darauf hin, dass die Inhaltsstoffe des ätherischen Öls der Kamille mit Enzymen, die am Stoffwechsel einiger Arzneimittel beteiligt sind, in Wechselwirkung treten. So deuten *in vitro* Untersuchungen auf eine Hemmung des Cytochroms P450 CYP3A4 [29,30] auch wenn die Inhibition, verglichen mit dem potenten CYP3A4-Hemmer Ketoconazol, schwächer ist [30]. Weiters zeigte ein Rohextrakt des ätherischen Öls der *Matricaria recutita* eine Inhibition des CYP1A2, CYP2C9 und des CYP2D6. Dabei wurden Chamazulen, cis-Spiroether und trans-Spiroether als diejenigen Bestandteile identifiziert, welche für die Interaktion mit den Enzymen CYP1A2 und CYP3A4 verantwortlich sind, während vorwiegend Chamazulen und α -Bisabolol mit CYP2C9 und CYP2D6 interagierten [30]. Die Hemmung von Cytochrom P450 CYP1A2 wurde im Rahmen einer weiteren Studie bestätigt, bei der Ratten vier Wochen lang mit Kamillentee vorbehandelt wurden. Anschließend wurden Lebermikrosomen entnommen und mit entsprechenden Substraten inkubiert, um die Aktivität unterschiedlicher Cytochrom P450 Isoenzyme und Phase-II-Enzyme zu untersuchen. Es konnte eine Abnahme der Funktion des CYP1A2 auf 39% beobachtet

werden [31]. All diese *in vitro* Daten deuten darauf hin, dass die Inhaltsstoffe des ätherischen Öls der Kamille eine hemmende Wirkung auf einige der wichtigsten arzneimittelmetabolisierenden Enzyme im menschlichen Körper besitzen. Wie ein registrierter Fall bestätigt, sind besonders Wechselwirkungen mit Medikamenten, deren Elimination vorwiegend durch die Aktivität der Cytochrome P450, besonders CYP1A2 bedingt ist, zu erwarten. So traten bei einer Patientin, welche mit Warfarin behandelt wurde, nach fünftägiger täglicher Anwendung einer kamillehaltigen Körperlotion und 4-5 Tassen Kamillentee, Ekchymosen, Hämatome und innere Blutungen auf [32]. All diese Komplikationen sind wahrscheinlich auf die beschriebenen Enzymhemmungen zurückzuführen, durch welche die Elimination von Warfarin verzögert und seine antikoagulative Wirkung verstärkt wurde. Die im Kamillenblütenöl enthaltenen Cumarine zeigten einen synergistischen Effekt.

Knoblauch

***Allium sativum* (Alliaceae)**

Knoblauch ist eine häufig genutzte Gewürz- und Heilpflanze. Der Legende nach wuchs der Knoblauch dort, wo der Teufel beim Verlassen des Paradieses seinen linken Fuß hinsetzte und wurde deshalb früher zur Vertreibung von Hexen und bösen Geistern verwendet [33]. Die Pflanze hat eine lange Tradition und diente schon in der Antike zur Steigerung von Libido und Potenz, Behandlung von Menstruationsstörungen und Erkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane. Griechische Athleten genossen Knoblauch in der Hoffnung, dass es ihre Kampflust steigern würde, jedoch war ihnen danach das Betreten der Tempel verboten, den der Geruch, so glaubte man, würde die Nase der Götter beleidigen. Bis heute ist der äußerst charakteristische Geruch die erste Assoziation, die die Meisten zu Knoblauch haben. Das würzige, aromatische Aroma dieser Pflanze ist so stark, dass selbst noch 0.1g Knoblauch in einem Kilogramm Lebensmittel wahrnehmbar ist. Heute wird Knoblauch vor allem wegen seiner gesundheitsfördernden und verdauungsanregenden Wirkung als Hausmittel eingesetzt. Das ätherische Öl dieser Pflanze hat etwa 1% der Penzillinwirkung. Weiters hat es positive Wirkungen auf den Fettstoffwechsel, verhindert die Blutgerinnung und fördert die Durchblutung. Das Allicin, das auch für den charakteristischen Geruch verantwortlich ist, spielt bei der Vernichtung von Bakterien im Darm die Hauptrolle, wirkt der Arterienverkalkung entgegen und verbessert die Elastizität der Arterienwände.

Trotz der häufigen und breiten Anwendung war bis jetzt über Wechselwirkungen von Knoblauch mit Arzneimitteln nicht viel bekannt. Was aber nicht bedeutet, dass das ätherische Öl dieser Pflanze keine Interaktionen eingeht. Mit dem Wunsch mögliche Wechselwirkungen zu

erfasst wurden zwölf gesunde Freiwillige, im Alter zwischen 60 und 76 Jahren, einer 28-tägigen Vorbehandlung mit Knoblauchöl unterzogen. Um den Einfluss des Öls auf die Aktivität der Cytochrom P450 CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4 Isoenzyme zu untersuchen, wurden den Probanden vor und nach der Vorbehandlung Midazolam, Coffein, Chlorzoxazon oder Debrisoquin, als spezifische Substrate der genannten Enzyme, verabreicht. Es stellte sich dabei heraus, dass besonders das CYP2E1-Isoenzym vom ätherischen Knoblauchöl gehemmt wird, während es auf die Aktivität der anderen Isoenzyme keine Wirkung hatte [34]. Im Rahmen weiterer unabhängiger Untersuchungen kam man zu der Erkenntnis, dass das Öl zusätzlich noch das intestinale P-Glycoprotein induziert [35] und das Ausbleiben jeglicher Einflüsse auf Cytochrom P450 CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4 Isoenzyme wurde bestätigt [36-39].

Bei einer gleichzeitigen Einnahme mit Anti-AIDS-Wirkstoffen scheint das Knoblauchöl aber nicht so unbedenklich zu sein. *In vitro* Versuche deuten nämlich stark auf pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen HIV-Proteaseinhibitoren und Knoblauchextrakten hin. So wurde bei gleichzeitiger Einnahme von Saquinavir oder Darunavir mit Knoblauch eine verminderte Aufnahme dieser Wirkstoffe beobachtet, welche auf ein Zusammenspiel des Knoblauchextraktes mit intestinalen Transporterproteinen und eine Konkurrenz um Bindungsstellen zurückzuführen ist [40].

Pfefferminze

***Mentha x piperita* (Lamiaceae)**

Die Pfefferminze wird weltweit in unterschiedlichsten Zubereitungsformen angewendet: als Tee, Tinktur, Extrakt, ätherisches Öl oder Bestandteil komplexer Zubereitungen. Meistens findet sie jedoch Einsatz in Form des Aufgusses und zwar zur Linderung von krampfartigen Beschwerden im oberen Magen-Darm-Trakt, sowie der Gallenblase und der Gallenwege, bei Meteorismus und bei Colon irritabile. Die Qualität der Droge ist im Europäischen Arzneibuch durch den Gehalt an ätherischem Öl definiert. Dabei werden mindestens 1.2% in der Ganzdroge und mindestens 0.9% in der Schnittdroge vorgeschrieben. Das ätherische Öl der *Mentha x piperita* findet ähnliche Verwendung wie die Pflanze selbst. Äußerlich verwendet man es in Form von Salben, Ölen oder ethanolischen Lösungen sowie von Bädern bei Muskelschmerzen, neuralgischen Beschwerden und Schnupfen oder zur Inhalation bei Katarrhen der oberen Luftwege. Da Säuglinge und Kleinkinder oft mit gefährlichen Atembeschwerden auf die Anwendung mentholhaltiger Inhalationsmittel reagieren, sollte das ätherische Öl der Pfefferminze bei ihnen nicht angewendet werden. Obwohl in den Handbüchern keine Informationen über Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zu finden sind, deuten einige Studien auf das Gegenteil hin.

Es wurden z.B. die Auswirkungen des ätherischen Pfefferminzöls auf die Wirkung von Ciclosporin untersucht und mit den Auswirkungen von Tocopheryl-polyethylenglykol-1000-succinat (einem wasserlöslichen Derivat des natürlichen Vitamin E) und Ketoconazol auf das Immunsuppressivum verglichen. Zu diesem Zweck wurde Versuche an Ratten und menschlichen Lebermikrosomen durchgeführt. Im Laufe der Experimente konnte eine Drosselung der Cytochrom P450 3A-Aktivität festgestellt werden, sodass die gleichzeitige Einnahme des Pfefferminzöls

die orale Bioverfügbarkeit von Ciclosporin sogar um das Dreifache steigerte [41]. Interessant ist jedoch, dass bei der Kombinationstherapie mit Ketoconazol, einem potenten Cytochrom P450 3A4-Hemmer, keine Änderungen der Bioverfügbarkeit beobachtet wurden. Dies lässt darauf schließen, dass die Hemmung des Cytochrom P450 3A nicht alleine für die Wechselwirkung verantwortlich ist.

Eine weitere Studie deren Ziel es war, die Effekte des Palmitinsäureascorbylesters und des Pfefferminzöls auf die Aktivität von Cytochrom P450 CYP 3A4 und die orale Bioverfügbarkeit von Felodipin zu erforschen, kam ebenfalls zu dem Entschluss dass das ätherische Öl zu einer Hemmung des am Felodipinstoffwechsel beteiligten Cytochroms führt und somit seine orale Bioverfügbarkeit steigert [42]. Die dafür vorgesehenen Untersuchungen wurden an 12 gesunden Freiwilligen durchgeführt. Die Probanden bekamen Felodipin in Form von 10mg Retardtabletten und nahmen diese mit Grapefruitsaft, ätherischem Pfefferminzöl, Acsorbylpalmitat oder Wasser ein. Bei denjenigen, welche das Arzneimittel in Kombination mit dem Öl eingenommen hatten, wurde eine höhere Bioverfügbarkeit gemessen als bei Probanden die Feldipin mit Wasser eingenommen hatten. Da der Calciumantagonist ein Cytochrom P450 CYP3A4-Substrat ist, ist es höchstwahrscheinlich, dass diese Änderung auf eine Hemmung des Enzyms zurückzuführen ist. Zusätzlich ist noch zu erwähnen, dass es nicht für die beschriebene Wechselwirkung verantwortlich zu sein scheint, obwohl Menthol mit 30-55% im ätherischen Öl der Pfefferminze dominiert. So konnten in einer weiteren Studie, keine Unterschiede zwischen den Wirkungen, welche eine gleichzeitige Einnahme von Felodipin mit Menthol- oder Placebokapseln hervorruft, festgestellt werden [43].

In der jüngsten Studie wurde wieder das ätherische Öl der Pfefferminze herangezogen und diesmal auf Wechselwirkungen mit Pentobarbital, Codein und Midazolam untersucht [44]. Es wurde hierbei zwischen einer längeren Vorbehandlung und einer akuten Einnahme des Öls mit den genannten Arzneimitteln unterschieden. Die Tiere wurden zu

diesem Zweck in drei Gruppen geteilt: Mäuse der Kontrollgruppe wurden mit einer Kochsalzlösung vorbehandelt, während Mäuse der anderen beiden Gruppen entweder mit dem ätherischen Öl fünf Tage lang vorbehandelt wurden oder es wurde ihnen eine Stunde vor dem Experiment einmalig eine höhere Dosis des Öls verabreicht. Nach der Beendigung aller Versuche wurde festgestellt, dass:

- eine akute Einnahme des Pfefferminzöls keinen Einfluss auf die analgetische Wirkung von Codein hat, jedoch eine länger andauernde Vorbehandlung zu einer Abnahme des antinozizeptiven Effekts führt,
- die Midazolamwirkung durch eine akute Anwendung des ätherischen Öls kaum beeinflusst, während sie im Falle einer permanenten Einnahme des Öls verlängert wird. Dies resultiert daraus, dass Midazolam zum größten Teil in der Leber unter Beteiligung des Cytochrom P450 CYP3A4 in inaktive Metabolite überführt wird. Da das Öl genau dieses Enzym hemmt, wird auch die Ausscheidung des Arzneistoffes bei einer Vorbehandlung mit dem Öl verlangsamt und seine Wirkung somit verlängert,
- die chronische Einnahme von Pfefferminzöl eine Verkürzung der durch Pentobarbital induzierten Schlafdauer zu Folge hat. Als Ursache wird eine Induktion der Leberenzyme durch Menthol, dem dominierenden Bestandteil des Öls, angenommen [45].

Diese Pflanze zeigt also ein nicht zu verachtendes Potential an Wechselwirkungen mit Arzneimitteln einzugehen und sollte daher bei Einnahme von Medikamenten vermieden werden. Diesbezüglich weiterführende *in vivo* Untersuchungen wären sinnvoll, dann könnten die Wechselwirkungen zum Vorteil der Patienten genutzt werden, z.B. um die Dosis mancher Arzneimittel zu senken und somit auch die damit verbundenen Nebenwirkungen.

Rosmarin

***Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae)**

Rosmarin ist ein kleiner Strauch, der zwar im Mittelmeerraum beheimatet ist, gerne aber auch in anderen Teilen Europas angebaut wird und schon im Altertum hoch geschätzt wurde. Rosmarin war der Göttin Aphrodite geweiht und symbolisierte die Liebe und die Schönheit. Heute ist es ein unverzichtbares Gewürz in der mediterranen Küche, aber auch eine wichtige Heilpflanze mit vielfältigen und starken Heilwirkungen. Man kann es innerlich als Tee, in Teemischungen und als Tinktur anwenden. Es fördert die Tätigkeit der Leber und Galle, stärkt Herz, Kreislauf und Nerven, lindert Menstruationskrämpfe und hilft bei Wechseljahrsbeschwerden. Das ätherische Öl dieser Pflanze ist besonders wirksam. Es wirkt harntreibend, krampflösend, anregend, herzstärkend und durchblutungsfördernd. Da das Öl einen Einfluss auf die Leber hat, dem wichtigsten Organe des Stoffwechsels, stellte sich auch hier die Frage, ob sich seine Anwendung auch auf gleichzeitig eingenommene Medikamente auswirken würde.

Tatsächlich deuten Studien auf die Fähigkeit des Rosmarins, die Kanzerogenität vieler strukturell unterschiedlicher Stoffe abzuschwächen. Dieser Effekt ist dadurch zu erklären, dass durch die Inhaltsstoffe des Rosmarinöls der Stoffwechsel von Kanzerogenen entweder in Richtung einer Steigerung der inaktiven Metabolite und/oder der Detoxikation der reaktiven Zwischenprodukte durch Konjugation gelenkt wird. Dieser Mechanismus wurde in mehreren Studien bestätigt. Tiere, welche über einen längeren Zeitraum mit dem ätherischen Öl des Rosmarins behandelt wurden, wiesen eine deutliche Erhöhung der Glutathion-S-Transferase- und der NADPH:Chinonreduktaseaktivität auf [46-50].

Im Rahmen von Tierversuchen wurde auch der Einfluss von

verschiedenen Inhaltsstoffen des Rosmarins auf die Aktivität von Enzymen, welche am Stoffwechsel von Xenobiotika, also auch Arzneimitteln beteiligt sind, untersucht [51]. Dabei wurde Ratten ätherisches Rosmarinöl, ein Dichlormethanextrakt oder ein Wasserextrakt des Rosmarins täglich für 2 Wochen verabreicht und die Folgen dieser Behandlung hinsichtlich bestimmter Enzyme ermittelt. Vor der Durchführung der Versuche wurde das ätherische Öl charakterisiert. Dabei wurde der Monoterpenether 1,8-Cineol mit 36.1% als der dominierende Inhaltsstoff identifiziert. Weiters fand man zu 32.2% andere Mono- und Sesquiterpene wie α -Pinen, β -Pinen, β -Caryophyllen, Camphen, Limonen, Myrcen und p-Cymen, sowie Ketone und Alkohole mancher Monoterpene wie Camphor, Borneol, α -Terpineol und Terpinen-4-ol. Nach der beschriebenen Vorbehandlung wurden Mikrosome einer Immunodetektion unterzogen, um die Aktivität bestimmter Enzyme zu beobachten. Es stellte sich heraus, dass das ätherische Rosmarinöl die Aktivität sowohl der Phase-I als auch der Phase-II-Enzyme beeinflusst. Es kam zu einer bedeutenden Induktion des Cytochrom P450 CYP2B1 und des Cytochroms P450 CYP2B2, sowie der UDP-Glucuronosyltransferase.

Anhand der Ergebnisse dieser und anderer Untersuchungen sieht man, dass das ätherische Öl des Rosmarins Wechselwirkungen mit Arzneimitteln eingehen kann, insbesondere mit denjenigen welche unter Beteiligung der Cytochrome P450 CYP2B1 und CYP2B2 und der UDP-Glucuronosyltransferase verstoffwechselt werden.

Einzelne Terpene

Carvacrol

Carvacrol (2-Methyl-5-(1-methylethyl)-phenol) ist ein terpenoider Naturstoff, der in vielen Pflanzen, unter anderem Thymian, Bohnenkraut, Oregano oder der Echten Katzenminze vorkommt. Ätherische Öle, die von diesen Pflanzenarten gewonnen werden, können bis zu 85% Carvacrol enthalten. Es hat starke antibakterielle, antifungale und antioxidative Wirkungen. Zudem hemmt Carvacrol das Enzym Cyclooxygenase 2 und entfaltet auf diese Weise auch entzündungshemmende Wirkungen [52].

Im Körper aufgenommen, durchläuft dieses Monoterpen den Phase-II-Metabolismus, bevor es wieder ausgeschieden wird. Carvacrol ist dabei ein Substrat der UDP-Glucuronosyltransferase 1A4 und wird in Form des Glucuronidderivates über die Niere eliminiert [53,54]. Da UGT eines der wichtigsten Enzyme des Phase-II-Stoffwechsels ist und am Stoffwechsel von ca. 35% aller Medikamente, die auf diesem Weg metabolisiert werden, beteiligt ist [55], ist es sehr wichtig, eventuelle Interaktionen zu kennen und zu erforschen. Auch endogene Substanzen wie das Bilirubin, Steroidhormone, Schilddrüsenhormone oder fettlösliche Vitamine werden unter Beteiligung dieses Enzyms ausgeschieden [56,57].

Bei Versuchen in Folge welcher spezifische (Propofol) und nicht-spezifische Substrate (4-Methylumbelliferon) zusammen mit Carvacrol und verschiedenen UGT-Isoenzymen in humanen Lebermikrosomen inkubiert und im weiteren Verlauf auf eine Änderung der Enzymaktivitäten untersucht wurden, fand man heraus, dass dieser aromatische Terpenalkohol zu einer deutlichen Hemmung der UDP-Glucuronosyltransferase 1A9 und einer geringfügigen Hemmung der anderen Isoenzyme führt [58]. Unter

Berücksichtigung der Tatsache, dass UGT1A9 eines jener für den Medikamentenstoffwechsel wichtigsten Enzyme in unserem Körper und am Metabolismus von sperrigen Phenolen, Flavonoiden, Anthrachinonen und vielen anderen beteiligt ist, ist die Einnahme von carvacrolhaltigen Präparaten parallel zu einer medikamentösen Therapie mit Vorsicht zu genießen.

Citral

Citral ist ein Gemisch aus den beiden Doppelbindungsisomeren Citral A und Citral B. Citral A wird auch als Geranial bezeichnet und stellt die trans-Form, während das Citral B die cis-Konformation einnimmt und auch unter dem Synonym Neral zu finden ist. Die hellgelbe Flüssigkeit mit intensivem zitronenähnlichem Geruch wird häufig in der Kosmetikindustrie als Duft- und Aromastoff verwendet, da es aber ein allergisches Potenzial besitzt, müssen citralenthaltende Produkte entsprechend gekennzeichnet sein.

Die Liste der Pflanzen welche Citral enthalten ist sehr lang. Typische Vertreter sind die Zitronenmelisse, Eukalyptus, Lemongras, Eisenkraut und viele andere. Zusammen mit Citronellal ist Citral der Hauptbestandteil des Melissengeistes. Mit 40 bis 70% dominiert es auch im ätherischen Öl der Melisse und ist mitverantwortlich für die verdauungsfördernde, krampflösende und sedative Wirkung dieser Droge.

Im Zuge einer Studie bei der eine Reihe von Monoterpenen auf ihre Fähigkeit, das am Metabolismus vieler Medikamente beteiligte Cytochrom P450 CYP2B6 zu hemmen, getestet wurden, zeigte der Monoterpenaldehyd eine neue Eigenschaft [59]: Dazu wurden humane Lebermikrosome mit dem Enzym, dem Substrat Bupropion und mit Citral inkubiert. Nach einer bestimmten Zeit wurde die Substratkonzentration bestimmt. Als Vergleich wurde dieser Vorgang mit Thiotepa, einem alkylierenden Zytostatikum,

welches auch als ein potenter Cytochrom P450 CYP2B6-Inhibitor bekannt ist, anstelle dieses Aldehyds wiederholt und die Ergebnisse verglichen. Es zeigte sich, dass Citral dabei eine sehr starke Hemmung des Enzyms bewirkt, selbst im Vergleich mit Thiotepa. Damit gilt als erwiesen, dass Citral die Fähigkeit besitzt, mit bestimmten Arzneimitteln wechselzuwirken. Um eine endgültige Beurteilung der Interaktionen erstellen zu können, sind aber weiterführende *in vivo* Untersuchungen notwendig.

Myrcen

β -Myrcen (7-Methyl-3-methylen-1,6-octadien) ist ein dreifach ungesättigtes azyklisches Monoterpen und als solches ist es im ätherischen Öl vieler nützlicher Pflanzen, wie z.B. Zitronengras, Hopfen, Eisenkraut, Beifuß, Wacholder und anderer zu finden. Myrcen und myrcenhaltige ätherische Öle finden ihren Einsatz in der Parfüm- und Pharmaindustrie und werden zur Herstellung von Geruchs- und Geschmacksstoffen verwendet.

Was mögliche Wechselwirkungen dieses Monoterpens mit Arzneimitteln betrifft, so existieren unterschiedliche, teils widersprüchliche Daten. Im Rahmen einer Studie wurden weibliche Ratten drei Tage lang mit Myrcen vorbehandelt. Anschließend wurde fluorimetrisch die Aktivität mancher für die Aktivität bestimmter Cytochrom P450 Isoenzyme charakteristischer Marker bestimmt. Es stellte sich heraus, dass es nach der Myrcengabe zu einer bis zu 23-fachen Steigerung der Pentoxyresorufin-O-dealkylase kam, wodurch Myrcen als ein Induktor des Cytochrom P450 CYP2B1 enttarnt wurde [60]. Zu Gunsten dieses Ergebnisses sprechen auch Untersuchungen bei welchen die Einflüsse von β -Myrcen auf die Wirkung von Pentobarbital ermittelt wurden. Dabei konnte man nach einer 14-tägigen Vorbehandlung mit dem Monoterpen eine deutliche Reduktion der durch Pentobarbital induzierten Schlafdauer beobachten. Da es scheint dass Pentobarbital mit Enzymen der Cytochrom P450 CYP2B-Subfamilie

wechselwirkt, kann eine beschleunigte Verstoffwechselung, in diesem Fall eine Induktion der CYP2B, zur Wirkungsabnahme geführt haben [61].

Im Widerspruch dazu kam man aber bei *in vitro* Experimenten, bei welchen eine Reihe an Monoterpenen auf ihre Eigenschaft das Cytochrom P450 CYP2B1 zu hemmen geprüft wurden, zu ganz anderen Ergebnissen. Hier wurde das Myrcen nämlich als ein Hemmer des Cytochrom P450 CYP2B1 identifiziert. Die gleiche Wirkung auf das Enzym hatten auch Pinen, Limonen, Terpinen, Citral, Citronellal und Campher [62].

Ob es sich beim β -Myrcen nun um einen Induktor oder Inhibitor der Cytochrom P450 CYP2B-Subfamilie handelt, sollte detailliert geklärt werden. Fest steht, dass dieses Monoterpen ein Potenzial besitzt, in den Stoffwechsel vieler, über das genannte Cytochrom metabolisierter, Arzneimittel einzugreifen. Die Wirkung von z.B. Cyclophosphamid, Barbiturat, Bromobenzen und anderen kann so bei gleichzeitiger Anwendung von myrcenhältigen ätherischen Ölen, beeinflusst werden.

Antibiotika und Antimykotika

Antibiotika sind, nach der ursprünglichen Definition, biosynthetisch gewonnene, antibakteriell wirksame Naturstoffe. Heute aber lassen sich einige Antibiotika chemisch voll synthetisieren. Die Entdeckung und Entwicklung von Antibiotika stellt einen der größten Meilensteine der Medizingeschichte dar. Sie sind heute für die Bekämpfung von Infektionskrankheiten unentbehrlich. Nach ihrer Entdeckung wurde in den 70ern und 80ern Jahren verstärkt auf diesem Gebiet geforscht und diese Arzneistoffgruppe machte eine sehr rasante Entwicklung durch die seines gleichen sucht. Mittlerweile zählen Antibiotika zu den weltweit am häufigsten verschriebenen Medikamenten. Mit 13% Marktanteil stellen sie den größten Einzelbereich des Arzneimittelverbrauchs dar. Leider brachte die Zeit nicht nur positive Fortschritte in der Antibiotikatherapie. Ein seit Jahren wachsendes Problem ist die Antibiotika-Resistenz. Darunter versteht man eine erworbene Widerstandsfähigkeit von Bakterienstämmen gegen ein Antibiotikum, gegen welches sie eigentlich empfindlich sein sollten. Durch die Vermehrung von Bakterienindividuen, die durch das Antibiotikum nicht abgetötet oder in ihrem Wachstum gehemmt wurden, entstehen resistente Bakterienstämme, deren Bekämpfung mit einem bestimmten oder sogar mehreren Antibiotika, insbesondere von Breitbandantibiotika, nicht mehr möglich ist. Seit Jahren besteht aus diesen Gründen das Bestreben, Antibiotika nur dann zu nutzen, wenn sie tatsächlich indiziert sind und in möglichst geringen Dosen. Manche ätherische Öle haben nun das Potenzial auf diesem Gebiet Abhilfe zu verschaffen. Der großer Vorteil dieser Naturstoffe ist, dass sie verglichen mit einer Langzeittherapie mit vollsynthetischen Antibiotika, zu keiner Resistenzentwicklung führen [63].

Eine, in Hinblick auf die antibakterielle Wirkung ätherischer Öle, sehr interessante Studie wurde in Griechenland durchgeführt [64]. Dabei

wurden ätherischen Öle von acht einheimischen Pflanzen, nämlich Rosmarin, Basilikum, Polei-Minze, Grüne Minze, Diptam-Dost, Pfefferminze, Oregano und Lavendel, auf ihre Wirkung gegen *Staphylococcus aureus* getestet. Geprüft wurde nach der Diffusionmethode, indem die Hemmhöfe nach einer Inkubation der Bakterien und des ätherischen Öls auf einem entsprechendem Agar, gemessen wurden. Es stellte sich heraus, dass Diptam-Dost (*Origanum dictamnus*) und Oregano (*Origanum vulgare*) den anderen Pflanzen hinsichtlich ihrer antibiotischen Wirkung deutlich überlegen sind. Nach Analyse der einzelnen ätherischen Öle wurden Thymol und Carvacrol als die für diese Wirkung verantwortlichen Inhaltsstoffe identifiziert.

Die antimikrobielle Wirkung, insbesondere des Oreganos, wurde in weiteren Studien bestätigt. Zusammenfassend kann man sagen, dass viele ätherische Öle ein großes Potenzial besitzen, erfolgreich in der Antibiotikatherapie eingesetzt zu werden, besonders mit dem Ziel einer Reduktion der Dosis synthetischer Wirkstoffe und damit auch ihrer Nebenwirkungen. Einige Untersuchungen bestätigten nämlich eine synergistische Wechselwirkung ätherischer Öle mit bestimmten Antibiotika. In diesem Sinne wurde eine Kombination von Gentamicin mit dem ätherischen Öl des Rosenholzes, des Teebaumes, Oreganos und der Rosengeranie auf eine Steigerung der antibiotischen Wirkung untersucht [65]. Die gleichzeitige Gabe von Gentamicin mit dem Rosenholz- oder Rosengeranieöl hatte eine Wirkungssteigerung gegen alle getesteten Bakterienstämme zur Folge. Ein äußerst starker Synergismus konnte jedoch gegen *Acinetobacter baumannii* beobachtet werden. Verglichen dazu hatte die Kombination mit Oregano- oder Teebaumöl mit dem Antibiotikum einen viel schwächeren Effekt.

Wie Antibiotika sind auch Antimykotika antimikrobiell wirkende Substanzen, mit dem Unterschied, dass diese spezifisch Pilze töten und im Wachstum hemmen. Lange Zeit standen auf diesem Gebiet nur unspezifische und unzureichend wirksame Mittel zur Verfügung. Grund dafür ist die molekularbiologische Ähnlichkeit zwischen den Zellen der

Pilze und jenen des Menschen. Wie bei den Antibiotika entwickelt sich aber auch hier immer mehr das Resistenzproblem [66] und wie bei den Antibiotika scheint es, dass ätherische Öle dieses Problem zu mindern, wenn nicht sogar zu lösen vermögen. Von großer praktischer Bedeutung sind besonders eventuelle synergistische Wechselwirkungen von ätherischen Ölen mit herkömmlichen Antimykotika. Durch eine sinnvolle Kombination könnte man auf diese Weise die benötigte Dosis des Wirkstoffes reduzieren, die damit verbundenen Nebenwirkungen abschwächen und das Problem der sich rasant entwickelnden Toleranz mindern.

Für viele ätherische Öle wurde in zahlreichen *in vivo* und *in vitro* Untersuchungen eine antimykotische Wirkung bestätigt [67]. Verglichen mit synthetischen antifungalen Wirkstoffen sind sie aber viel schwächer. Des weiteren wirken sie vorwiegend fungistatisch und sehr hohe Konzentrationen sind nötig, um eine fungizide Wirkung zu erreichen. Eine gleichzeitige Gabe von synthetischen und natürlichen Wirkstoffen könnte also sinnvoll sein, sofern sie sich ergänzen und in ihren Wirkungen stärken würden.

Mit dem Ziel der Erstellung einer sehr effektiven antimykotisch wirkenden Kombinationstherapie von ätherischem Öl und synthetischen Wirkstoffen wurden im Rahmen einer Studie zu allererst die ätherischen Öle von 12 Pflanzen und ihre dominierenden Inhaltsstoffe einzeln auf die antimykotischen Eigenschaften gegen *Trichophyton spp.* geprüft [68]. Die untersuchten Pflanzen waren folgende: Atlas-Zypresse, Bergamotte, Zitronengras, Blauer Eukalyptus, Wacholder, Lavendel, Teebaum, Weinraute, Patchouli, Rosmarin, Siam-Benzoeharzbaum und Thymian. Die Mehrheit der getesteten Pflanzen und Inhaltsstoffe wies eine Hemmung aller *Trichophyton*arten auf, es gab aber Unterschiede betreffend der minimalen Hemmkonzentration. Am effektivsten wurde der Pilz durch das ätherische Zitronengras-, Eukalyptus-, Thymian-, und das Weinrautenöl gehemmt. Da Letzteres sehr wirksam gegen alle *Trichophyton*stämme war, wurde dieses Öl weiteren Experimenten unterzogen, um eventuelle Wechselwirkungen mit Ketoconazol, einem potenten synthetischem

Antimykotikum zu erforschen. Es zeigte sich, dass es unter der Kombinationstherapie zu einer synergistischen Wechselwirkung und dadurch zu einer bedeutenden Senkung der minimalen Hemmkonzentration kam. Dieser Effekt war sowohl bei einer gleichzeitigen Anwendung des Öls, als auch der einzelnen Hauptinhaltsstoffe Geraniol und Citronellol zu beobachten.

Analog zu dieser wurde eine zweite Studie durchgeführt, bei welcher eine Kombinationstherapie von Nystatin mit dem ätherischen Oregano-, Rosengeranien- oder Teebaumöl untersucht wurde [69]. Nachdem sowohl die Öle einzeln, als auch in Kombination mit dem synthetischen Wirkstoff geprüft wurden, stellte man fest, dass das ätherische Öl von *Origanum vulgare* das wirksamste zur Bekämpfung des Candida-Pilzes ist und dass es bei Kombination mit Nystatin zu einer erheblichen Steigerung der antimykotischen Wirkung kommt.

Abschließend kann man sagen, dass ätherische Öle sowohl auf dem Gebiet der antibiotischen, als auch auf dem Gebiet der antifungalen Therapie durch eine synergistische Interaktion mit herkömmlichen synthetischen Wirkstoffen ihre Wirkung um einiges verstärken, die zu verabreichenden Dosen dieser Arzneistoffe reduzieren und die dadurch vermittelten Nebenwirkungen abschwächen können.

Zusammenfassung

Täglich werden weltweit unterschiedlichste Phytopharmaka zur Linderung verschiedener Leiden eingesetzt. Zusammen mit der zunehmenden Häufigkeit der selbständigen Anwendung pflanzlicher Produkte seitens der Patienten steigt auch die Anforderung, mögliche Wechselwirkungen mit herkömmlichen Arzneistoffen zu kennen und zu verstehen. Diese Arbeit bietet daher einen Überblick über die verfügbaren Daten bezüglich der Einflüsse ätherischer Öle auf konventionelle Medikamente und ihre Wirkung.

Obwohl in der Bevölkerung der Glaube überwiegt, dass pflanzliche Zubereitungen und somit auch ätherische Öle sicher und unbedenklich sind, da es sich dabei um natürlich vorkommende Stoffe handelt, konnte für die hier genannten Öle das Gegenteil bewiesen werden. Für manche der am häufigsten angewendeten Pflanzen, ihre ätherischen Öle oder ihre Inhaltsstoffe wurden Studien gefunden, die eindeutige Wechselwirkungen mit Arzneistoffen beschreiben.

Inhaltlich gliedert sich die Arbeit in drei Teile. Im ersten Teil werden ätherische Öle bestimmter Pflanzen als ganze erfasst und ihr Einfluss auf Arzneimittelwirkungen erläutert. Zu nennen sind hier das ätherische Anis-, Bitterorangen-, Kamillen-, Pfefferminz- und Rosmarinöl.

Wie es sich herausgestellt hat, führt eine Vorbehandlung mit ätherischem Öl des Anis zu einer Steigerung der Wirkung von Codein, Midazolam und Diazepam, während die Effekte von Pentobarbital, Imipramin und Fluoxetin abgeschwächt werden. Ursache dafür ist eine Induktion des Cytochrom P450 CYP 2D6 und 3A4 als auch der Glucuronyl- und Glutathion-S-Transferase durch Anethol.

Das äthersiche Öl der Bitterorange ist eines der wenigen welches Cumarine enthält. Wie es scheint bewirken diese Bestandteile eine Hemmung des P-Glycoproteins und des Cytochrom P450 CYP3A4. Als Folge dessen ist eine Wirkungsverstärkung von Dextromethorphan und Felodipin bei gleichzeitiger Gabe mit ätherischem Bitterorangenöl sehr wahrscheinlich.

Auch das ätherische Kamillenöl hat Einfluss auf manche der wichtigsten Arzneimittel metabolisierenden Enzyme. Es hemmt das Cytochrom P450 CYP3A4-, CYP1A2-, CYP2C9- und CYP2D6-Isoenzym. Besonders stark scheint dabei die Inhibition des 1A2-Isoenzyms. Sie führte nämlich zusammen mit einer synergistischen Wechselwirkung der in diesem Öl enthaltenen Cumarine zu starken Nebenwirkungen im Rahmen einer gleichzeitigen Einnahme von Warfarin.

Eine weitere häufig angewendete Arzneipflanze, welche Arzneimittelwechselwirkungen eingehen kann, ist die Pfefferminze. Wie sich in mehreren Studien gezeigt hat, kann das ätherische Öl dieser Pflanze die Bioverfügbarkeit von Ciclosporin, Felodipin und Midazolam deutlich steigern, indem es die am Metabolismus dieser Medikamente beteiligten Cytochrom P450 CYP3A-Isoenzyme hemmt.

Letztlich wurden Daten gefunden, die auch für das ätherische Rosmarinöl Wege beschreiben, über welche es mit verschiedenen Arzneistoffen wechselwirken kann. Als Gegenspieler dieser Interaktion eignen sich besonders Medikamente welche unter Beteiligung der Cytochrome P450 CYP2B1 und CYP2B2 und der UDP-Glucuronosyl- oder der Glutathion-S-Transferase verstoffwechselt werden. Diese Proteine werden nämlich durch das Rosmarinöl induziert und könnten die Elimination der Wirkstoffe beschleunigen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden einzelne Terpene bearbeitet, die sehr häufig in vielen ätherischen Ölen vorkommen. Dazu zählen Carvacrol, Citral und Myrcen. Carvacrol und carvacrolhaltige Öle führen zur

Inhibition der UDP-Glucuronosyltransferase 1A9, Citral hemmt das Cytochrom P450 CYP2B6-Isoenzym, während Myrcen einen Einfluss auf die Cytochrom CYP2B-Subfamilie ausübt. Auf welchem Wege dies passiert und ob es in einer Inhibition oder Induktion resultiert, konnte nicht geklärt werden, da unterschiedliche, zum Teil widersprüchliche Daten zu finden sind.

Heutzutage stellt besonders die Antibiotika-, im zunehmenden Maße aber auch die Antimykotikaresistenz, ein wachsendes und ernstzunehmendes Problem dar. Aus diesem Grund wurde im dritten Teil der Arbeit diese Thematik getrennt bearbeitet. Wie sich gezeigt hat, besitzen viele Öle das Potenzial mit antimikrobiell wirkenden Stoffen synergistisch zu interagieren und sie in ihrer Wirkung zu unterstützen. Besonders diese Wechselwirkung der ätherischen Öle kann zum Vorteil der Patienten genutzt werden, denn es lassen sich so die zu verabreichenden Antibiotika- und Antimykotikadosen reduzieren, wodurch das Problem der Resistenzentwicklung vermindert wird und auch deren Nebenwirkungen abgeschwächt werden.

Literaturverzeichnis

- 1 Rapo V, Jäger W (2013) Einfluss von Muskatellersalbeiöl auf weibliche Versuchspersonen nach inhalativer Applikation, Diplomarbeit, Hauptuniversität Wien
- 2 Teuscher E, Melzig MF, Lidequist U (2004) Biogene Arzneimittel- Ein Lehrbuch der pharmazeutischen Biologie, 6., völlig neu bearbeitete Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Seiten 383-437
- 3 Izzo AA (2012) Interactions between Herbs and Conventional Drugs: Overview of the Clinical Data. Med Princ Pract **21**:404-428
- 4 Ertan Anli R, Bayram M (2010) Traditional aniseed-flavoured spirit drinks. Food Rev Int, **26**:246-69
- 5 Ates DA, Erdogrul OT (2003) Antimicrobial activities of various medicinal and commercial plant extracts, Turk J Biol **27**:157-62
- 6 Gulcin I, Oktay M, Kirecci E, Kufreviogul Ol (2003) Screening of antioxidant and antimicrobial activities of anise (*Pimpinella anisum* L.) seed extract. Food Chem **83**:371-82
- 7 Tepe B, Akpulat HA, Sokmen M, Daferera D, Yumrutas O, Aydin E (2006) Screening of antioxidative and antimicrobial properties of the essential oils of *Pimpinella anisum* and *Pimpinella flabellifolia* from Turkey. Food Chem **97**:719-24
- 8 Abdul-Ghani AS, El-Lati SG, Sacaan AI, Suleiman MS (1987)

Anticonvulsant effects of some Arab medicinal plants. Int J Crude Drug Res **25**:39-43

- 9 Pourgholami MH, Majzoob S, Javadi M, Kamalinejad M, Fanaee GHR, Sayyah M (1999) The fruit essential oil of *Pimpinella anisum* exerts anticonvulsant effects in mice. J Ethnopharmacol **66**:211-5
- 10 Samojlik I, Mijatovic V, Petkovic S, Skrbic B, Bozin B (2012) The influence of essential oil of aniseed (*Pimpinella anisum* L.) on drug effects on the central system, Fitoterapia **83**:1466-1473
- 11 Lurcott G (1999) The effects of the genetic absence and inhibition of CYP2D6 on the metabolism of codeine and its derivatives, hydrocodone and oxycodone, Anesth Prog **45**:154-6
- 12 Bounds SV, Caldwell J (1996) Pathways of metabolism of [1'-14C]-trans-anethole in the rat and mouse. Drug Metab Dispos **24**:717-24
- 13 Perloff MD, Von Moltke LL, Greenblatt DJ (2003) Differential metabolism of midazolam in mouse liver and intestine microsomes: a comparison of cytochrome P450 activity and expression. Xenobiotica **33**:365-77
- 14 Kenworthy KE, Clarke SE, Andrews J, Houston JB (2001) Multisite kinetic models for CYP3A4: simultaneous activation and inhibition of diazepam and testosterone metabolism. Drug Metab Dispos **29**:1644-51
- 15 Subehan Zaidi SFH, Kadota S, Tezuka Y (2007) Inhibition on human liver cytochrome P450 3A4 by constituents of fennel (*Foeniculum vulgare*): identification and characterization of a mechanism-based inactivator. J Agric Food Chem **55**:10162-7
- 16 Tsuji R, Isobe N, Kurita Y, Hanai K, Yabusaki Y, Kawasaki H (1996)

Species difference in the inhibition of pentobarbital metabolism by empenethrin. *Environ Toxicol Pharmacol* **2**:331-7

- 17 Rompelberg CJ, Verhagen H, van Bladeren PJ (1993) Effects of the naturally occurring alkenylbenzenes eugenol and trans-anethol on drug metabolizing enzymes in the rat liver. *Food Chem Toxicol* **31**:637-45
- 18 Skjelbo E, Brøsen K (1992) Inhibitors of imipramine metabolism by human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* **34**:256-61
- 19 Mandrioli R, Cantelli Forti G, Raggi MA (2006) Fluoxetine metabolism and pharmacological interactions: the role of cytochrome P450. *Curr Drug Metab* **7**:127-33
- 20 Schöpf J, Honegger UE (2000) *Interaktionen in der Psychopharmakotherapie*, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt
- 21 Ben Hsouna A, Hamdi N, Ben Halima N, Abdelkafi S (2013) Characterization of essential Oil from Citrus Aurantium L. Flowers: Antimicrobial and Antioxidant activities, *Journal of Oleo Science* **62**:763-772
- 22 Chouchi D, Barth D. (1994) Rapid identification of some coumarine derivatives in deterpenated citrus peel oil by gas chromatography, *J Chromatogr A*, **672** (1-2):177-83
- 23 Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Carrier J, Khan IA, Edwards DJ, Shah A (2004) In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: Citrus aurantium, Echinacea purpurea, milk thistle and saw palmetto. *Clin Pharmacol Ther* **76**:428-40
- 24 Di Marco MP, Edwards DJ, Wainer IW, Ducharme MP (2002) The

- effect of grapefruit juice and seville orange juice on the pharmacokinetics of dextromethorphan: the role of gut CYP3A4 and P-glycoprotein. *Life Sci* **71**:1149-60
- 25 Austria-Codex Stoffliste 2012/2013, bearbeitet von Mag. pharm. Giese F, Österreichischer Apotheker-Verlag, Wien
 - 26 Malhotra S, Bailey DG, Paine MF, Watkins PB (2001) Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clin Pharmacol Ther* **69**:14-23
 - 27 Penzak SR, Acosta EP, Turner M, Edwards DJ, Hon YY, Desai HD, Jann MW (2002) Effects of Seville orange juice and grapefruit juice on indinavir pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* **42**:1165-70
 - 28 Amsterdam DJ, Shults J, Soeller I, Mao JJ, Rockwell K, Newberg AB (2012) Chamomile (*Matricaria recutita*) may provide antidepressant activity in anxious, depressed humans: an exploratory study. *Altern Ther Health Med* **18** (5):44-9
 - 29 Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, Arnason JT (2000) An in vitro evaluation of human cytochrome P450 CYP 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine* **7**:273-82
 - 30 Ganzera M, Schneider P, Stuppner H (2006) Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. *Life Sci* **78**:856-61
 - 31 Maliakal PP, Wanwimolruk S (2001) Effect of herbal teas on hepatic drug metabolizing enzymes in rats. *J Pharm Pharmacol* **53**:1323-9
 - 32 Segal R, Pilote L (2006) Warfarin interaction with *Matricaria*

- 33 Seligmann S (2012) Geschichte des Aberglaubens aller Zeiten und Völker. Paderborn Sarastro, S. 69-74.
- 34 Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CY (2005) Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St. Joh's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. *Drugs Aging* **22**:525-539
- 35 Hajda J, Rentsch KM, Gubler C, Steinert H, Stieger B, Fattinger K, (2010) Garlic extract induces intestinal P-glycoprotein, but exhibits no effect on intestinal and hepatic CYP3A4 in humans. *Eur J Pharm Sci* **41**:729-735
- 36 Markowitz JS, Devane CL, Chavin KD, Taylor RM, Ruan Y, Donovan JL (2003) Effects of garlic (*Allium sativum* L.) supplementation on cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* **74**:170-177
- 37 Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CY (2002) Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* **72**:276-287
- 38 Jabbari A, Argani H, Ghorbanihaghjo A, Mahdavi R (2005) Comparison between swallowing and chewing of garlic on levels of serum lipids, cyclosporine, creatinine and lipid peroxidation in renal transplant recipients. *Lipids Health Dis* **4**:11
- 39 Cox MC, Low J, Lee J, Walshe J, Denduluri N, Berman A, Permenter MG, Petros WP, Price DK, Figg WD, Sparreboom A, Swain SM (2006) Influence of garlic (*Allium sativum*) on the

- 40 Berginc K, Trdan T, Trontelj J, Kristl A (2010) HIV protease inhibitors: garlic supplements and first-pass intestinal metabolism impact on the therapeutic efficacy. Biopharm Drug Dispos **31**:495-505
- 41 Wacher VJ, Wong S, Wong HT (2002) Peppermint oil enhances cyclosporine oral bioavailability in rats: comparison with d- α -tocopheryl poly(ethylene glycol 1000)succinate (TPSG) and ketoconazole. J Pharm Sci **91**:77-90
- 42 Dresser GK, Wacher V, Wong S, Wong HT, Bailey DG (2002) Evaluation of peppermint oil and ascorbyl palmitate as inhibitors of cytochrome P4503A4 activity in vitro and in vivo. Clin Pharmacol Ther **72**:247-255
- 43 Gelal A, Balkan D, Ozzeybek D et al (2005) Effect of menthol on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol **60**:785-790
- 44 Samojlik I, Petkovic S, Mimica-Dukic N, Bozin B (2012) Acute and Chronic Pretreatment with Essential Oil of Peppermint (*Mentha x piperita* L., Lamiaceae) Influences Drug Effects. Phytother Res **26**:820-825
- 45 Madyastaha KM, Srivatsan V (1988) Studies on the metabolism of l-menthol in rats. Drug Metab Disposit **16**:765-772
- 46 Singletary KW (1996) Rosemary extract and carnosol stimulate rat liver glutathione-S-transferase and quinone reductase activities. Cancer Letters **100**:139-144
- 47 Singletary KW, MacDonald C, Walling M (1996) Inhibition by

rosemary and carnosol of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced rat mammary tumorigenesis and in vivo DMBA-DNA adduct formation. *Cancer Letters* **104**:43-48

- 48 Singletary KW, Rokusek JT (1997) Tissue-specific enhancement of xenobiotic detoxification enzymes in mice by dietary rosemary extract. *Plant Foods for Human Nutrition* **50**:47-53
- 49 Offord EA, Mace K, Ruffieux C, Malnoe A, Pfeifer AM (1995) Rosemary components inhibit benzo[a]pyrene-induced genotoxicity in human bronchial cells. *Carcinogenesis* **16**:2057-2062
- 50 Offord EA, Mace K, Avanti O, Pfeifer AM (1997) Mechanisms involved in the chemoprotective effects of rosemary extract studied in human liver and bronchial cells. *Cancer Letters* **114**:275-281
- 51 Debersac P, Heydel JM, Amiot MJ, Goudonnet H, Artur Y, Suschetet M, Siess MH (2001) Induction of cytochrome P450 and/or detoxication enzymes by various extracts rosemary: description of specific patterns. *Food and Chemical Toxicology* **39**:907-918
- 52 Hotta M, Nakata R, Katsukawa M, Hori K, Takahashi S, Inoue HJ (2010) Carvacrol, a component of thyme oil, activates PPARalpha and gamma and suppresses COX-2 expression. *Lipid Res.* **51**(1):132-9
- 53 Austgulen LT, Solheim E, Scheline RR (1987) Metabolism in rats of p-cymene derivatives: carvacrol and thymol. *Pharmacol Toxicol* **61**:98-102
- 54 Smith PA, Sorich MJ, McKinnon RA, Miners JO (2003) Pharmacophore and quantitative structure-activity relationship modeling: complementary approaches for the rationalization and prediction of UDP-glucuronosyltransferase 1A4 substrate selectivity.

- 55 Evans WE, Relling MV (1999) Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* **286**:487-491
- 56 Ritter JK (2000) Roles of glucuronidation and UDP-glucuronosyltransferases in xenobiotic bioactivation reactions. *Chem Biol Interact* **129**:171-193
- 57 Tukey RH, Strassburg CP (2000) Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **40**:581-616
- 58 Dong RH, Fang ZZ, Zhu LL, Liang SC, Ge GB, Yang L, Liu ZY (2012) Investigation of UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) inhibitory properties of carvacrol. *Phytother. Res.* **26**:86-90
- 59 Seo K-A, Kim H, Ku H-Y, Ahn H-J, Park S-J, Bae SK, Shin J-G, Liu K-H (2008) The monoterpenoids citral and geraniol are moderate inhibitors of CYP2B6 hydroxylase activity. *Chemico-Biological Interactions* **174**:141-146
- 60 De-Oliveira ACAX, Ribeiro-Pinto LF, Otto SS, Gonçalves A, Paumgartten FJR (1997) Induction of liver monooxygenases by β -myrcene. *Toxicology* **124**:135-140
- 61 Freitas JCBR, Pregrave OF, Fingola FF, Menezes MAC, Paumgartten FJR (1993) Effect of β -myrcene on pentobarbital sleeping-time. *Braz. J. Med. Biol. Res* **26**:519-523
- 62 De-Oliveira ACAX, Ribeiro-Pinto LF, Paumgartten FJR (1997) In vitro inhibition of CYP2B1 monooxygenase by β -myrcene and other monoterpene compounds. *Toxicology Letters* **92**:39-46

- 63 Högberg LD, Heddini A, Cars O (2010) The global need for effective antibiotics: challenges and recent advances. *Trends Pharmacol Sci* **31**:509-15
- 64 Alexopoulos A, Kimbaris AC, Plessas S, Mantzourani I, Theodoridou I, Stavropoulou E, Polissiou MG, Bezirtzoglou E (2011) Antibacterial activities of essential oils from eight Greek aromatic plants against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Anaerobe* **17**:399-402
- 65 Rosato A, Piarulli M, Corbo F, Muraglia M, Carone A, Vitali ME, Vitali C (2010) In vitro synergistic antibacterial action of certain combinations of gentamicin and essential oils. *Curr Med Chem* **17**:3289-95
- 66 Chen X, Ren B, Chen M, Liu MX, Ren W, Wang QX, Zhang LX, Yan GY (2014) ASDCD: Antifungal Synergistic Drug Combination Database. *PLOS one* **9**:86499
- 67 Hammer KA, Carson CF, Riley TV (1999) Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *Journal of Applied Microbiology* **86**:985–990
- 68 Shin S, Lim S (2004) Antifungal effects of herbal essential oils alone and in combination with ketoconazole against *Trichophyton* spp. *Journal of Applied Microbiology* **97**:1289–1296
- 69 Rosato A, Vitali C, Piarulli M, Mazzotta M, Argentieri MP, Mallamaci R (2009) *In vitro* synergic efficacy of the combination of Nystatin with the essential oils of *Origanum vulgare* and *Pelargonium graveolens* against some *Candida* species. *Phytomedicine* **16**:972-975

Curriculum vitae

Persönliche Daten

<i>Name:</i>	Mirna Gološ
<i>Geburtsdatum:</i>	12.08.1987.
<i>Geburtsort:</i>	Mostar, Bosnien und Herzegowina
<i>Staatsangehörigkeit:</i>	Bosnien und Herzegowina

Ausbildung

<i>September 1994-Juli 1997</i>	Grundschule „Pestalozzischule“, Landau, Deutschland
<i>September 1997-Juni 2001</i>	Grundschule „VI Osnovna škola“, Mostar, Bosnien und Herzegowina
<i>September 2002-Februar 2004</i>	Gymnasium „Stara Gimnazija“, Mostar, Bosnien und Herzegowina
<i>Februar 2004-Mai 2004</i>	„Glenvar High School“, Salem, Virginia, USA
<i>September 2004-Mai 2005</i>	Gymnasium „Stara Gimnazija“, Mostar, Bosnien und Herzegowina
<i>Oktober 2006-Juli 2007</i>	Universität Sarajevo, Studienrichtung Pharmazie, Sarajevo, Bosnien und Herzegowina
<i>Oktober 2007-Februar 2014</i>	Hauptuniversität Wien, Studienrichtung Pharmazie

