



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Medizinisch relevante Wirkungen ausgewählter Harze
und Balsame von K-Z sowie neue Aspekte ausgewählter
Harze und Balsame von A-Z“

verfasst von / submitted by

Rodaina El Batnigi

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the
degree of

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2016 / Vienna, 2016

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Diplomstudium der Pharmazie
Diploma programme of Pharmacy

Betreut von / Supervisor:

Univ.-Prof. Doz. Mag. DDr. Sabine Krist

Mitbetreut von / Co-Supervisor:

Univ.-Prof. Doz. Mag. DDr. Sabine Krist

Danksagung

In erster Linie bedanke ich mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Doz. Mag. DDr. Sabine Krist für Ihre fachkompete Unterstützung und für Ihr Verständnis und Ihre Geduld bei der Erstellung dieser Diplomarbeit.

Großer Dank gebührt meinen Eltern, die mich während meiner gesamten Studienzeit in jeder Hinsicht unterstützt haben und dieses erst möglich gemacht haben.

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	7
II. Allgemeines zu Harzen und Balsamen	9
III. Beschreibung ausgewählter Harze und Balsame	16
1. Kino	16
2. Kolophonium.....	19
3. Mastix	32
4. Mekkabalsam.....	48
5. Mopanebalsam.....	62
6. Propolis.....	65
7. Scammonium.....	100
8. Schellack	102
IV. Neue Aspekte ausgewählter Harze und Balsame	106
1. Neue Aspekte von Benzoe.....	106
2. Neue Aspekte von Dammar.....	109
3. Neue Aspekte von Elemi	113
4. Neue Aspekte von Kopaivabalsam.....	118
5. Neue Aspekte von Kopal.....	123
6. Neue Aspekte von Myrrhe.....	127
7. Neue Aspekte von Olibanum.....	130
8. Neue Aspekte von Storax	133
V. Zusammenfassung	136
VI. Abbildungsverzeichnis	139
VII. Literaturverzeichnis	140
VIII. Internetverzeichnis.....	161
Abstract	162
Lebenslauf	163

I. Einleitung

In dieser Diplomarbeit werden 8 Harze und Balsame vorgestellt. Die Beschreibung jedes der 8 Harze und Balsame umfasst Name und Synonyme, Stammpflanzen, allgemeine Beschreibung, Herkunft, Gewinnung, Inhaltsstoffe, Anwendungen sowie antimikrobielle und sonstige erwünschte Wirkungen. 8 weitere Harze und Balsame wurden hinsichtlich ihrer Anwendung und ihres Wirkspektrums näher vorgestellt. Der Schwerpunkt dieser Literaturdiplomarbeit liegt zum einen auf die flüchtigen und nicht-flüchtigen Verbindungen der Harze und Balsame und zum anderen auf deren potentielle Wirkung auf zahlreiche pathogene Organismen oder auf physiologisch pathogene Zustände.

Zu einem großen Teil wurden und werden Harze und Balsame seit Jahrhunderten in ihren Herkunftsländern und in deren traditionellen Medizin häufig gegen verschiedenste Erkrankungen eingesetzt. Ende des 19. Jahrhunderts bis Anfang des 20. Jahrhunderts erlebten Harze und Balsame einen literarischen Aufschwung, wo viele Bücher und Berichte über deren Herkunft, Anbau, Gewinnung, deren Wirkung und Inhaltsstoffe geschrieben wurden. Allerdings erwies sich eine Vereinheitlichung der jeweiligen Bezeichnung als schwierig, weil viele Namen für ein und dasselbe Harz oder Balsam bereits lange im Umlauf war. Deshalb gibt es für das ein oder andere Harz verschiedene Synonyme, auch können mehrere Stammpflanzen gleichzeitig als Ursprung für ein bestimmtes Harz oder Balsam fungieren.

Trotz der langen Tradition in der Volksheilkunde und der Dokumentation zahlreicher Harze und Balsame, geriet dieses Thema in den letzten hundert Jahren vermehrt in Vergessenheit, vor allem was deren potentiell medizinischen Eigenschaften betrifft. Deren Einsatz reduzierte sich, aufgrund ihrer klebrigen Eigenschaften, oftmals auf die Herstellung von Verbänden und Heftpflastern oder zur Herstellung von Firnissen in der Holzindustrie. Das ein oder andere Harz oder Balsam wird noch aufgrund der wohlriechenden Eigenschaften noch als Räucherwerk oder als Parfümzusatz verwendet.

Aufgrund des wachsenden Interesses an pflanzlichen Produkten, unter anderem an Pflanzenausscheidungsprodukten, werden wieder vermehrt Studien über mögliche

Wirkungen publiziert. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, einen Überblick über diese potentiell medizinisch relevanten Wirkungen aufzuzeigen und einen Anstoß für weitere Untersuchungen und Studien zu geben, um für die Zukunft neue alternative Wirkstoffe mit möglichst geringen Nebenwirkungen, zu entwickeln. So ist beispielsweise aufgrund der weltweit zunehmenden Antibiotikaresistenz, und dem Mangel an neuen wirksamen Antibiotika, die hohen finanziellen Kosten einer Therapie und die damit verbundenen Nebenwirkungen, der Bedarf an alternativ gut wirksamen und kostengünstigen Substanzen sehr groß. Viele der hier angeführten Harze und Balsame zeigen auf diesem, sowie auf anderen wichtigen Gebieten, großes Potential und könnten mit der Hilfe von weiterführenden klinischen Studien zukünftig von großem medizinischem Wert sein.

II. Allgemeines zu Harzen und Balsamen

Beschreibung und Einteilung pflanzlicher Exkrete

Neben flüchtigen Stoffen, wie ätherischem Öl, enthalten Bäume oft beachtliche Mengen an nichtflüchtigen Stoffen in ihrem Holz oder in ihrer Rinde. Diese werden allgemein als Harze, Balsame oder Gummiharze bezeichnet.

Harze bestehen aus festen, amorphen, lipophilen, nichtflüchtigen Verbindungen, die von Pflanzen gebildet werden. In reinem Zustand sind sie meist durchsichtig, glasig. Sie können darüber hinaus gelb, braun oder rot gefärbt sein. Beim Erhitzen, geht das Harz langsam vom festen in den flüssigen Zustand über, wobei es hier keine feste Schmelztemperatur gibt.

Balsame sind Harze, welche in ätherischem Öl gelöst sind. Diese, als auch die festen Harze, befinden sich in sogenannten schizogenen, lysigenen oder schizolysigenen Sekretbehältern der Pflanze. Balsame, die gelöst im ätherischen Öl vorkommen, können nach dem Verflüchtigen des ätherischen Öls fest werden. Sie können aber auch in wässrig schleimhaltigen Flüssigkeiten suspendiert sein und beim Trocknen die sogenannten **Gummiharze** bilden (Teuscher et al. 2012, S.427).

Die Zusammensetzung von Harzen wird vor allem von Diterpenen, Triterpenen und Phenylpropanderivaten bestimmt. Harze der Nadelbäume im Speziellen unterscheiden sich von allen anderen harzliefernden Pflanzen dadurch, dass sie hauptsächlich aus Diterpensäuren bestehen. Diese sind beispielsweise Laevoprimarsäuren, Abietinsäure und Neoabietinsäure. Gefäßpflanzen weisen einen hohen Triterpensäure- und Triterpenalkoholanteil auf, wie die Sioresinolsäure in Benzoe, Masticadienonsäure in Mastix, Oleanolsäure, 3-epi-alpha-Amyrin sowie alpha-Amyron in Myrrhe und Boswelliasäuren im Indischen Weihrauch (Teuscher et al. 2012, S.428).

Balsame beinhalten terpenoide und phenolische Harze, wie z.B. die Inhaltsstoffe Zimtsäure oder Benzoesäure (Langenheim 2003, S.341).

Harze sind physikalisch gesehen unterkühlte Schmelzen, die sich gut in lipophilen Lösungsmitteln wie Chloroform, Ethanol, Ether oder ätherischen Ölen lösen, in Wasser und Säuren sind sie allerdings meist unlöslich bzw. nur sehr schwer löslich.

Zum Beispiel ist Myrrhe aufgrund seines Polysaccharid-Anteils zum Teil wasserlöslich, auch Gummen wie Arabisches Gummi, welches vorwiegend aus Polysacchariden besteht ist teilweise oder ganz in Wasser löslich (Burger et al. 1998, S.643). Beim Erwärmen werden Harze plastisch weich (Wagner 1993, S.95).

In der Literatur finden sich viele Möglichkeiten Harze und Balsame einzuteilen. Diese Arbeit beschränkt sich hier auf die Einteilungen von Teuscher et al. und Burger et al.. Teuscher et al. teilt Harze und Balsame nach ihren Hauptbestandteilen wie folgt ein:

- Resinoesäuren (Harzsäuren); wie Diterpen-, Triterpen-, Benzencarbon- oder Phenylacrylsäuren.
- Resinole (Harzalkohole bzw. -phenole); wie Triterpenalkohole, Benzylalkohole, Phenylallylalkohole, Lignane oder prenylierte Hydroxycumarine.
- Resine (Harzester); wie Ester von Harzsäuren mit Harzalkohol.
- Resene (chemisch indifferente Polymere); welche durch Polymerisation unter Sauerstoffkatalyse aus den bisher genannten Verbindungen entstanden sind.
- Resinotannole; wie Hydroxyverbindungen oder Phenole mit Gerbstoffcharakter
- Sonstige Inhaltsstoffe; wie ätherische Öle, Gummen, Schleime, Bitterstoffe.
(Teuscher et al. 2012, S.427)

Burger et al. teilt Harze und Balsame nach der Konsistenz bzw. Genese wie folgt ein:

- Hart-Harze (*Resinae*): hart oder spröde; z.B. Mastix, Colophonium, Copal, Benzoe, Sandarakharz
- Weich-Harze (*Balsamae*): z.B. Terpentin, Elemi, Perubalsam, Copaivabalsam
- Gummi- oder Schleimharze (*Gummiresinae*): z.B. *Ammoniacum*, *Asa foetida*, Gutti, *Galbanum*
- fossiles Harz: z.B. Bernstein
(Burger et al. 1998, S.643)

Ort, Art der Genese und Ausscheidung von Harzen und Balsamen

Eine intensivere pathologische Bildung von Harzen kommt bei der Verwundung der Pflanze oder durch zusätzliche äußere Reizeinflüsse, wie Erhitzen oder die

Behandlung mit chemischen Agenzien, zustande. Das Harz hat einen Schutzmechanismus und wird wie eine Versiegelung in die Wunde der Pflanze abgegeben. Dadurch wehrt die Pflanze vermutlich schädliche Eindringlinge, wie Mikroorganismen oder Insekten, sowie deren Vermehrung im Gewebe, ab (Teuscher et al. 2012, S.427f).

Man unterscheidet hierbei eine endogene Sekretion von einer exogenen Sekretion. Endogen ausgeschiedenes Material sammelt sich in verschiedenen inneren Strukturen, wie Drüsen oder Kanälen, welche wiederum von sekretorischen Zellen umgeben sind. Dieses Harz oder Balsam wird wie erwähnt bei der Verletzung der Pflanze ausgeschieden. Bei einem Baum fließt dieses bei Verletzung als eine zähe und klebrige Flüssigkeit aus. Nach dem Verdunsten der flüchtigen Bestandteile erstarrt es meistens. Nur wenige Balsame behalten ihre Viskosität. Es bleiben strukturlöse, feste, glasartige und zum Teil durchsichtige Gebilde als Harz übrig.

Die exogene Sekretion kann sich andererseits über verschiedene Typen der epidermalen Sekretion äußern, und beispielsweise das Harz direkt über Drüsenhaare ausscheiden. Dies ist eine allgemeine Beschreibung der zwei Sekretionswege, einzelne Pflanzen können in dieser Hinsicht untereinander variieren und für sich spezifische Unterschiede aufzeigen (Langenheim 2003, S.106; Wagner 1993, S.95).

Nutzen und Gebrauch von Harzen und Balsamen im Ökosystem

Neben dem Schutzmechanismus der Pflanze durch die ausgeschiedenen Exkrete können auch andere Organismen von den pflanzlichen Exkreten profitieren. Bienen beispielsweise können das Harz sammeln und dieses später für die Erbauung von Bienenwaben, sowie deren Schutzmechanismus nutzen und Pilze und Termiten abwehren. Auf der anderen Seite können Pflanzen selbst auch vom Besuch manch angelockter Lebewesen profitieren. So können Bienen durch ihre Harzsammlung an Blumen deren Pollen gleichzeitig mittragen und somit zur Vermehrung der selbigen Blumenart beitragen. Ein wichtiges Erzeugnis der Bienen aus dem gesammelten Harz ist Propolis. Es wird vor allem aus dem Harz der Knospen und jungen Blätter diverser Laubbäume gewonnen. Des Weiteren nutzen diverse Insekten das Harz aus, um darin - in einer von ihnen eingegrabenen Kammer - ihre Larven einzunisten, welche ungestört heranwachsen können ohne dabei Gefahr zu laufen von anderen Insekten aufgefressen zu werden (Langenheim 2003, S. 247f).

Verwendung

Für Harze und Balsame gibt es eine sehr lange, traditionelle Verwendung auf. Um Boote und Fässer abzudichten, nutzten bereits die alten Griechen die Klebrigkeit verschiedener Baumharze aus. Vor allem Balsame waren hier besonders geeignet, weil sie durch ihren Gehalt an ätherischem Öl länger klebrig und viskos blieben. Aufgrund der aromatischen Düfte, die Harze und Balsame beim Verbrennen verströmen, wurden sie bei vielen religiösen Zeremonien und Kulthandlungen als Räuchersubstanzen verwendet. Des Weiteren benutzten die alten Ägypter Balsame (vor allem Mekkabalsam) zur Einbalsamierung ihrer Toten.

Es ist auch bekannt, dass Harze und Balsame schon lange Verwendung im Bereich der Lack- und Farbmittelherstellung finden. Durch die Automobilindustrie gewann Kautschuk zur Herstellung von Gummi vermehrt an Bedeutung. Später wurde der Naturkautschuk allerdings durch auf Erdölbasis hergestellten Gummi abgelöst. Außerdem wurden Harze und Balsame, Perubalsam und Myrrhe, gerne zur Parfümierung und Aromatisierung von Lebensmitteln eingesetzt (Munk 2008, S. 505-506).

Pharmazeutisch relevant waren Harze und Balsame, wie Kolophonium, Elemi und Sandarakharz, früher wegen ihrer Klebrigkeit, die zur Herstellung von Verbänden und Heftpflastern genutzt wurde. Des Weiteren wurden und werden Harze selten noch als Überzüge für Pillen (z.B. Schellack) und Hautreizmittel in Salben und Heftpflastern verwendet. Die therapeutische Wirkung lässt sich oft auf die vorhandenen ätherischen Öle, Benzencarbonsäuren und enthaltenen Ester der Phenylacrylsäuren zurückführen. Diese sind für die hautreizende, entzündungshemmende, antiseptische und antiparasitäre Aktivität vieler Harze und Balsame verantwortlich. Die langjährige medizinische Bedeutung von Harzen und Balsamen ist heute leider vermehrt in Vergessenheit geraten. So finden sie kaum noch pharmazeutische Anwendung. Darüber hinaus wurden die meisten Harze und Balsame aus den Arzneibüchern genommen, wie z.B. Guajakharz und *Asa foetida* (Deutsches Arzneibuch) (Teuscher et al. 2004, S. 428).

Eine Verwendung, die schon seit Jahrtausenden gängig ist und die heute nach wie vor getätigt wird, ist die Anwendung von Harzen und Balsamen als Räucherwerk. Eine genaue Datierung der Entdeckung von Räucherharzen als solche gibt es nicht.

Wahrscheinlich mussten vor vielen Jahren Höhlenbewohner die Flammen in ihrer Feuergrube erhalten und griffen hierfür nach allem Möglichen, darunter auch harzhaltigen Holzteilen. Das Aroma, das dabei entwich war betörend und berauschend, und so war schnell die Verwendung von Räucherharzen geboren. Das bedeutendste aller Räucherharze in der Geschichte der Menschheit ist Weihrauch, welches seit langem ein Teil vieler verschiedener Kulturen ist. Die Herkunft lässt sich nicht genau bestimmen, aber vermutlich wurde es zuerst auf der arabischen Halbinsel und im mediterranen Raum verwendet. Es lassen sich schon 2.500 v.Chr. ägyptische Schriften mit Hinweisen auf den aktiven Handel mit Myrrhe finden. Weihrauch war ein wesentliches Element bei der Opfergabe an Götter und deren Anbetung. Weihrauch war im alten Ägypten aus diesem Grund sogar teurer als Silber und Gold. Nicht nur die alten Ägypter liebten Weihrauch, auch die Perser und Assyrer und später die Römer, die durch den Handel mit östlich gelegenen Ländern mit Weihrauch in Kontakt kamen, lernten dieses Harz zu lieben und es für ähnliche Zwecke einzusetzen. Nach einem Hoch an Beliebtheit des Weihrauchs im römischen Reich folgte ein Rückgang. Erst mit dem Christentum wurde Weihrauch erneut geschätzt. So brachten bei der Geburt Jesu die heiligen drei Könige Gold, Myrrhe und Weihrauch. Räucherstäbchen haben seit jeher eine lange Tradition in der Heilung und Reinigung von Menschen und der Reinigung von Räumen, in der Segnung von Massen und der Stimmungseinstellung und waren somit Urvater der Aromatherapie (Langenheim 2013, S.283-289).

Die Harze werden auf glühender Holzkohle aufgebracht. Dabei verbrennen sie kaum oder gar nicht, vielmehr verdampfen ihre Inhaltsstoffe wodurch sie ihren spezifischen Geruch entfalten. Die pharmakologische Wirksamkeit gründet darauf, dass ungefähr zwei Drittel der Inhaltsstoffe unverändert in den Rauch übergehen können und so beim Inhalieren über die Schleimhäute aufgenommen und in die Blutbahn gelangen können. Räucherstoffe verstärken Erfahrungen, sie wirken konditionierend und kognitiv. Zu den psychologischen, hormonellen und pharmakologischen Wirkungen liegen allerdings keine Studien vor.

Räuchern und Aromatherapie gehen Hand in Hand. Mit dem richtigen Harz kann man laut Rätsch unter Umständen Angst und Stress reduzieren und beruhigen, gegen Schlafstörungen wirken, Energien stimulieren und die Meditation erleichtern. Der Duft und der Rauch des Räucherwerks wirken betäubend und erzielen, wie bei

rauschartigen Zuständen, eine „Vereinheitlichung“ des Bewusstseins. Die Harze enthalten keine Halluzinogene, die Bewusstseinsweiterung erfolgt durch den starken Duft beim Einatmen. Manche Schamanen versuchten durch tiefes Inhalieren in die Hyperventilation zu kommen, dabei inhalierten sie die Räucherwerke im Takt zur Trommel oder zu Gesängen, was die Geschwindigkeit der Hyperventilation und die Tiefe der Inhalation steuern und so veränderte Bewusstseinszustände hervorrufen soll (Rätsch 2004, S.7, 12f; Deininger 1998, S.128).

Dem abziehenden Rauch von Harzen werden neben den beruhigenden und entspannenden Wirkungen auch anregende Wirkungen zugeschrieben. So ist zum Beispiel das ätherische Öl, das beim Verbrennen von Coniferendrogen wie dem Terpentinöl mit α -Pinen freigesetzt wird; oder Myrrhe (*Commiphora molmol*) mit den Öl-Inhaltsstoffen Pinen, Limonen und Eugenol, zentral anregend (Deininger 1998, S.128f). Des Weiteren werden Räucherwerken auch antiseptische und antimikrobielle Effekte nachgesagt. Besonders beliebte Räucherharze sind hier Myrrhe und Weihrauch. Der Rauch des Weihrauch, der von den Stammpflanzen *Boswellia carteri* und *Boswellia sacra* produziert wird, wirkt antibakteriell und führt durch seine Wirkung auf den Hypothalamus zu Entspannung und einer verringerten Atemfrequenz. Myrrhe besteht vor allem aus Sesquiterpenen, die genauso beim Räuchern ihre antibakterielle und entzündungshemmende Wirkung entfalten (Geschwinde 2013, S. 949). Für die antibakterielle Wirkung des Rauches vieler Harze ist das Vorhandensein von phenolischen Verbindungen, niedermolekularen organischen Säuren und Aldehyden verantwortlich. Außerdem trägt auch der austrocknende Effekt des Rauches zur antibakteriellen Wirkung bei, der wiederum das Wachstum der Bakterien hemmt (Lück und Jager 1995, S. 209).

Rätsch führt folgende Harze und Balsame als gängige und beliebte Räucherwerke an: Adlerholz (*Aquilaria agallocha*), Amberbaumharz (*Liquidambar styraciflua*), Benzoe (*Styrax* spp.), Bernstein (*Pinus succinifera*), Kopal (*Protium copal*), Dammar (*Shorea* spp.), Elemi (*Canarium luzonicum*), Fichtenharz (*Picea abies*), Guayakholz (*Guaiacum* spp.), Guggul (*Commiphora mukul*), Mastix (*Pistacia lentiscus*), Myrrhe (*Commiphora* spp.), Olibanum (*Boswellia* spp.), Perubalsam (*Myroxylon balsamum* var. *pereira*), Pinon-Pine-Harz (*Pinus edulis*), Storax (*Liquidambar* spp.), Tannenharz

(*Abies spp.*), Tolubalsam (*Myroxylon balsamum var. balsamum*), Wacholderharz und -holz (*Juniperus spp.*) (Rätsch 2004).

Allerdings sind Räucherwerke und Räucherstäbchen mit Vorsicht zu genießen. Wer über lange Zeit täglich Räucherstäbchen benutzt, hat laut Friborg et al. ein höheres Risiko an Atemwegs-Krebs zu erkranken. Im Rahmen einer Studie wurden über 61 000 ChinesInnen untersucht. Der Rauch induzierte Krebs in den oberen Atemwegen, darunter Zungen- oder Mundhöhlenkrebs (Friborg et al., 2008). Auch konnten Pan et al. einen direkten Zusammenhang zwischen Räuchern und Herzkrankheiten feststellen: unter den über 63 000 untersuchten ChinesInnen konnte ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalitäten, aufgrund von Herzinfarkten oder von kardiovaskulären Erkrankungen, festgestellt werden (Pan et al., 2014).

III. Beschreibung ausgewählter Harze und Balsame

1. Kino



Abb.1: Kino

Namen und andere Bezeichnungen

Synonyme für Kino sind: *Resina Kino*, *Gummi Kino*, *Kino optimum*, *Kino indicum*, *Kino malabaricum*. Sonstige deutsche Bezeichnungen für Kino sind auch: Amboina-Kino, Malabar-Kino, Cochin-Kino, Ostindisches (malabarisches) Kino, Pterocarpus Kino, Malabar-Kino (Ammon 2010, S.1394; Friedrichs et al. 1949, S.30; Hänsel et al. 1998, S.414).

Stammpflanzen

Kino stammt von der Pflanze *Pterocarpus marsupium*, aus der Gattung des *Pterocarpus*, dem Tribus *Dalbergieae*, der Unterfamilie der *Faboideae*, aus der Familie der *Fabaceae* (Hänsel et al. 1998, S.412; www.kew.org, 08.07.2016).

Beschreibungen

Pterocarpus marsupium ist ein sommergrüner Baum, der eine Höhe von bis zu 30m erreichen kann und oft Brettwurzeln ausbildet. Die unpaarig gefiederten Laubblätter sind bis zu 50cm lang. Die Fiederblätter stehen wechselständig bis fast gegenständig an der Rhachis, außerdem sind Nebenblätter vorhanden. Die Blütenstände sind end-

oder seitenständig, rispig oder traubig; die Hochblätter sind klein ausgebildet. Die zwittrigen Blüten sind zygomorph, fünfzählig und mit doppelter Blütenhülle. Der glockenförmige Kelch entsteht durch das Zusammenwachsen von fünf Kelchblättern. Die Blütenkronen weisen einen typischen Aufbau für Schmetterlingsblüten auf. Die fünf Kronblätter sind gelb bis orangefarben gefärbt. Es sind neun der zehn Staubblätter röhrig verwachsen oder die zehn Staubblätter stehen in zwei Gruppen zusammen. Die Hülsenfrüchte sind verholzt, kreisförmig und bestehen gewöhnlich aus einem meist nur einen, selten bis zu drei Samen enthaltenden, unterschiedlich dicken, zentralen Bereich und einem breiten ihn umgebenden Flügel (Hänsel et al. 1998, S.412ff; www.kew.org, 08.07.2016).

Herkunft und Anbau

Pterocarpus marsupium ist in Vorder- und Hinterindien, Sri Lanka und auf der Malabarküste heimisch (Ammon 2010, S.1394; Friedrichs et al. 1949, S.30).

Beschreibung der Harzgewinnung

Die Stammrinde von *Pterocarpus marsupium* wird im Februar und März mit rinnenförmigen Einschnitten verwundet um den Ausfluss des Kino zu induzieren. Der in den Rindensekretzellen enthaltene Saft fließt aus und erhärtet an der Sonne. Der erhärtete Saft wird gesammelt und von Rinden- und Holzstücken befreit. Das Endprodukt besteht aus kantigen, glänzenden und leicht zerbrechlichen Stücken und ist geruchlos. Die Farbe ist dunkelbraun bis schwärzlich und am Rand durchscheinend. Die pulverisierte Form ist rotbraun (de Ammon 2010, S.1394; Friedrichs et al. 1949, S.30; Hänsel et al. 1998, S.415).

Inhaltsstoffe

Nach Ammon besteht Kino zu 70-80% aus Kinogerbstoffen, sowie aus Catechingerbstoffen, Kinorot, Brenzcatechin, Kinoin, Protocatechusäure. In heißem Wasser und in Alkohol löst sich Kino fast vollständig mit dunkelroter Farbe auf (Ammon 2010, S.1394).

Anwendungen

Aufgrund seines hohen Gerbstoffgehaltes findet Kino eine medizinische Anwendung als Adstringens in Mund- und Zahnwässern, innerlich bei Darmblutungen und Diarrhö. Es gilt auch als schmerzlinderndes Mittel bei Zahnschmerzen, Fieber und urologischen Leiden. Technisch wurde es früher zum Gerben und Färben verwendet. Die Anwendung als Adstringens macht Sinn, allerdings ist eine Wirksamkeit bei den übrigen Anwendungen anhand von Studien bisher nicht belegt (Ammon 2010, S.1394; Hänsel et al. 1998, S.416).

Antimikrobielle und sonstige erwünschte Wirkung

Studien zu antimikrobiellen oder anderen Wirkungen sind nicht vorhanden. Kino hat keinen Einzug in die Schulmedizin gefunden.

Mögliche unerwünschte Wirkungen

Mögliche unerwünschte Wirkungen sind keine bekannt.

2. Kolophonium



Abb.2: Kolophonium

Namen und andere Bezeichnungen

Pix graeca, *Resina Colophonium* (*Terebinthinae*), *Terebinthinae resina*; Geigenharz, Kolophonium (Ammon 2010, S.407). Der Name leitet sich von der antiken Mutterstadt der Ionier Kolophon ab, wo schon damals praktischer Gebrauch vom Kolophonium gemacht wurde (Langenheim 2003, S.307).

Stammpflanzen

Das Kolophoniumharz stammt von *Pinus palustris* und anderen *Pinus* Arten. Für die Gewinnung von Kolophonium kommen weitere Stammpflanzen in Frage:

Pinus elliottii (Engelmann), *Pinus halepensis* (Miller), *Pinus pinaster* (Soland), *Pinus roxburghii* (Miller), *Pinus sylvestris* (L.) (Hänsel et al. 1994, S.168).

Beschreibungen

Die Gattung *Pinus* besteht aus ca. 80-90 Arten. Hinsichtlich deren Gliederung nach Merkmalen gab es lange Uneinigkeiten und demzufolge verschiedene

Gliederungskonzepte. Schlussendlich einigte man sich auf das Konzept von Lit, welches als Konsens Verwendung findet. Nach Lit sind die offizinell genutzten Pinusarten wie folgt zu ordnen:

- Subgenus Haploxylon, Nadeln im Zentralstrang mit einem Gefäßbündel (Hänsel et al. 1994, S.158): *Pinus lambertiana*, *Pinus parviflora*, *Pinus strobus*.
- Subgenus Diploxylon, Nadeln im Zentralstrang mit zwei Gefäßbündeln: *Pinus elliottii*, *Pinus palustris*, *Pinus halepensis*, *Pinus mugo*, *Pinus pinaster*, *Pinus sylvestris*, *Pinus ponderosa*, *Pinus teocote*.

Typisch für die Gattung sind vorwiegend monözische, immergrüne, stark harzige Bäume mit charakteristischer Borke, Krone und Ästen. Die Borke ist meist rissig oder schuppenförmig, mit einer vor allem im hohen Alter oft ausladenden Krone, oder sie sehen selten auch wie Sträucher aus. Die Äste sind zunächst quirlständig angelegt, später stehen sie zerstreut. Die immergrünen Nadeln sind nur an Kurztrieben zu finden, deren Form stark variieren kann: Von klein und schuppenförmig bis lang, linealisch-lanzettlich bis sehr lang oder schmal-linealisch. Es kommen auch unterschiedliche Anordnungen der Nadeln vor, einzeln, spiralig oder meistens gebündelt bis zu fünf sowie mit basaler schuppenförmiger Scheide, welche am Baum erhalten bleiben kann oder abfällt. Charakteristisch sind auch die männlichen Zapfen, die sich in den Achseln häutiger Schuppen befinden. Weibliche Zapfen sind meistens holzig, endständig oder fast endständig, eiförmig oder länglich, symmetrisch oder unsymmetrisch. Darüber hinaus weisen die Pollen zwei Luftbläschen auf (Hänsel et al. 1994, S.158f).

Herkunft und Anbau

Pinus elliottii und *Pinus palustris* stammen aus Nord-, Mittel- und Südamerika, *Pinus pinaster* aus Frankreich, *Pinus halepensis* aus Griechenland, *Pinus sylvestris* aus der ehemaligen Sowjetunion, *Pinus roxburghii* aus China und Vorderasien. Hauptlieferant des reinen Harzbalsams ist China, woraus nach einer Wasserdampfdestillation das gereinigte Kolophonium gewonnen wird (Hänsel et al. 1994, S.168). Einer Presseaussendung der englischen Firma „Flint Group“ für Druck- und

Verpackungsmaterial aus dem Jahr 2010 zufolge ist China nach wie vor Hauptlieferant für Kolophonium (www.flintgrp.com, 23.10.2015).

Beschreibung der Harzgewinnung

Die Terpentine der Pinus Arten weisen eine lange Tradition in der Verwendung auf, vor allem wurden diese für technische Zwecke eingesetzt. Zur Gewinnung des Terpentins, dem Rohbalsam welches aus Terpentinöl (flüchtig) und Kolophonium (nicht flüchtig) besteht, werden die Baumstämme verwundet (Hänsel et al. 1994, S.159).

Die Stämme der Pinus-Arten werden beispielsweise durch bezirksweises Entfernen der Rinde und des äußeren Splintholzes verletzt. Dadurch kommt es zum Ausfluss des Balsams, aus schizogenen Exkretgängen in Rinde und Holz. Der Verwundungsreiz und der daraus resultierende Versuch Holz neu zu bilden, gewährleistet einen kontinuierlichen Balsamfluss. Später wird die Wundfläche systematisch ausgeweitet um den Balsamfluss weiter anzuregen. Das Exkret wird über Rinnen in Auffanggefäße gesammelt. Der Rohbalsam sollte für die weiterführende Wasserdampfdestillation eine geringere Dichte als Wasser aufweisen. Hierfür wird dieser geschmolzen oder in Terpentinöl gelöst (Hänsel et al. 1994, S.168). Dies erfolgt bei stärkerem Erhitzen (über 150°C), wodurch schwere, weiße, aromatisch riechende Dämpfe entweichen (Ammon 2010, S.407). Danach wird die Lösung durch ein feinmaschiges Sieb filtriert um Verunreinigungen wie Nadeln, Holz- und Rindenstücke oder Sand abzutrennen. Sinnvoll ist auch eine Waschung mit Oxalsäure, welche Spuren von Eisen entfernen soll. Eine Verunreinigung mit Eisen könnte sonst Oxidation oder Verfärbungen verursachen und dadurch die Qualität des Produktes vermindern. Bei der Wasserdampfdestillation wird in Folge der Balsam in seine flüchtigen und nicht flüchtigen Bestandteile getrennt. 20-25% Terpentinöl gehen über, es verbleiben 70-75% Rückstand. Um aus dem Rückstand das Wasser auszutreiben, wird dieses mehrere Male durch vorsichtiges Erwärmen geschmolzen und koliert (durch ein Tuch filtriert, so lange, bis das Wasser vollständig entfernt wird). Dabei ist auf die Temperatur zu achten, sowohl zu hohes als auch zu langes Erhitzen färbt das Harz dunkel, was nicht der geforderten Arzneibuchqualität entspricht. Gefordert ist eine klare und möglichst helle Kolophoniumqualität (Hänsel et al. 1994, S.168) bzw.

Kolophonium welches dem Aussehen von leicht bestäubten Stücken von muscheligen Bruch ähnelt (Ammon 2010, S.407).

Die USA waren ein ganzes Jahrhundert lang führender Anbieter des Terpentinöls sowie des Kolophoniums. Währenddessen haben sich aber sowohl die Gewinnungsmethoden als auch die Verwendung der Produkte geändert (Langenheim 2003, S.307f). Der US-Bundesstaat Georgia ist nach wie vor ein starker Lieferant von *Pinus palustris* und *Pinus elliottii*. Aufgrund der hohen Nachfrage war es essentiell Methoden der Stammverwundung zu finden, die den Baum möglichst unbeschadet hinterlassen. Die drei wichtigsten sind die „Box-Methode“, wobei mit einer Axt tiefe V-Schnitte ins Kernholz „geboxt“ werden. Eine weniger aggressive Methode ist die „Herz-Methode“, mit weniger tiefen versetzten V-Schnitten. Direkt unter dem letzten V-Schnitt werden links und rechts Halbkreise hineingeschnitten. Gemeinsam mit zwei sich fast berührenden Rinnen, in einer V-Form angelegt, erinnert es an ein Herz, daher wohl auch der Name. Die schonendste Verwundung stellt die „Ball-Tassen-Methode“ dar, wobei Schnitte lediglich in der Nähe des Kambiums gemacht werden und durch die Verwendung von Sulfonsäure der Balsamfluss angeregt wird. Warum diese Methode so heißt wie sie heißt, lässt sich äußerlich nicht feststellen (Langenheim 2003, S.310f).

Eine erhöhte Sterblichkeit der *Pinus* Gewächse lässt sich zum einen direkt auf aggressive Gewinnungsmethoden zurückführen und zum anderen indirekt auf deren Konsequenzen welche die Bäume schwächen und dadurch anfällig für Insekten, Feuer und Wind machen (Langenheim 2003, S.310f).

1970 wurde in den USA eine Reizmittelharzung eingeführt, die durch die Behandlung von *Pinus*-Arten mit den Herbiziden Paraquat oder Diquat die Synthese und demzufolge auch die Diffusion von Balsam ins Holz erhöht, welches als „lightwood“ bezeichnet wird. Dieses Balsam-getränkte Holz (Oleoresinanteil bis zu 40%) ist interessanterweise ausschließlich bei *Pinus*-Arten vorzufinden (Langenheim 2003, S.313). Diese Reizmittel sind nach der Gewinnung des Oleoresins mit warmem Wasser auszuwaschen, bevor man mit der Wasserdampfdestillation fortfährt (Hänsel et al. 1994, S.168).

Inhaltsstoffe

Kolophonium, welches das nicht flüchtige Harz darstellt, ist ein komplexes Gemisch von Diterpensäuren (Harzsäuren) des Abietan-, Cemran-, Labdan-, Neoabietin-, Palustrin- und Pimaransäuretyps (ca.90%) und neutralen Komponenten, wie zum Beispiel Diterpenalkohole, Aldehyde und Kohlenwasserstoffe (ca.10%). Seine Zusammensetzung variiert ja nach Pinus-Art und hängt auch von anderen Faktoren, wie Lagerung oder Gewinnungsprozess, ab (Hänsel et al. 1994, S.168; Langenheim 2003, S.314; Kanerva et al. 2000, S.509).

Vereinzelt können auch Dehydro- und Dihydroabietinsäure vorliegen. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der Harzsäure kommt es bei der Reinigung des Rohbalsams zu Umlagerungsprodukten. Die im Kolophonium enthaltenen Säuren sind demzufolge nicht ident mit den genuinen Harzsäuren. Ein Isomerisierungsprodukt ist beispielsweise Abietinsäure, welches von Laevopimarsäure, Neoabietinsäure und Palustrinsäure stammt. Palustrinsäure selbst ist ein Isomerisierungsprodukt der Laevopimarsäure (Hänsel et al. 1994, S.168).

Anwendungen

Terpentin und Harz wurden schon um 1700 bis hin ins späte 19. Jhd, verwendet um Segelschiffe wasserdicht und somit seetüchtig zu machen. Sie waren bis Mitte des 18. Jhd die wichtigsten Kiefernharzprodukte (Langenheim 2013, S.307).

Kolophonium wurde und wird bis heute im medizinisch-pharmazeutischen Bereich therapeutisch kaum verwendet. Anzutreffen ist es als medizinisches Hilfs- oder Hautreizmittel in Salben und Pflastern (Ammon 2010, S.407).

In der Kosmetik kommt es als Fixateur und Verdickungsmittel in Lidschatten und Haarpflegemitteln sowie in der Parfümindustrie zum Einsatz (Hänsel et al.1994, S. 170).

Eine industrielle Verwendung von Kolophonium findet bei der Herstellung von Kaugummi in Kaugummimassen statt sowie bei der Herstellung von Papier, Synthesekautschuk, Druckfarben, Lacken, Klebstoffen, Löthilfsmitteln, Haftvermittlern für die Bogenhaare von Streichinstrumenten oder Greifmitteln zum

Greifen von Bällen im Basketball- oder Handballsport (Hänsel et al. 1994, S.170; Langenheim 2003, S.314f).

Antimikrobielle und sonstige erwünschte Wirkung

Kolophonium zeigt eine antibakterielle Wirkung im Agardiffusionstest, bei dem die Wirkung auf die Erreger *Proteus morgani*, *Bacillus brevis*, *Micrococcus citreus*, *Micrococcus pyogenes var. Albus*, *Salmonella typhosa* getestet wurde (Hänsel et al. 1994, S.169).

In einer Studie von Sipponen et al. wurde die antimikrobielle Wirkung des Harzes der gemeinen Fichte gegen weitere Bakterien sowie Pilze im Rahmen eines Challenge-Testes des Europäischen Arzneibuches getestet. Dabei wurde dieses Harz gegen Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* und *Candida albicans* eingesetzt. Die Mikroben wurden zur Prüfung mit gereinigtem Kolophonium, welches mit einer biologisch inerten Salbe zu unterschiedlichen Konzentrationen gemischt wurde, behandelt. Hierfür wurden $5 \cdot 10^5$ Bakterien sowie $5 \cdot 10^4$ Pilze (*C. albicans*) auf ein mit 10g Kolophonium-Salbe vorbehandeltes Medium inokuliert. Die Mikroorganismen wurden auf reinem Kolophonium, 0,5%iger, 2%iger, 10%iger Salbenmischung, sowie auf rein inerter Salbe als Kontrollmedium bebrütet. Während der Bebrütungszeit wurden Proben zur Rekultivierung in den Abständen von 1h, 24h, 4d, 7d und 14d entnommen. Eine Reduktion der Mikroorganismen auf weniger als 10^3 Bakterien und 10^2 Pilze innerhalb von 7 Tagen wurde als effizient eingestuft. Die Kolophonium-Verdünnungsreihen waren unterschiedlich effizient je höher die Verdünnung, desto schwächer war erwartungsgemäß die antimikrobielle Wirkung. Reines Kolophonium tötete sämtliche Mikroorganismen innerhalb von 24h ab, während die 0,5% Kolophonium-Salbe kaum Wirkung zeigte.

Die Untersuchungen bestätigen somit eine signifikante antimikrobielle Wirkung. Der Grund liegt vermutlich an Harzsäuren (beispielsweise Abietinsäure oder Hydroxyabietinsäure), welche phenolische Verbindungen mit einer fast neutralen Säuredissoziationskonstante (beispielsweise für Abietinsäure: 7,28) darstellen und unter physiologischem pH-Wert sowohl in protonierter als auch nicht-protonierter Form vorhanden sind. Die nicht-protonierte Form der Harzsäure diene als Protonen-

Akzeptor außerhalb der bakteriellen Zellwand und Membran. Dies würde die Lipid-Löslichkeit von Kolophonium und Harzsäuren erhöhen, welche dadurch einfacher durch die Zellwand in das Bakterium penetrieren könnten. Unter dem Elektronenmikroskop lässt sich eine Zerstörung der Bakterienzellwand und Zellmembran beobachten. In elektrophysiologischen Experimenten verringerte die Kolophonium-Exposition den Zellmembran-assoziierten Protonengradienten in Bakterienzellen. Man glaubt, dass dieses Phänomen in Verbindung mit einer Störung des Protonentransportes in der Membran-gebundenen ATPase steht, welches eine Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung zur Folge hat. Anschließend würde der Zellmetabolismus aufhören, die Zufuhr von Energie verloren und die bakterielle Zelle zugrunde gehen (Sipponen et al. 2011).

Da Silva et al. widmen sich der Untersuchung des Rohbalsams von *Pinus elliottii* auf mögliche entzündungshemmende Wirkungen in der Zahnmedizin. Entzündungen im Bereich der Endodontie¹ sind oft von multimikrobieller Natur, wobei anaerobe gram-negative Bakterien die aggressivsten und hartnäckigsten Vertreter darstellen. In Anbetracht dessen, dass planktonische Bakterien (in freier Suspension) leichter zu eliminieren sind, stellen Biofilm produzierende Bakterien eine große Herausforderung im Kampf gegen Infektionen dar. Harze und Balsame sind eine reichlich vorhandene Ressource von Diterpenen welche sowohl eine signifikante und gut definierte biologische Aktivität als auch potentielle antimikrobielle Aktivität bieten. In diesem Zusammenhang war es erstens (1) Ziel dieser Studie, die antibakterielle Aktivität des Rohbalsams von *P.elliottii* in vitro zu evaluieren, seine Fraktionen und Subfraktionen (Fraktionierung mittels Vakuumflüssigkeitschromatographie), sowie die Aktivität von Dehydroabietinsäure (Hauptinhaltsstoff von Kolophonium) gegen 11 anaerobe Bakterien, sowohl planktonisch vorhandene als auch biofilmproduzierende Bakterien, welche für Zahnhalsinfektionen verantwortlich sind, zu testen. Zweitens (2) sollte die Anti-Biofilm Aktivität der Dehydroabietinsäure gegen dieselbe Gruppe der Bakterien in vitro bewertet werden.

¹ Unter Endodontie oder Endodontologie (griechisch „endon“= innen, „odon“=Zahn, „logos“=Lehre – die Lehre vom Zahninneren) versteht man einen Teilbereich der Zahnheilkunde, der sich schwerpunktmäßig mit Erkrankungen des Pulpa-Dentin-Komplexes und des periapikalen Gewebes beschäftigt (de.wikipedia.org, 20.12.2015).

Das Verfahren der Bouillon-Mikrodilution² half die minimale Hemmkonzentration (MIC) des Rohbalsams und dessen Fraktionen zu bestimmen. Dieselbe Technik half bei der Bestimmung der MIC Werte von 9 Subfraktionen, wobei sich Fraktion 1 als die aktivste Fraktion erwies. Die MIC und die anit-Biofilm Aktivität der Dehydroabietinsäure gegen die getesteten anaeroben Bakterien wurden ebenfalls untersucht. Das Rohbalsam und Fraktionen PE1-PE5 (PE=*Pinus elliottii*), insbesondere die Fraktion PE1 (5,89g), lieferte versprechende MIC-Werte, die zwischen 0,4 – 50 µg/ml schwankten.

² Das Bouillon-Dilutionsverfahren ist ein Empfindlichkeitstest, der mit einem flüssigen Medium als Reihenverdünnungstest durchgeführt wird. Hierbei wird in der Regel eine zweifache Verdünnungsreihe des zu testenden Wirkstoffes verwendet. Mit Hilfe dieses Verfahrens ist eine quantitative Beurteilung des Empfindlichkeitsverhaltens möglich. Man unterscheidet die Bouillon-Mikro- und die Bouillon-Makrodilution (Von Czapiewski 2010, S.13f).

Bakterien	Rohbalsam (µl/ml)	Fraktionen (µg/ml)					Chlorhexidin (µl/ml)
		PE1	PE2	PE3	PE4	PE5	
<i>B.fragilis</i>	12.5	6.2	25.0	50	-	-	7.4
<i>A.naeslundii</i>	25	25	50	100	-	50	1.8
<i>P.gingivalis</i>	0.4	0.4	0.8	3.1	6.2	25	0.9
<i>P.nigrescens</i>	3.1	0.8	3.1	6.2	100	-	0.9
<i>F.nucleatum</i>	12.5	12.5	50	100	-	-	1.8
<i>P.acnes</i>	25	25	50	100	-	-	29.0
<i>P.anaerobius</i>	12.5	12.5	25	50	100	-	7.4
<i>P.buccae</i>	6.2	1.6	6.2	6.2	12.5	25	1.8
<i>P.micros</i>	50	6.2	12.5	25	50	-	1.8
<i>P.intermedia</i>	12.5	12.5	100	-	-	-	1.8

Tab.1: In Vitro MIC-Werte des Rohbalsams und Fraktionen von *P.elliottii* gegen anaerobe Bakterien. Positivkontrolle durch Chlorhexidin. Bakterien mit einem MIC-Wert > 100.0 µg/ml gelten als inaktiv (Da Silva et al. 2014).

Die Fraktion 1 wurde nachfolgend in 9 Subfraktionen fraktioniert und dessen MIC wieder bewertet. Die Subfraktionen PE1.3 und PE1.4 lieferten die nennenswertesten MIC-Werte zwischen 6,2 – 12,5 µl/ml, genauso wie bakterizide Effekte gegen alle untersuchten Bakterien, außer *Prevotella nigrescens*. Die restlichen Subfraktionen wiesen einen höheren MIC-Wert auf und waren daher nur sehr schwach wirksam. Wichtig ist hier zu erwähnen, dass die antibakteriell wirksamen Subfraktionen PE1.3 und PE1.4 Dehydroabietinsäure als Hauptkomponente beinhalten.

Bakterien	Subfraktionen (µg/ml)								
	PE1.1	PE1.2	PE1.3	PE1.4	PE1.5	PE1.6	PE1.7	PE1.8	PE1.9
<i>B.fragilis</i>	-	-	12.5	12.5	25	25	25	-	-
<i>A.naeslundii</i>	-	50	12.5	12.5	25	25	25	100	-
<i>P.gingivalis</i>	6.2	25	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	25	100
<i>P.nigrescens</i>	100	-	12.5	6.2	12.5	12.5	12.5	-	-
<i>F.nucleatum</i>	-	-	12.5	12.5	25	25	100	-	-
<i>P.acnes</i>	-	-	25	25	25	25	-	-	-
<i>P.anaerobius</i>	100	-	12.5	12.5	25	25	25	25	100
<i>P.buccae</i>	12.5	25	25	25	50	25	50	-	-
<i>P.micros</i>	50	-	6.2	6.2	12.5	6.2	12.5	12.5	50
<i>P.intermedia</i>	-	-	12.5	12.5	25	25	-	-	-

Tab.2: In Vitro MIC-Werte der PE1-Subfraktionen von *P.elliottii* gegen anaerobe Bakterien. Bakterien mit einem MIC Wert > 100.0 µg/ml gelten als inaktiv (Da Silva et al. 2014)

Die Untersuchung von Dehydroabietinsäure alleine ergab signifikant gute MIC-Werte zwischen 6,2 - 50µg/ml, wobei das Wachstum der meisten Bakterien bereits bei MIC-Werten zwischen 6,2 – 12,5 µg/ml gehemmt wurde.

Bakterien	Dehydroabietinsäure (µg/ml)		Chlorhexidin (µg/ml)	
	MIC	MBC	MIC	MBC
<i>B.fragilis</i>	12.5	12.5	7.4	7.4
<i>A.naeslundii</i>	12.5	12.5	1.8	1.8
<i>P.gingivalis</i>	6.2	6.2	0.9	0.9
<i>P.nigrescens</i>	12.5	25.0	1.8	1.8
<i>F.nucleatum</i>	25.0	25.0	1.8	1.8
<i>P.acnes</i>	12.5	12.5	1.8	1.8
<i>B.thetaioaomicron</i>	25.0	25.0	29.0	29.0
<i>P.anaerobius</i>	12.5	12.5	7.4	7.4
<i>P.buccae</i>	25.0	25.0	1.8	1.8
<i>P.micros</i>	50.0	50.0	1.8	1.8
<i>P.intermedia</i>	12.5	12.5	1.8	1.8

Tab.3: Antibakterielle Aktivität (MIC/MBC-minimum bacterial concentration) von Dehydroabietinsäure von *P.elliottii* gegen anaerobe Bakterien (Da Silva et al. 2014)

Die Bewertung der anti-Biofilm Aktivität von Dehydroabietinsäure zeigte signifikante Resultate – MIC_{B50} (Minimum Inhibitory Concentration of Biofilm) lag zwischen 7,8 und 62,5 µg/ml, und Dehydroabietinsäure hinderte alle getesteten Bakterien an der Ausbildung/Produktion eines Biofilms. Aus diesem Grund scheinen die chemischen Bestandteile von *P.elliottii* versprechende Biomoleküle zu liefern um neue therapeutische Strategien zur Bekämpfung von Zahninfektionen zu entwickeln (Da Silva et al. 2014).

Mögliche unerwünschte Wirkungen

Kolophonium zeigt mehrere Nebenwirkungen sowie ein Sensibilisierungspotential. Die Sensibilisierungseigenschaften lassen sich in erster Linie auf die

Autooxidationsprodukte der Abietinsäure (z.B. Hydroxyabietinsäure) zurückführen (Hänsel et al. 1994, S.170). Bei Gabe einer einmaligen letalen Dosis an Ratten wurden schwere Schäden des Leber- und Nierenparenchyms beobachtet. Im Gegensatz dazu kommt es bei einer Mehrfachgabe von Kolophonium zu zellulären Veränderungen der Leber und des exokrinen Teils des Pankreas sowie zu einem verminderten Protein-Metabolismus. Nach Testung des carcinogenen Potentials an der Maus konnte keine cocarcinogene Wirkung der Droge festgestellt werden (Hänsel et al. 1994, S.169f).

In einer Studie wurden auftretende Symptome bei ArbeiterInnen in Folge von Kolophoniumrauch-Exposition beim Löten in der Industrie untersucht. Daten über Atemwegserkrankungen sowie Symptome an Augen, Nase und Kehle wurden erhoben. Dabei wurden von den TeilnehmerInnen Fragebögen zu den Symptomen ausgefüllt und die Lungenfunktionen von medizinischem Personal untersucht. Gemessen wurden die Forcierte Vitalkapazität (FVC) sowie das Forcierte Expiratorische Volumen pro Sekunde (FEV₁). Die ArbeiterInnen wurden zum Vergleich in zwei Gruppen geteilt, eine Gruppe mit hoher (37h/Woche) sowie niedrigerer Expositionsrate (20h/Woche). 75 StudienteilnehmerInnen (49%) berichteten von Symptomen eines wiederkehrenden, anhaltenden Keuchens und/oder Engegefühls der Brust; 36 (24%) gaben an, Symptome eines typischen Asthmas zu haben, und sechs weitere (4%) gaben an, dass sich ihr bereits vorhandenes Asthma mit der Arbeit verschlechtert hat. Weitere 21 TeilnehmerInnen (14%) klagten über wiederkehrende Atemlosigkeit bei moderater Anstrengung, 41 ArbeiterInnen (27%) hatten arbeitsbedingte Symptome der Nase oder des Rachens und 25 (16%) wiesen arbeitsbedingte Augensymptome auf. Die Odds Ratios³ der 37h Beschäftigten waren im Vergleich zu den 20h Angestellten um das ca. 4-5fache höher. Die Studie ergab einen signifikanten Anstieg von Berufsasthma für diese Risikogruppe (Palmer et al. 1997).

Ein Fallbericht schildert eine von Kolophonium verursachte Kontaktdermatitis. Kolophonium wird wie schon oben erwähnt als Hilfs- und Klebemittel in den verschiedensten Bereichen eingesetzt, unter anderem auch in medizinischen Pflastern.

³ Die Odds ratio ist ein Chancenverhältnis. Es gibt an, wie hoch die Chance ist, dass ein Merkmal (von zwei Alternativmerkmalen) für eine Gruppe (von zwei Gruppen) vorliegt (Kvas 2015).

Nach der Verarztung eines verstauchten Knöchels, mit Leukotape classic® und Klinidur Adhesive®, klagte eine Patientin über Juckreiz, rote ödematöse Bläschen und Blasen mit einem Durchmesser bis zu 7 cm. Wegen des Verdachts auf Kolophonium als Inhaltsstoff wurde sechs Wochen später von der herstellenden Firma ein Patch-Tests mit Leukotape classic®-Pflaster und Klinidur Adhesive®-Pflaster durchgeführt. Nach 36 Stunden musste die Patientin die Pflaster wegen des intensiven Juckreizes entfernen. Recherchen hinsichtlich der Inhaltsstoffe beim Hersteller ergaben eine Bestätigung von Kolophonium als Inhaltsstoff (Christoffers et al. 2014).

Uter et al. untersuchten die von Kolophonium verursachten Kontaktdermatiden europaweit und fanden bei 0,7-8% der 25.181 Patienten Sensibilisierungen (Uter et al., 2012).

3. Mastix



Abb.3: Mastix

Namen/andere Bezeichnungen

Mastiche, *Resina Mastix*, Gummi Mastix (Ammon 2010, S.1333).

Stammpflanzen

Mastix stammt von *Pistacia lentiscus*, einem kleinen immergrünen Baum der Familie *Anacardiaceae*. Die deutschen Bezeichnungen der Pflanze sind Mastixpistazie und Mastixstrauch. Für die Gewinnung von Mastix werden folgende Pflanzen herangezogen: *P. lentiscus* L. var. *latifolius* (Coss.), welches auf den Inseln sowie südlichen Küsten des Mittelmeeres bis Marokko und auf den Kanarischen Inseln heimisch ist; sowie *P. lentiscus* L. var. *chia* (Desf.), das auf dem südlichen und südwestlichen Teil der griechischen Insel Chios kultiviert wird (Ammon 2010, S.1333).

Beschreibung

Pistacia lentiscus gehört zur Familie der *Anacardiaceae*. In der Regel ist der immergrüne Strauch 1-3 Meter hoch, dicht verzweigt, unangenehm riechend, warzig

und kahl. Selten können sie auch zu bis zu 8 Meter hohen Bäumen heranwachsen. Die 8-12 Blätter sind wechselständig, paarig gefiedert, lanzettlich oder elliptisch, stumpf oder mit aufgesetzter Spitze. Die Länge der Blätter variiert zwischen 1,5-4,5cm, sie sind dunkelgrün und der Blattstiel ist breit geflügelt. Die von März bis Juni blühenden 5-zähligen, gelblich-weißen Blüten sind zweihäusig und hängen in reich verzweigten, kompakten 1-2,5cm breiten Rispen herunter. Die männlichen Blüten erkennt man an dem 5-zipfeligen Kelch, 3-5 kurzen Staubblättern und großen, dunkelroten Staubbeuteln. Die weiblichen Blüten sind gelblich-grün und haben einen 3-4 zipfeligen Kelch, einen kugeligen Fruchtknoten und einen kurzen dreispaltigen Griffel. Die Früchte sind anfangs 4mm dick und rot, später reifen sie zu schwarzen, fleischigen Steinfrüchten heran (Hohenester et al. 1993, S.157; Bärtels 1997, S.44).

Herkunft und Anbau

Der Mastixstrauch wächst auf allen Bodenarten, verbreitet ist er vor allem im Mittelmeergebiet, den Kanaren, in Portugal, in Garigues, in Macchien und in Wäldern. Zur Gewinnung von Harz wird insbesondere der Mastixstrauch var. Chia auf der griechischen Insel Chios angebaut (Bärtels 1997, S.44).

Beschreibung und Harzgewinnung

Das Harz wird durch Einschnitte in Stamm und Äste gewonnen, dadurch werden die Harzgänge verletzt und das Harz kann ausfließen. Das anfangs flüssige Harz trocknet schnell bei Austritt aus der Rinde. Getrocknet sieht es aus wie erbsengroße, rundliche bis birnenförmige, weiß bis blasszitronengelbe Körner. Meist sind sie bestäubt und weisen einen glasigen, muscheligen Bruch auf. Die Körner sind leicht zerbrechlich und werden beim Kauen weich. Das Harz ist in Ether, Essigsäureethylester, Benzol, Xylol und Panthenol löslich. Teilweise löslich ist es in Chloroform, Ethanol, Methanol und Aceton. Das Harz ist durchsichtig, wohlriechend und kann würzig bis bitter schmecken (Ammon 2010, S.1333; Bärtels 1997, S.44).

Inhaltsstoffe

Mastix besteht aus nicht flüchtigen Triterpensäuren: Oleanolsäure, Moronsäure, Masticadienonsäure, Isomasticadienonsäure, Masticadienolsäure und Isomasticadienolsäure; außerdem aus weiteren Terpenoiden: Tirucallol, Dammardienon, 28-Norolean-12-en-3-on, Oleanonaldehyd, Oleanolaldehyd sowie 1-3% ätherisches Öl, das ca. zu 90 % Monoterpene als Hauptkomponente enthält (Karygianni et al., 2014).

Verbindung	%
α -Pinen	82.26
β -Pinen	2.96
β -Myrcen	1.92
<i>p</i> -Cymen	0.41
Limonen	0.84
Linalool	1.50
Camphen	0.31
Pinocarveol	1.25
Verbenol	0.71
Myrcenol	0.43
α -Terpineol	0.77
<i>p</i> -Cymen-8-ol	0.54
Myrtenal	0.29
Verbenon	1.50
(<i>E</i>)-Carveol	0.23
2-Undecanon	0.16
β -Caryophyllen	0.73
α -Caryophyllen	0.09
(<i>E</i>)-Methyl-Isoeugenol	0.07
Caryophyllenoxid	0.14

Tab.4: flüchtige Komponenten des Mastix (gewonnen von *Pistacia lentiscus*)
(Miyamoto et al., 2014)

Anwendungen

Mastix aus *Pistacia lentiscus* wurde ausgiebig für die industrielle Herstellung hochwertiger heller Lacke und Firnisse um Öl- und Wasserfarbengemälde zu versiegeln und dadurch zu schützen, sowie zum Mischen und Verdünnen von Ölfarben verwendet. Der Vorteil ist, dass der Firnis leicht gelöst werden kann, ohne dabei das Gemälde zu zerstören. Verwendung fanden die Lacke und Firnisse auch in der Lithographie oder in der Retuschierung von Negativen (Langenheim 2013, S.387f).

Sonstige Anwendungen von Mastix erfolgen fast ausschließlich in der Volksheilkunde. Insbesondere in den Heimatländern der Pflanze wurde und wird die Droge nach wie vor als Kaugummi zum Versüßen des Mundgeruches verwendet. Lange fand es eine Verwendung in der Zahnmedizin, zur Füllung von Löchern oder zur Linderung von Zahnschmerzen, in Mundwässern und in Zahntinkturen.

Neben den volkstümlich bekannten antimikrobiellen sowie anticarcinogenen Wirkungen des Mastix wird diesem Harz auch eine entzündungshemmende Wirkung nachgesagt. In der traditionellen Medizin wird es gegen Leberentzündungen, Fehlfunktionen des Magen- Darmtraktes wie Magenschmerzen, Verdauungsstörungen (Diarrhoe, Katarrhe) oder Ulcera eingesetzt. Heute wird es, neben dem Kaugummi, vor allem als Additiv in der orientalischen Küche eingesetzt oder bei der Produktion von Pflastern zur Fixierung von Wundverbänden und Kosmetika herangezogen (Langenheim 2013, S.388f; Triantafyllou et al., 2011).

Antimikrobielle und sonstige erwünschte Wirkungen

Nachdem die Antibiotikaresistenzen verschiedener Bakterien weltweit anwachsen und im Gesundheitswesen immer größere Probleme bereiten, wird zunehmend versucht, antibakteriell wirksame Mittel aus natürlichen Quellen zu finden. In einer Studie nach Miyamoto et al. wurde die antibakterielle Wirkung des Mastix, gewonnen von *Pistacia lentiscus*, und des möglichen Wirkungsmechanismus gegen *Helicobacter pylori* untersucht. *Helicobacter pylori* ist für die Hälfte aller Gastritis-Erkrankungen weltweit verantwortlich. Oft nimmt die Infektion einen dramatischen Lauf und der Patient entwickelt Ulcera bis hin zu malignen Tumoren. Die klassische Therapie mittels Protonenpumpenhemmern und Antibiotika bleibt oft unbefriedigend oder ist

für viele der PatientInnen weltweit zu teuer. Ziel der beschriebenen Studie war es den weitaus billigeren Mastix auf dessen potentielle Anti-*Helicobacter* Wirkung zu testen. Dabei war es zunächst Ziel, die antibakteriell wirksame Komponente aus insgesamt 20 Verbindungen zu identifizieren. Mittels Agardiffusionstest wurde *Helicobacter pylori* auf einer Agarplatte mit 1, 10 und 100µg der zu untersuchenden Verbindung versetzt und inkubiert. Der Hemmhof lieferte Aussagen über die bakteriostatische Wirkung der einzelnen Komponenten. Für den Test untersuchte man 10 der 20 GC-ermittelten Mastix-Verbindungen, wobei α -Terpineol und (*E*)-Methylisoeugenol im Vergleich zu den restlichen 8 Verbindungen (α -Pinen, β -Pinen, β -Myrcen, *p*-Cymen, Limonen, α -Terpineol, Verbenol, β -Caryophyllen) eine signifikant höhere antibakterielle Eigenschaft aufwiesen. Beide waren nicht nur gegen Antibiotika-sensitive *Helicobacter pylori* Stämme (#09-292) aktiv, sondern auch gegen Clarithromycin- und Metronidazol-resistente *Helicobacter pylori* Stämme (#09-87, #09-224, #09-243). (*E*)-Methylisoeugenol zeigte im Vergleich zu α -Terpineol eine noch potentere bakteriostatische Wirkung gegen diese resistenten *Helicobacter*-Stämme (Miyamoto et al., 2014).

Verbindungen	µg/disk ^a	#09-87 ^b	#09-224 ^b	#09-243 ^b	#09-292 ^b
α -Pinen	10	-	-	-	-
	100	10	12	-	13
β -Pinen	10	-	-	-	-
	100	-	-	-	-
β -Myrcen	10	-	-	10	-
	100	-	-	-	-
<i>p</i> -Cymen	10	-	-	-	-
	100	11	11	-	-
Limonen	10	-	-	-	-
	100	11	11	11	12
Linalool	10	-	-	-	-

	100	15	14	14	14
α -Terpineol	10	-	-	-	-
	100	17	20	18	22
Verbenon	10	-	-	-	-
	100	11	11	-	11
β -Caryophyllen	10	-	-	-	-
	100	12	10	-	-
(E)-methyl Isoeugenol	10	-	10	-	15
	100	25	23	35	35

Tab.5: Antibakterielle Aktivität (Hemmzonen in mm) der ausgewählten 10

Verbindungen des ätherischen Öls von Mastix.

^a Eine antibakterielle Aktivität konnte bei einer Dosis von 1µg/disk nicht beobachtet werden, und Daten wurden gelöscht.

^b #09-87: Clarithromycin(CAM)-sensitiv, Metronidazol(MNZ)-resistenter *Helicobacter pylori* Stamm; #09-224: CAM-resistent, MNZ-sensitiver *Helicobacter pylori* Stamm; #09-243: CAM-resistent, MNZ-restistenter *Helicobacter pylori* Stamm; #09-292: CAM-sensitiv, MNZ-sensitiver *Helicobacter pylori* Stamm (Miyamoto et al., 2014).

Nachdem Biofilm-assoziierte orale Krankheiten oft mit Antibiotikaresistenz korrelieren, wird versucht mittels pflanzlicher antimikrobieller Stoffe bestehende Therapien zu verbessern. Deswegen untersuchten Karygianni et al. die Wirkung von Mastix auf orale Mikroorganismen. Karygianni et al. testeten fünf verschiedene Pflanzenextrakte von *Olea europea*, Mastix und *Inula Viscosa* gegen 10 Bakterien und einen *Candida albicans* Stamm. Zwei antimikrobielle Prüfungen – die minimale Hemmkonzentration (MIC-minimum inhibitory concentration) und die minimale bakterizide Konzentration (MBC-minimum bactericidal concentration) – wurden angewendet. Der Acetat-Methanol-Mastixextrakt war gegen jeden der getesteten Mikroorganismen aktiv. Die koloniebildenden Einheiten (CFU) wurden visuell bestimmt. Der MBC wurde als die Konzentration definiert, bei der eine Abnahme des

Bakterienwachstums (= 99,9%) im Vergleich zu der positiven Kontrolle festgestellt wurde. Der mittlere MBC Wert für Mastix variiert zwischen 0.07-10.00mg/ml und 0.15-10.00 mg/ml. Der Mastix Gesamtextrakt war gegen einige Mikroorganismen wirksam, mit MIC Werten von 0.02 mg/ml (*Porphyromonas gingivalis*) bis zu 10 mg/ml. Die mittleren MBC Werte waren zwischen 0.07 mg/ml (*P.gingivalis*, *Parvimonas micra*) und 10.00 mg/ml (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Enterococcus faecalis*, *C.albicans* und *E.coli*). Extraktkonzentrationen zwischen 0.07 und 2.50 mg/ml wirkten strikt auf gram-negative Bakterien (*P.gingivalis*, *Prevotella intermedia* und *Fusobacterium nucleatum*) bakterizid. Die Extrakte waren gegen *C.albicans* vergleichsweise weniger effektiv. Karygianni et al. weisen darauf hin, dass die wichtigsten und antibakteriell effektivsten flüchtigen Verbindungen in Mastix α -Pinen, β -Myrcen, β -Caryophyllen, β -Pinen und Limonen sind. Allerdings bestand der hier getestete Extrakt hauptsächlich aus Triterpensäuren. Mastix wurde in zwei Fraktionen eingeteilt, einen sauren und einen neutralen Teil. Die saure Fraktion lieferte nach mehreren GC-Trennungen die wichtigsten Triterpenoide: Oleanolsäure, Moronsäure, Masticadienonsäure, Isomasticadienonsäure, Masticadienolsäure und Isomasticadienolsäure. Die neutrale Fraktion lieferte fünf neutrale Triterpene: Tirucallol, Damgardienon, 28-Norolean-12-en-3-on, Oleanonaldehyd, Oleanolaldehyd. Der Gesamtmastixextrakt zeigte deutlich antimikrobielle Aktivität gegen orale Mikroorganismen und kann deswegen als alternatives natürliches anti-infektiöses Agens angesehen werden (Karygianni et al., 2014).

Mikroorganismen	Mastixextrakt, gesamt		DMSO (%)	
c/ mg/ml	MIC*	MBC**	MIC	MBC
<i>Streptococcus mutans</i>	NA	NA	5.00	40.00
<i>Streptococcus sobrinus</i>	NA	NA	10.00	20.00
<i>Streptococcus oralis</i>	2.50	5.00	10.00	20.00
<i>Enterococcus</i>	NA	NA	10.00	80.00
<i>Candida albicans</i>	NA	NA	10.00	10.00
<i>Escherichia coli</i>	NA	NA	10.00	10.00
<i>Staphylococcus aureus</i>	2.50	5.00	20.00	80.00
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	0.02	0.07	10.00	20.00
<i>Prevotella intermedia</i>	0.07	0.30	2.50	5.00
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	2.50	2.50	10.00	20.00
<i>Parvimonas micra</i>	0.60	0.60	2.50	10.00

Tab.6: NA (No Activity Observed)=keine Aktivität beobachtet; MIC oder MBC

wurden bei einer Konzentration von 10.00 mg/ml gemessen.

*MIC: Die Extraktkonzentration bei der eine 3-log Reduktion⁴ (99.9%) des Bakterienwachstums induziert wurde.

**MBC: Die Extraktkonzentration bei der eine 3-log Reduktion (99.9%) des Bakterienwachstums induziert wurde (Karygianni et al., 2014).

.

⁴ 3-log Reduktion = eine um das 1000-fache geringere Anzahl an Bakterien (www.ciriscience.org, 07.10.2016)

Sterer et al. untersuchten mucoadhäsive Gaumentabletten, bestehend aus pflanzlichen Inhaltsstoffen, auf die Reduktion von üblem oralem Geruch. Dafür wurden flüchtige Sulfidverbindungen gemessen um auf die antimikrobielle Aktivität der pflanzlichen Gaumentabletten zu schließen. 56 gesunde Freiwillige nahmen an drei Experimenten teil. Die adhesiven Tabletten wurden mit verschiedenen aktiven Inhaltsstoffen präpariert (pflanzliche Inhaltsstoffe: *Echinacea angustifolia*, Mastix, *Lavandula angustifolia*, *Salvia officinalis*; Zink, Chlorhexidin), oder mit keinerlei Inhaltsstoffen als Kontrolle (Placebo). Experiment 1 untersuchte die Geruchsbildung nach der Gabe zweierlei Tabletten, mit pflanzlichen Inhaltsstoffen und ohne. Zwei Stunden später wurden die flüchtigen Sulfidverbindungen mittels Sulfidmonitor (Halimeter®) evaluiert und zwei BeurteilerInnen vergaben nach dem Riechen des Mundgeruches der ProbandInnen „Geruchspunkte“. Die adhesiven Tabletten mit pflanzlichen Inhaltsstoffen erzielten eine signifikante Reduktion sowohl bei den Mundgeruchspunkten ($p < 0.001$) als auch bei der Sulfidauswertung ($p = 0.0013$). Experiment 2 untersuchte die Wirkung der pflanzlichen Inhaltsstoffe im Vergleich zu Chlorhexidin, Zink und einem Placebo. Die pflanzlichen Tabletten erzielten im Vergleich zu den Zink- und Chlorhexidin Tabletten ($p = 0.024$ und 0.032) einen signifikant besseren Sulfidlevel ($p = 0.001$). Im Experiment 3 wurde die antimikrobielle Aktivität von Salbei-, Echinacea-, Lavendel-, Mastix- und Ethanolextrakt einzeln gegen drei orale pathogene Keime (*Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Candida albicans*) mittels Agar Diffusionstest getestet. Die Extrakte wurden jeweils zu verschiedenen Konzentrationen hergestellt: 0.5, 1, 2 und 4%. Alle Extrakte zeigten eine antimikrobielle Aktivität gegen fast alle drei oralen Pathogene, nur Mastix (0.5-4%, $p < 0.001$) und Lavendel waren wirksam gegen *P.gingivalis*. Somit ist die Gaumentablette mit pflanzlichen Inhaltsstoffen eine geeignetere Behandlungsvariante für Patienten die über schlechten Mundgeruch klagen (Sterer et al., 2008).

Bisher wurden anti-kanzerogenen Eigenschaften von Mastix ausschließlich in vitro analysiert. Am Prostatakarzinom, welches erhöht Androgenrezeptoren produziert, wurde in vergangenen Studien bereits festgestellt, dass Mastix in die Transkription (mRNA) sowie Translation (Protein) des Androgenrezeptors eingreift und somit dessen Expression inhibiert. Aufbauend auf eine Untersuchung aus dem Jahr 2005, in der ein Hexanextrakt aus Mastix in vitro untersucht wurde, wollten Dimas et al. nun

den Hexanextrakt in vivo untersuchen. Eine durch den Extrakt verursachte p53 und p21 induzierte G1-Phase-Einstellung wurde bereits festgestellt, gefolgt von Apoptose der getesteten humanen HCT116 Colonkrebszellen. Hier sollte nun die Wirkung des Mastix-Hexanextraktes (100-200mg/kg) gegen humane Colonkrebszellen, welche Mäusen intraperitoneal eingesetzt wurden, getestet werden. Nachdem der Tumor der insgesamt 18 Mäuse eine Größe von 100mm³ betrug, wurden die Mäuse in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe1 erhielt keine Behandlung, Gruppe2 – die Kontrollgruppe, eine Behandlung mit Vehikel (DMSO, Tween) aber ohne Mastix-Hexanextrakt, Gruppe 3 – behandelte Gruppe, mit Vehikel und Mastix-Hexanextrakt. Die Tumorgöße des Colonkrebses wurde alle 3 bis 4 Tage erhoben sowie eine Extrakt-Dosis von 220 mg/kg innerhalb von 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Neben dem Tumorumfang wurde auch das Verhältnis der Parameter T (treated) der behandelten Gruppe sowie C (control) der Kontrollgruppe berechnet. Bei einem Messwert von $T/C \leq 42\%$ lag eine signifikante Antitumoraktivität vor. Nach 28 Tagen wies die Kontrollgruppe eine Tumorgöße von durchschnittlich 1.000mm³ auf, während der Tumor in der behandelten Gruppe 700mm³ groß war.

Nach 9 Tagen des erneuten Einsetzens von Tumorzellen wurde vier verschiedenen Mausgruppen Mastix-Hexanextrakt verabreicht. Über einen Zeitraum von 35 Tagen wurden zwei Behandlungspläne erstellt. Die ersten zwei Gruppen wurden 5 Tage nicht behandelt, und 2 Tage lang mit 100mg oder 200mg Extrakt/kg behandelt. Die zwei weiteren Gruppen wurden 4 Tage nicht behandelt, und 3 Tage lang mit 100mg oder 200mg Extrakt/kg behandelt; wobei sich 200mg als effektiv, allerdings bei einem -5/2 Wochenplan als toxisch erwiesen. Eine Behandlung mit 200mg bei einem -4/3 Wochenplan erwies sich als kaum toxisch und gut verträglich und bot gleichzeitig eine 35%ige Tumorsuppression ($T/C=35\%$) (Dimas et al., 2009).

Auch eine Studie von Magkouta et al. geht einen Schritt weiter und untersuchte, aufbauend auf vergangene Ergebnisse hinsichtlich einer signifikanten Tumorstillstandshemmung ohne jegliche Toxizität, Mastix und dessen antitumorale Wirkung sowie Wirkmechanismen nicht nur in vitro, sondern auch in vivo.

Für Analysezwecke bediente man sich der Immunhistochemie und ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ein antikörperbasiertes Nachweisverfahren (Assay)), mit deren Hilfe dieser antitumorale Effekt auf eine erhöhte Apoptose, verminderte

Neovaskularisation und Inhibierung von Chemokinenexpression evaluiert werden konnte. In vergangenen Studien wurde festgestellt, dass Mastix durch ähnliche Mechanismen, wie die Inhibierung vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktoren und Chemokinenfreisetzung, das Wachstum von aggressivem Lewis Lungen Karzinomzellen (LLC) eindämmte.

Darüber hinaus verminderte Mastix die Guanosin Triphosphatase (GT-Phase) Ras, RhoA und NF- κ -B-abhängige Reporterexpression in vivo und in vitro, was auf eine Blockierung der relevanten Signal- und Transkriptionswege von Mastix hindeutet.

Natürliche Kombinationen von sekundären Pflanzenstoffen besitzen oft eine bessere Reaktivität aufgrund ihrer additiven und/oder synergistischen Interaktion. Deswegen wurde (1) Mastix als Gesamtes mit (2) Perillylalkohol (POH, ca.1% in Mastixöl vorkommend), eines der effektivsten und sehr gut erforschten Monoterpene, und (3) α -Pinen (ca.70% in Mastixöl vorkommend) verglichen. Generell zeigte Mastix als Ganzes, also mit seinen Gesamtinhaltsstoffen, im Vergleich zu den beiden Einzelkomponenten eine höhere Aktivität. Die Proben wurden für die Versuche in einem Träger (DMSO) verdünnt. DMSO wurde als Kontrollsubstanz herangezogen.

Zur Überprüfung des in vitro Zellwachstums wurden die Zellen nach 24h mit den jeweiligen Testsubstanzen sowie DMSO versetzt, bis zu 72h inkubiert und anschließend die Zellzahl erhoben. Für die in vivo Untersuchungen wurden drei Gruppen genidentischer Mäuse mit den LLC Zellen subkutan infiziert und alle 18 bis 20 Tage, beginnend 12 h vor der Implantation der Tumorzellen, mit Mastixöl, POH und dem Vehikel peritoneal therapiert. Nach der Mäuseeinschläferung wurde mittels Immunhistochemie das Verhältnis von Proliferation zu apoptotischen Tumorzellen ermittelt. Tumorzellen und umgebendes Gewebe wurden lysiert und die Proteinkonzentration gemessen. Die einzelnen Lysate (Mastixöl vs. PHO vs. DMSO) wurden mittels ELISA analysiert um endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF), Makrophagen, Entzündungsproteine (MIP)-2, Interleukin (IL)-6, Monozyten-Chemotaxie-Proteine (MCP)-1, und den Tumornekrosefaktor (TNF)- α , NF- κ -B zu detektieren. Mittels Western Blotting evaluierte man Ras, RhoA sowie GTPase-Proteinkonzentrationen. P-Werte < 0.05 galten als signifikant.

In vitro zeigte Mastixöl (0.01-0.02% v/v) eine konzentrationsabhängige Reduktion der Zellzahl (P<0.05). POH hingegen brauchte eine viel höhere Konzentration (1% v/v)

um einen ähnlichen Effekt zu erzielen, und α -Pinen zeigte sich selbst bei extrem hoher Konzentration nicht wirksam.

Ähnliche Ergebnisse fand man in vivo, hier war Mastixöl bereits bei moderater Dosierung (45mg/kg Körpergewicht, $P < 0.05$) effektiver als POH (75mg/kg, $P < 0.05$). Beide Testsubstanzen waren auch bei höheren Dosen nicht toxisch. Eine signifikante Tumorreduktion fand an Tag 13 statt. Neben einer erhöhten Apoptose und einer generellen geringeren Wachstumsrate konnte eine Senkung der Angiogenese und Neovaskularisation festgestellt werden. Genauso konnte eine Reduktion von pro-Tumor Mediatoren die für Entzündungen und Angiogenese zuständig sind, beobachtet werden (VEGF, IL-6, TNF-alpha, MCP-1, MCP-2). Mastixöl senkte die Expression der Chemokine MCP-1 und MCP-2 signifikant und senkte die MCP-1 und VEGF Expression durch LLC Zellen in vitro. Auch hier war Mastixöl wirksamer als POH alleine. Ras, RhoA sowie GTPase konnten in vivo und auch in vitro downreguliert werden.

Mastixöl unterdrückt die NF- κ -B Transkriptionsaktivität in LLC Zellen in vivo und in vitro (Magkouta et al., 2009).

Neben der antimikrobiellen sowie der anticarcinogenen Wirkung des Mastix wird diesem Harz auch eine entzündungshemmende Wirkung nachgesagt. In der traditionellen Medizin wird es gegen Leberentzündungen sowie Fehlfunktionen des Magen- Darmtraktes wie Magenschmerzen, Verdauungsstörungen oder Ulcera verwendet. Entzündungen werden stark mit dem durch TNF- α und Angiotensin-2 induzierten oxidativen Stress in Verbindung gebracht. Das proinflammatorische Cytokin TNF- α und Angiotensin-2 stimulieren über die NADPH Oxidase die Produktion von Superoxiden. In einer Arbeit von Triantafyllou et al. wurde die antioxidative Wirkung von Chios Mastix aus *Pistacia lentiscus* auf die von TNF- α und Angiotensin-2 induzierten freien Radikale bewertet. Ob sich die Wirkung des Mastix in Form eines Abfangens von freien Radikalen entfaltet, wurde mittels Elektronenspinresonanz (ESR) und Spin-Falle erforscht. Zelluläres H₂O₂ wurde ebenfalls mit einem Fluorophor (Amplex Red) gemessen. Die Superoxidproduktion an Endothelzellen und glatten Muskelzellen von Ratten wurde in diesem Versuch mithilfe von TNF- α oder Angiotensin-2 stimuliert und mit einem Vehikel (DMSO) sowie Mastix (0.1, 1, 5 und 10 μ g/ml) in einem Vehikel behandelt und in Folge die intrazelluläre Produktion von Superoxiden mit 2-Hydroxyethidium (DHE) und HPLC

gemessen. Bei allen unternommenen Untersuchungen zeigte lediglich eine Dosis-abhängige Gabe, in dem Fall die höchste Mastix-Konzentration mit 10µg/ml, eine signifikante Wirkung. 0,1, 1 und 5µg/ml waren nicht oder kaum wirksam. Eine Elimination von vorhandenen Radikalen (Basalwert) konnte mit Mastix nicht erreicht werden. Allerdings hemmte das Harz die weitere Produktion von Superoxiden sowie den zellulären H₂O₂-Level bei einer Dosis-abhängigen (10 µg/ml) Behandlung bei TNF-α stimulierten Endothelzellen. TNF-α hatte die Aufgabe die zelluläre Superoxidproduktion mithilfe der NADPH-Oxidase zu induzieren.

Außerdem wurde ein weiterer wichtiger Faktor für die Entstehung von freien Radikalen und deren mögliche Hemmung durch Mastix untersucht: Proteinkinase C (PKC). PKC ruft über die NADPH-Oxidase eine Superoxid- und H₂O₂ Produktion hervor. Für die Untersuchung wurden Endothelzellen zuvor mit einem chemischen PKC Aktivator versetzt, die PKC Aktivität gemessen und anschließend mit Mastix supplementiert. Eine Abnahme an PKC Aktivität von 60% konnte bei einer Dosis-abhängigen Gabe von Mastix (10 µg/ml) gemessen werden. Das bedeutet, dass Mastix PKC hemmte und dadurch auch die von der NADPH-Oxidase hervorgerufene Superoxid- und H₂O₂-Produktion dämpfte. Ein Effekt auf die basale NADPH Oxidase Aktivität konnte nicht festgestellt werden.

Mastix (10 µg/ml) dämpfte ebenso die Superoxidproduktion in Endothelzellen, welche zuvor mit Angiotensin-2 als Aktivator für PKC versetzt wurden. Nach einer nur 15-minütigen Behandlung mit Mastix konnte ein Angiotensin-2 induzierter oxidativer Stress nicht nur gehemmt, sondern vollständig eliminiert werden. Beide erhobenen Daten unterstützen die hemmende Wirkung von Mastix auf PKC und die damit verbundene Hemmung der Produktion von zellulären Superoxiden.

Aufgrund der indirekten Hemmung wichtiger zellulärer Quellen der Superoxid- und H₂O₂-Produktion über die Blockade der PKC-abhängigen Aktivierung der NADPH-Oxidase könnte Mastix in Zukunft eine wichtige Rolle als Antioxidans bei der Bekämpfung von Entzündungen bekommen (Triantafyllou et al., 2011).

Gioxari et al. erforschten ähnliche antiinflammatorische Wirkungen von Mastix. Vor allem für die entzündliche Erkrankung Morbus Crohn gibt es kaum lindernde und regenerierende Hilfsmittel. Traditionell gilt Mastix als entzündungshemmend und antioxidativ, es soll vor allem Darm-Schäden in entzündlichen Darmerkrankungen reparieren, Entzündung rückgängig machen und oxidativen Stress im Darmepithel

dämpfen. In dieser Studie wurden diese Eigenschaften genauer untersucht um herauszufinden, ob daraus ein Nutzen für PatientInnen mit Morbus Crohn zu ziehen ist. Vier verschiedene Dosierungen von pulverisiertem Mastix wurden an Ratten mit Trinitrobenzol-Sulfonsäure induzierter Colitis verabreicht (TNBS). 84 männliche Wistar-Ratten wurden zufällig in sieben Gruppen zugeordnet: A=Kontrolle; B=Colitis; C-F=Colitis Ratten, die täglich mit Mastix-Pulver bei (C) 50mg/kg, (D) 100mg/kg, (E) 200mg/kg, und (F) 300mg/kg Körpergewicht supplementiert wurden. Die Gruppe G=Colitis Ratten wurde täglich mit Cortison (25µg/kg Körpergewicht) behandelt. Kolonschäden wurden mikroskopisch beurteilt. Die Cytokine Tumornekrosefaktor- α , interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1), Interleukin (IL)-6, IL-8 und IL-10 und Malonaldehyd wurden in Kolon-Proben gemessen. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert $\pm$ SE(Standard Error)-Wert ausgedrückt. Eine histologische Verbesserung der Kolitis ($P \leq 0,001$) und erhebliche mikroskopische Unterschiede in Darmmucosamessungen traten 3 Tage nach der Behandlung auf. Die tägliche Verabreichung von 100mg Mastixpulver/kg Körpergewicht in Gruppe D verringerte alle inflammatorischen Cytokine ($P \leq 0,05$) und schnitt somit als beste Behandlungsgruppe ab, während 50mg Mastixpulver/kg Körpergewicht und die Cortison-Behandlung nur ICAM-1 ($P \leq 0,05$ und $P \leq 0,01$) reduzierte. Malonaldehyd wurde bei allen behandelten Gruppen signifikant unterdrückt ($p \leq 0,01$). IL-10 blieb unverändert.

In einem zweiten Experiment behandelte man die Ratten nach Colitis-Induktion 6 Tage lang mit Mastixpulver. Allerdings blieben Cytokine und Malonaldehyd nach diesen 6 Behandlungstagen unverändert. Mastix von *P. lentiscus* könnte möglicherweise, aufgrund seiner nachweislichen antioxidativen und entzündungsmodulierenden Eigenschaften, eine therapeutische Rolle bei Morbus Crohn spielen (Gioxari et al., 2011).

Gruppe	Histologie an Tag 3 (Durchschnittswerte $\pm$ SE- Wert[Standard Error])
GruppeA: Kontrolle, unbehandelt	0.0 $\pm$ 0.0
GruppeB: TNBS-induziert, Colitis-Ratten	4.7 $\pm$ 0.5*

GruppeC: Colitis-Ratten, 50mg P.lentiscus Pulver/kg/d	1.4±0.3**
GruppeD: Colitis-Ratten, 100mg P.lentiscus Pulver/kg/d	1.3±0.1**
GruppeE: Colitis-Ratten, 200mg P.lentiscus Pulver/kg/d	2.5±0.6**
GruppeF: Colitis-Ratten, 300mg P.lentiscus Pulver/kg/d	1.7±0.2**
GruppeG: Colitis-Ratten, mit Cortison behandelt	2.1±0.0**

Tab.7: Darmschadenauswertung am 3.Behandlungstag nach Colitis-Induktion
(Gioxari et al., 2011)

*statistisch signifikante Unterschiede zwischen unbehandelten und
Trinitrobenzensulfonsäure (TNBS)-behandelten Tieren

**statistisch signifikante Unterschiede zwischen TNBS-behandelten und P.lentiscus-
oder Cortison-behandelten Tieren

Mögliche unerwünschte Wirkungen

Nebenwirkungen sind keine bekannt, allerdings wird vermutet, dass Mastix einen negativen Einfluss auf die Biotransformation haben könnte. Katsanou et al. untersuchten deswegen in einer Studie die toxikologische/biologische Wirkung von Mastix durch eine mögliche Modulation von CYP1A1 und CYP1A2 in der Leber. CYP1A1 und CYP1A2 Enzyme sind in der Biotransformation von Chemikalien und der metabolischen Aktivierung von Pro-Karzinogenen involviert. Vorherige Studien, die die Modulierung dieser Enzyme durch Mastix untersuchten, haben auf noch ungeklärte biologische und toxikologische Wirkungen hingewiesen. Deswegen wurde die Modulierung von CYP1A1 und CYP1A2 in der Leber der Wistar-Ratte nach oraler Mastixextrakt-Supplementierung nochmals erforscht. Hierfür wurde die Enzym-mRNA Expression sowie die CYP1A1 Enzymaktivität gemessen und mit der Enzymmodulation des oral verabreichten Koffeins (100mg/kg), welches bekanntlich hepatische Enzyme in seinem Metabolismus involviert, verglichen. Die Wirkung der oralen Verabreichung des Mastix-Gesamtextraktes (2000mg/kg) auf die Expression von CYP1A1 und CYP1A2 in der Rattenleber wurde durch die Verwendung der

quantitativen Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion und die dabei gemessenen Veränderungen der Enzyme auf mRNA-Ebene bewertet. CYP1A1 Enzyminduktion wurde durch die Aktivität von Ethoxyresorufin-O-deethylase (EROD) gemessen. CYP1A1-spezifische Deethylierungen von Ethoxyresorufin waren bei Coffein-supplementierten Ratten signifikant hoch, während Mastix-supplementierte Ratten vergleichsweise keine Aktivitätsinduktion aufwiesen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Gabe von Mastix in pharmazeutisch-therapeutischen Dosen keine signifikante Transkriptionsmodulation von CYP1A1 und CYP1A2 induziert und folglich auch keine Enzymaktivitätsinduktion von CYP1A1 verursacht, während Effekte von Koffein unter denselben Testbedingungen signifikant hoch sind. Das Ergebnis dieser Studie bestätigt außerdem ein Ausbleiben jeglicher toxikologischer Wirkungen oder biologisch bedeutender Wirkungen auf die Leber der Versuchsratten durch die Gabe von Mastix (Katsanou et al., 2014).

4. Mekkabalsam



Abb.4: Mekkabalsam

Namen/andere Bezeichnungen

Balsamum de Mecca, *Opobalsamum verum*, *Balsamum judaicum*, *Balsamum gileadense verum*. Deutsche Bezeichnungen: Arabischer Balsam, Carpopbalsamum, Echter Mekkabalsam, Gilead-Balsam, Duhnual-Balsam, Jericho-Balsam, Utu-Balsam, Xylobalsamum (Hänsel et al. 1994, S.968).

Stammpflanzen

Mekkabalsam stammt von *Commiphora opobalsamum* aus der Gattung *Commiphora*, dem Tribus *Boswellieae*, der Familie *Burseraceae*. *Commiphora opobalsamum* ist auf der arabischen Halbinsel, in Syrien, Palästina sowie in Ägypten bis Somalia heimisch. Synonyme für *Commiphora opobalsamum* (Le Moine) sind: *Amyris gileadensis* (Le Moine), *Balsamum gileadense* (Kunth), *B. Opobalsamum* (Kunth), *Balsamodendron ehrenbergianum* (Berg), *B.meccanensis* (Gled), *Commiphora opobalsamum* var. *gileadensis* (Le moine) (Hänsel et al. 1994, S.968).

Beschreibung

Der kleine, dornlose und 5-6m hohe Busch oder Baum besitzt eine papierdünne, hellgelbe Rinde sowie rutenförmige Äste. Sie sind nur im Winter nach dem Regen

belaubt. Die Blätter sind gefiedert, kahl, länglich-spitz und ganzrandig. Die kleinen Seitenblätter sind hingegen stumpf. Die becherförmigen Blüten sind zu Rispen oder Dichasien-Büscheln zusammengesetzt. Sie sind viergliedrig und besitzen 8 Staubgefäße und einen sitzenden 2-fächrigen Fruchtknoten. Gereifte Steinfrüchte sind eiförmig (Hänsel et al. 1994, S.961, S.968).

Herkunft und Anbau

Commiphora opobalsamum wächst heutzutage wild auf trockenen Steinhügeln rund um das Rote Meer, und vor allem an den Küsten des Jemen, von Saudi Arabien, von Oman und Eritrea (Iluz et al., 2010).

Beschreibung der Harzgewinnung

Zur Harzgewinnung werden Stämme und Äste angeritzt oder es können die Blätter, Schößlinge und Zweigspitzen abgerissen werden um ein freiwilliges Ausfließen des Balsams zu induzieren. Ansonsten können jüngere Zweige auch mit Wasser ausgekocht werden. Der gewonnene Balsam ist eine zähe, dickflüssige, dunkelgelbe bis bräunlich-rote, leicht trübe Masse. Die Droge schmeckt bitter, wirkt adstringierend und riecht intensiv aromatisch. Der Balsam lässt sich in Ether, Aceton und Eisessig, Weingeist, Petrolether und Chloroform trüb lösen (Hänsel et al. 1994, S.968f).

Inhaltsstoffe

Die Inhaltsstoffe setzen sich zu 10-30% aus ätherischem Öl, 12% ethanolunlöslichem Harz (Burserin), 70% ethanollöslichem, klebendem Harz und 4% Bitterstoffen zusammen (Hänsel et al. 1994, S.968). Im Rahmen von verschiedenen Studien konnten folgende Harz-Inhaltsstoffe isoliert werden: Sesquiterpenoide: Germacranolid, Eudesmanolid, Elemanolid, Guaianol, Cadinanolid, Guaianediol, Myrrhon, Dihydropyrocurzerenon, 2-Methoxy-5-acetoxy-furanogermacr-1(10)-en-6-on, (1(10)E,2R,4R)-2-Methoxy-8,12-epoxygermacra-1(10),7,11-trien-6-on, Curzerenon, 2 α -Methoxy-6-oxogermacra-1(10),7(11)-dien-8-12-olid, 5 β -10 α -Hydroxy-2 α -methoxy-6-oxoguaia-7(11),8-dien-8,12-olid, Furanocadina-1(10),6,8-trien-4-ol, (1E)-3-Methoxy-8,12-epoxygermacra-1,7,10,11-tetraen-6-on, Rel-(1S,2S),epoxy-(4R)-fuanogermacra-10(15)-en-6-on, 6 α ,7 α -Epoxy-1 β -guai-10(14)-en-4 α -ol, (1R,4S,5R)-guaia-6,10(14)-dien, Cerotinsäure, β -Sitosterol; das Eudesman-Sesquiterpenoid Eudesman-1b,5a,11-triol; das Guaian-Sesquiterpenoid Guaia-6a,7a-

epoxy-4a,10a-diol, die Cycloartan-Triterpenoide: Cycloartan-24-en-1 α ,2 α ,3 β -triol, Cycloartan-24-en-1 α ,2 α ,3 α -triol, 3 β -Acetoxycycloartan-24-en-1 α ,2 α -diol, 1 α -Acetoxycycloartan-24-en-2 α -3 β -diol, 3 β -Isovaleryloxycycloartan-24-en-1 α ,2 α -diol, Cycloartan-24-en-1 α ,3 β -diol, Cycloartan-23E-en-1 α ,2 α ,3 β ,25-tetrol, 24R,25-Epoxyzycloartan-1 α ,2 α ,3 β -triol, 24S,25-Epoxyzycloartan-1 α ,2 α ,3 β -triol, das aliphatische Alkoholglykosid Octadecan-1,2S,3S,4R-tetrol-1-O-a-L-rhamnopyranoside (Janick S.62ff, 2012).

Anwendungen

Im europäischen Mittelalter wurde Mekkabalsam, trotz des mühsamen Imports aus Ägypten, gerne gegen viele Organerkrankungen, wie der Milz, der Niere, der Leber, der Gebärmutter und der Lunge verwendet. Es wurde auch bei Husten, Tuberkulose, urogenitalen Obstruktionen, Hauterkrankungen, Bissen und Stichen eingesetzt. Mekkabalsam wurden aber auch stärkende Eigenschaften nachgesagt, so galt es als Anti-Aging Mittel und Schutzmittel für Herz und Organe, als Antidot gegen Vergiftungen und als Mittel zur Erhöhung der Fertilität (Janick S.60, 2012).

Im arabischen Raum ist Mekkabalsam nicht nur ein beliebtes Parfum, es wurde auch medizinisch traditionell zur Behandlung von Kopfschmerzen, Katarakten im Frühstadium, schlechtem bzw. verschwommenem Sehvermögen, Gehörschäden, Paralyse, Schlaganfällen und Knochenbrüchen eingesetzt. Das Balsam wurde auch als Diuretikum, gegen respiratorische Krankheiten und Husten, als Fieber- und Blutdrucksenker und als Anti-Oxidans verwendet. Auch in der traditionellen Gynäkologie wurde es zur Behandlung von Muttermundinfektionen und zur Verschiebung der monatlichen Menstruation eingesetzt. Die größte Verwendung fand im Bereich der Wund- und Hautinfektionsbehandlung statt.

In der modernen Medizin spielt Mekkabalsam keine bedeutende Rolle. In den Ländern wo *Commiphora opobalsamum* beheimatet ist, wird es vor allem nach wie vor zur Wundbehandlung, zur Behandlung von Ekzemen, diversen Hautkrankheiten und Infektionen verwendet (Iluz et al., 2010; Janick S.60ff, 2012).

Antimikrobielle und sonstige erwünschte Wirkungen

Al-Salmi et al. untersuchten an Mäusen die analgetischen und anti-inflammatorischen Effekte von Mekkabalsam des *Commiphora opobalsamum* im Vergleich zu Diclofenac, und seine Fähigkeit in geringen Dosen die analgetische Wirkung von Diclofenac zu erhöhen. Dafür wurden Wistar-Ratten in insgesamt fünf 6-er Gruppen eingeteilt und mit einem (1) Methanolextrakt der Stämme und Äste von *C. opobalsamum*, (2) Kochsalzlösung (Kontrolle) und (3) Diclofenac 30 min. vor Testbeginn supplementiert. Mithilfe des Writhing-Tests⁵, der „Heißen Platte“⁶ und der Formalin-Paw-Licking-Methode⁷ wurde die analgetische Aktivität evaluiert. Die anti-inflammatorische Aktivität wurde mittels Granuloma-Induktion (durch ein implantiertes Wattekügelchen) und Pfotenödem-Induktion (durch Carrageenan) erhoben. *C. opobalsamum* (250mg/kg) zeigte eine stärkere Inhibierung der Krümmungsreaktionen im Vergleich zu Diclofenac, und die 500mg/kg Dosis inhibierte die Krümmungsreaktionen komplett. Auf der Heißen Platte führte eine Co-Supplementierung von *C. opobalsamum* und Diclofenac zu einer signifikanten Verlängerung der Reaktionszeit im Vergleich zu Diclofenac alleine. Darüber hinaus zeigte *C. opobalsamum* (500mg/kg) eine signifikante Verkürzung der Pfoten-Leckzeiten im Vergleich zu Diclofenac in beiden Phasen. Zusätzlich war die Suppression von Pfotenödemen, induziert durch Carrageenan, signifikant im Vergleich zu Diclofenac in der ersten Stunde. Außerdem konnte auch eine signifikante Gewichtsreduktion des Granulomagewebes bei allen Dosen von *Commiphora opobalsamum* im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden.

⁵ Writhing-Test (engl.: writhing=sich drehen/winden, krümmen): ist eine chemische Methode mit der mittels der Injektion von Essigsäure beispielsweise Schmerz induziert wird. Es gehört zu den Reflex-Tests, weil nach Supplementierung mit der analgetisch wirksamen Testsubstanz eine Abnahme der schmerzhaften Zuckungen gemessen wird (extras.springer.com, 20.12.2015).

⁶ Hot Plate (engl.: hot plate=heiße Platte): Akute Induktion von Schmerz durch heiße Platten. Die analgetische Wirkung der Testsubstanz wird durch die latente Antwort der Mäuse auf thermische Stimulation gemessen (sbfnl.stanford.edu, 20.12.2015).

⁷ Formalin-Paw-Licking-Methode: Stete Induktion von Schmerz durch die Injektion einer Formaldehyd-Lösung in die Mäusepfoten. Das daraus resultierende Schmerzverhalten (Lecken, Heben, Zusammenzucken der Pfoten) gibt Aufschluss über die analgetische Wirkung der Testsubstanz; (Nicht-Ödembildung in den Pfoten gibt Aufschluss über die anti-inflammatorische Wirkung der Testsubstanz (www.bio-protocol.org, 20.12.2015).

Der Writhing-Test ergab bemerkenswerte Werte für den *C. opobalsamum*-Extrakt. Sowohl eine Dosis von 250mg/kg also auch von 500mg/kg führte zu einer Senkung der durch Acetylsalicylsäure induzierten Zuckungen und Krümmungen im Vergleich zu der Kontrollgruppe ($p < 0.001$) mit Mittelwerten von 5.17 ± 4.07 (Mittelwert $\pm$ SEM = Standardfehler des Mittelwerts) und 0 und somit einer Schmerzinhibition von durchschnittlich 89.92%. 25mg Diclofenac alleine führte zu einer 87%-igen Zuckungs-Inhibition und war somit signifikant ($p > 0.05$). Außerdem erreichte eine Kombination von Diclofenac und dem Pflanzenextrakt einen Mittelwert von 1.33 ± 1.50 und somit eine Inhibition von durchschnittlich 97.40% (Al-Salmi et al., 2015).

Ergebnisse des Writhing-Tests:

Gruppe	Gezählte Zuckungen/Krümmungen (Mittelwert $\pm$ SEM, Inhibition in %)
Kochsalzlösung (Kontrollgruppe)	51.33 ± 6.34 -
Diclofenac 25mg/kg	6.67 ± 5.95 87.00
<i>C. opobalsamum</i> 250mg/kg	5.17 ± 4.07 89.92
<i>C. opobalsamum</i> 500mg/kg	0 100
<i>C. opobalsamum</i> 125mg/kg + Diclofenac 12.5mg/kg	1.33 ± 1.50 97.40

Tab.7: Der analgetische Effekt des Methanolextraktes von *C. opobalsamum* versus Diclofenac hinsichtlich der Zuckungsreaktionen nach der Gabe von Acetylsalicylsäure (Al-Salmi et al., 2015).

Bei Durchführung des Heiße Platte-Tests ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei den Ausgangswerten zwischen der Kontrollgruppe und Diclofenac (25mg/kg), *C. opobalsamum* (250mg/kg), *C. opobalsamum* (500mg/kg) oder der Kombination von *C. opobalsamum* (125mg/kg) und Diclofenac (12.5mg/kg). Nach 30 Minuten war die Latenzzeit der Reaktion von *C. opobalsamum* (250mg/kg und 500mg/kg) im Vergleich zur Kontrollgruppe etwas höher, im Vergleich zu Diclofenac sogar deutlich länger. Nach 60 Minuten zeigten beide *C. opobalsamum*-Gruppen eine

signifikant längere Latenzzeit im Vergleich zu jener Gruppe, die Kochsalzlösung erhielt, allerdings einen unbedeutenden Unterschied im Vergleich zu Diclofenac. 90 Minuten später wiesen beide *C. opobalsamum*-Gruppen eine insgesamt längere Latenzzeit auf. Die Kombination *C. opobalsamum* (125mg/kg) und Diclofenac (12.5mg/kg) zeigte nach 60, 90 und 120 Minuten ebenfalls eine signifikante Verlängerung der Latenzzeit im Vergleich zur Kontrollgruppe (Al-Salmi et al., 2015).

Ergebnisse des „Heiße Platte“-Tests:

Gruppe	Parameter	Antwortlatenz (sec)			
		Ausgangswert	30min	60min	90min
Kochsalzlösung (Kontrollgruppe)	Mean ± SEM	9.79±3.84	9.75±2.52	9.88±3.12	9.13±2.13
Diclofenac 25 mg/kg	Mean ± SEM	8.58±2.14	11.78±1.88	19.01±3.81	13.89±4.38
<i>C. opobalsamum</i> 250mg/kg	Mean ± SEM	9.89±2.71	21.32±3.54	15.86±4.31	15.58±3.86
<i>C. opobalsamum</i> 500mg/kg	Mean ± SEM	8.57±2.72	22.46±4.29	19.90±3.71	15.32±3.74
<i>C. opobalsamum</i> 125mg/kg + Diclofenac 12.5mg/kg	Mean ± SEM	9.40±2.67	16.10±3.00	14.46±3.80	13.82±3.65

Tab.8: Der analgetische Effekt des Methanolextraktes von *C. opobalsamum* versus Diclofenac hinsichtlich der Antwort-Latenzzeit auf thermalen Schmerz, induziert durch eine heiße Platte (Al-Salmi et al., 2015).

Das Formalin-induzierte Pfotenlecken zeigte während der Frühphase (0-15min) eine bemerkenswerte Senkung bei der Gabe von Diclofenac, bei den *C. opobalsamum* Gruppen sowie bei der Kombination beider Substanzen im Vergleich zu jener Gruppe, die Kochsalzlösung (Kontrollgruppe) erhalten hat ($p < 0.001$). Darüber hinaus konnte in der Spätphase (15-30min) eine signifikante Leck-Inhibition beobachtet werden. Nennenswert ist hier die bessere inhibitorische Wirkung beider *C. opobalsamum* Gruppen gegenüber Diclofenac. Die Kombination beider Substanzen zeigte allerdings keine signifikante Überlegenheit gegenüber Diclofenac alleine (Al-Salmi et al., 2015).

Ergebnisse der Formalin-Paw-Licking-Methode:

Gruppe	Gemessene Parameter	Dauer des Pfotenleckens (sec)
		0-15min
Kochsalzlösung (Kontrollgruppe)	Mittelwert±SEM Inhibition in %	97.00±11.48 -
Diclofenac 25mg/kg	Mittelwert±SEM Inhibition in %	73.33±8.54 24.74
<i>C. opobalsamum</i> 250mg/kg	Mittelwert±SEM Inhibition in %	41.50±3.78 57.73
<i>C. opobalsamum</i> 500mg/kg	Mittelwert±SEM Inhibition in %	29.83±4.87 70.10
<i>C. opobalsamum</i> 125mg/kg + Diclofenac 12.5mg/kg	Mittelwert±SEM Inhibition in %	70.66±12.11 27.83

Tab.9: Der analgetische Effekt des Methanolextraktes von *C. opobalsamum* versus Diclofenac hinsichtlich der Leckzeit als Antwort auf Nozizeption, induziert durch Formalin
(Al-Salmi et al., 2015).

Nach Ödeminduzierung mittels Carrageenan zeigten beide *C. opobalsamum* Gruppen eine erhebliche Reduktion der Pfotenödeme. Die 250mg/kg *C. opobalsamum* Gruppe konnte im Vergleich zur Kontrolle nach 1h ($p<0.001$), 2h ($p<0.05$), 3h ($p<0.001$) eine bemerkenswerte Senkung der Schwellung herbeiführen. Diese Suppression der Pfootenschwellung war signifikant im Vergleich zu Diclofenac ($p<0.05$) nach 1h. Außerdem zeigte die 500mg/kg *C. opobalsamum* Dosis eine substantielle Reduktion der Schwellung im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 1h, 2h, 3h und 4h nach der Gabe von Carrageenan. Diese Schwellungs-Suppression war signifikant, verglichen mit Diclofenac nach 1h ($p<0.001$) und 2h ($p<0.05$). Die Kombi-Gruppe *C. opobalsamum* plus Diclofenac unterdrückte die Schwellung im Vergleich zur Kontrolle nach 1h, 2h, 3h und 4h. Die Reduktion war signifikant im Vergleich zu Diclofenac nach 1h ($p<0.001$) und 2h ($p<0.05$) nach Carrageenan Gabe (Al-Salmi et al., 2015).

Ergebnisse der Ödemsuppression:

Gruppe	Gemessene Parameter	Änderung der Pfortendicke (mm)		
		1h	2h	3h
Kochsalzlösung (Kontrollgruppe)	Mittelwert±SEM Inhibition in %	33.00±4.69 -	29.83±6.11	43.16±5.23
Diclofenac 25mg/kg	Mittelwert±SEM Inhibition in %	22.33±4.67 32.33	24.16±2.71 22.00	16.83±4.66 61.00
<i>C. opobalsamum</i> 250mg/kg	Mittelwert±SEM Inhibition in %	12.00±2.75 63.63	13.66±3.90 56.66	16.33±3.74 62.16
<i>C. opobalsamum</i> 500mg/kg	Mittelwert±SEM Inhibition in %	10.00±2.94 69.69	10.16±14.41 66.66	18.50±4.11 57.00
<i>C. opobalsamum</i> 125mg/kg + Diclofenac 12.5mg/kg	Mittelwert±SEM Inhibition in %	9.00±3.62 72.72	8.83±2.48 70.00	11.50±3.34 73.25

Tab.10: Der Ödem-suppressive Effekt des Methanolextraktes von *C. opobalsamum* versus Diclofenac, induziert durch Carrageenan (Al-Salmi et al., 2015).

Nach Granulomaintuktion mittels Implantierung eines Wattebällchens wurde rund um das Wattebällchen das Granulomageewebe entnommen und abgewogen. Beide Diclofenac Gruppen zeigten eine signifikante Inhibition der Granulomabildung, die Kombination *C. opobalsamum* und Diclofenac zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0.001$) nach 6 Tagen eine durchschnittliche Inhibition von 85%. Außerdem zeigen die Resultate, dass die Inhibition durch *C. opobalsamum* (250 und 500mg/kg) sowie die Kombination aus *C. opobalsamum* und Diclofenac im Vergleich zu Diclofenac alleine ($p > 0.05$) nicht signifikant sind.

Demzufolge lassen die Ergebnisse stark auf eine antiinflammatorische und analgetische Aktivität des *C. opobalsamum* Extraktes hinweisen, welches sogar potenter als Diclofenac ist, wenn auch in deutlich höherer Dosierung. Darüber hinaus führt eine Kombination aus reduzierter Dosis *C. opobalsamum* (125mg/kg) und Diclofenac (12.5mg/kg) zu einer signifikanten Potenzierung sowohl des anti-inflammatorischen als auch des analgetischen Effektes, was zukünftig in der Therapie von Bedeutung sein könnte, aber noch einer genaueren Aufklärung hinsichtlich Mechanismen und Sicherheitsprofil bedarf (Al-Salmi et al., 2015).

Mekkabalsam wird volkstümlich eine positive Wirkung auf Magen-Darm-Erkrankungen nachgesagt, was Al-Howiriny et al. mit folgender Studie belegen:

Das Ulcera-protective Potential eines Ethanolextraktes von Ästen des *C. opobalsamum* wurde hierfür gegen verschiedene gastrische Ulceratypen in Ratten, welche durch nekrotisierende Substanzen (80% Ethanol, 0.2M NaOH und 25% NaCl), hypothermischen Stress, eine Ligation des Pylorus sowie Indomethacin induziert wurden, getestet. 250 und 500mg/kg *C. opobalsamum* wurde meist oral verabreicht (mit Ausnahme der Ratten mit Pylorusligation⁸, welche erst nach der Ligation ihre Dosis intraperitoneal erhielten).

Hypothermischer Stress induziert eine Überproduktion von Magensäure, was zu Magenläsionen führt. 30 min vor Beginn des Versuchs wurden die Ratten mit 250 und 500mg/kg *C. opobalsamum* supplementiert und anschließend hypothermischem Stress ausgesetzt. Die Mägen der Ratten wurden entnommen und das Ausmaß und die Konsistenz deren intraluminalen Blutens sowie die Anzahl der Magenläsionen ausgewertet. Eine Supplementation mit *C. opobalsamum* konnte eindeutig eine stress-induzierte Magensäuresekretion inhibieren, vermutlich fördert *C. opobalsamum* auch die Abwehr der Mukosa gegen die aggressive Magensäure (Al-Howiriny et al., 2005).

Gruppe	Intraluminale Bluten (Mittelwert ± SE)	Gastrische Läsionen, Ulcerindex (Mittelwert ± SE)	Inhibition in %
Kontrollgruppe	1.50 ± 0.34	26.16 ± 2.30	
<i>C. opobalsamum</i> (250mg/kg)	1.0 ± 0.36	11.00 ± 2.35	57.95
<i>C. opobalsamum</i> (500mg/kg)	0.50 ± 0.22	4.00 ± 2.53	84.70

Tab.12: Effekt des *C. opobalsamum*-Extraktes bei hypothermischen Stress-induzierten intraluminalen Blutungen und gastrischen Läsionen in Ratten (Al-Howiriny et al., 2005).

⁸ Bei Durchführung der Pylorusligation wird die Bauchdecke der Versuchstiere geöffnet und der Pylorus (Magenpförtner), eine ringförmig angeordnete glatte Muskulatur, die sich zwischen dem Antrum des Magens und dem Zwölffingerdarm befindet, zusammengenäht oder zusammengeschweißt. Der Pylorus hat die Aufgabe, den Nahrungsbrei vom Magen in den Darm weiterzubefördern. Durch dessen Verschluss staut sich die Magensäure im Magen und induziert dadurch Magenulcera (www.symptomat.at, 26.02.2016; Alumets et al., 1982).

Direkte Magensäurebestimmungen gaben Aufschluss über einen Dosis-abhängigen ulceraprotektiven Effekt durch *C. opobalsamum* bei Pylorus-legierten Ratten. Außerdem konnte bei der Untersuchung der Rattenmägen ein höherer Anteil an Mukus festgestellt werden, was wiederum aufgrund seiner Säure-protektiven Funktion auf die Magenwand als wichtiger Faktor zur Ulcerainhibierung zählt (Al-Howiriny et al., 2005).

Gruppe	Volumen der basalen Magensäuresekretion (Mittelwert $\pm$ SE)	Ulcer-Index
Kontrollgruppe	8.66 $\pm$ 0.66	1.33 $\pm$ 0.33
<i>C. opobalsamum</i> (250mg/kg)	6.00 $\pm$ 0.85	0.00
<i>C. opobalsamum</i> (500mg/kg)	6.16 $\pm$ 0.98	0.00

Tab.13: Effekt des *C. opobalsamum*-Extraktes auf die basale Magensäuresekretion in Ratten (Al-Howiriny et al., 2005).

Für eine andere spezifische Untersuchung des Magenmukus wurden die Ratten mit Ethanol behandelt. Die Verabreichung von Ethanol verursachte auch histopathologische Läsionen der Magenwand. Die Vorbehandlung mit *C. opobalsamum*-Extrakt führte zu einem kompletten Zellschutz der gastrischen Mukosa (Al-Howiriny et al., 2005).

Gruppe	Magenwandmukus
Kontrollgruppe	338.57 $\pm$ 8.06
80% Ethanol	184.22 $\pm$ 6.16
<i>C. opobalsamum</i> (250mg/kg)+ 80% Ethanol (1ml/Ratte)	209.32 $\pm$ 12.00
<i>C. opobalsamum</i> (500mg/kg)+ 80% Ethanol (1ml/Ratte)	270.76 $\pm$ 5.71

Tab.13: Effekt des *C. opobalsamum*-Extraktes bei Änderung des Magenwandmukus durch 80% Ethanol in Ratten (Al-Howiriny et al., 2005).

Anti-inflammatorische Wirkstoffe wie Indomethacin reduzieren gastrische Cyclooxygenase-Aktivität, senken endogene Prostaglandin-Konzentrationen und

erhöhen die Säureproduktion. Diese Substanzen führen zu einem Bruch in der mukosalen Barriere, erhöhen die Mukosapermeabilität für H^+ und Na^+ -Ionen und induzieren somit Erosionen und Magengeschwüre. Eine Verabreichung von *C. opobalsamum* 30 Minuten vor der Gabe von Indomethacin schützte die Magenwand der Ratten erheblich, was auf eine Erhöhung der lokalen Prostaglandinsekretion zurückzuführen ist (Al-Howiriny et al., 2005).

Gruppe	Läsionen (Mittelwert $\pm$ SEM)	Inhibition in %
Indomethacin + destilliertes Wasser	33.50 $\pm$ 3.24	-
Indomethacin + <i>C. opobalsamum</i> (250mg/kg)	14.60 $\pm$ 2.92	56.41
Indomethacin + <i>C. opobalsamum</i> (500mg/kg)	9.66 $\pm$ 2.25	71.16

Tab.14: Effekt des *C. opobalsamum*-Extraktes bei Indomethacin induzierter Magenwandzerstörung bei Ratten (Al-Howiriny et al., 2005).

Desweiteren zeigte der Extrakt einen Schutz gegen Ethanol induzierten Abbau des Magenwandmukus und dessen Reduktion zu Nicht-Protein-Sulfhydryl (NP-SH). Außerdem zeigten Untersuchungen zur Letalen Dosis, dass *C. opobalsamum* keine signifikanten unerwünschten Wirkungen und eine breite Sicherheit aufweist (Al-Howiriny et al., 2005).

Die hepatoprotektive Aktivität eines Ethanolextraktes der oberirdischen Anteile von *C. opobalsamum* wurde in einer Studie von Al-Howiriny et al. an Ratten nach Hepatotoxizitätsinduktion mit Hilfe von Tetrachlormethan und flüssigem Paraffin (1+1) untersucht. Hierfür wurden Ratten in vier Gruppen zu je 6 Ratten eingeteilt. Gruppe 2, 3 und 4 erhielten Tetrachlormethan in flüssigem Paraffin, Gruppe 1 diente zur Kontrolle und bekam lediglich ein Vehikel verabreicht. Gruppe 2 bekam keinen Extrakt, Gruppe 3 und 4 hingegen erhielten einen *C. opobalsamum*-Extrakt (250 und 500mg/kg). Für weitere hepatotoxische Untersuchungen wurden Blutwerte bestimmt und die Leber histopathologisch untersucht. Mit *C. opobalsamum*-Extrakt behandelte Ratten zeigten unter dem Mikroskop wenig signifikante Nekrosen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Weiters wurde das entnommene Blut auf ALAT (Alanin-Aminotransferase), ASAT (Aspartat-Aminotransferase) und ALP (Alkalische Phosphatase) sowie die totale Bilirubinaktivität untersucht. Der *C. opobalsamum*-Extrakt hatte auf die behandelten Ratten eine signifikante protektive Effektivität gezeigt, indem er den Serum-Transaminaselevel, alkalische Phosphatase und Bilirubin senkte (Al-Howiriny et al., 2005).

Gruppe	ASAT mg/kg	ALAT mg/kg	ALP mg/dl	Bilirubin mg%
Vehikel (Kontrollgruppe)	151.00 ± 9.76	91.4 ± 3.94	399.16 ± 46.60	0.72 ± 0.025
Tetrachlormethan 125ml/kg	592.25 ± 49.35	474.41 ± 35.67	729.65 ± 33.65	1.69 ± 0.12
<i>C. opobalsamum</i> (250)+Tetrachlormethan	256.41 ± 13.74	123.66 ± 6.60	509.33 ± 23.06	1.45 ± 0.003
<i>C. opobalsamum</i> (500)+ Tetrachlormethan	200.08 ± 30.80	115.58 ± 9.99	489.00 ± 24.55	1.06 ± 0.03

Tab.15: Effekt des *C. opobalsamum*-Extraktes auf einige Enzyme sowie Bilirubin bei Tetrachlormethan-induzierter Leberzerstörung in Ratten (Al-Howiriny et al., 2004).

Für eine Messung der Phenobarbital-induzierten Schlafzeit wurden die Ratten in vier Gruppen zu je 10 Tieren eingeteilt. Gruppe 1 erhielt ein Vehikel, Gruppe 2 erhielt Tetrachlormethan, Gruppen 3 und 4 bekamen den *C. opobalsamum*-Extrakt (250 und 500mg/kg), später wurden die Gruppen 2, 3 und 4 mit 50mg/kg Phenobarbital behandelt und die Schlafzeit gemessen.

Eine Vorbehandlung mit einem *C. opobalsamum*-Extrakt verhinderte eine Verlängerung der Barbiturat-Schlafzeit, welche mit der Tetrachlormethan-zerstörten Leber der Ratten in Verbindung steht. Die Dosis 250mg/kg *C. opobalsamum*-Extrakt zeigte im Vergleich zu 500mg/kg *C. opobalsamum*-Extrakt keine signifikante Reduktion der Schlafzeit (Al-Howiriny et al., 2004).

Gruppe	Schlafzeit	Reduktion der Schlafzeit
Phenobarbital (50mg/kg)	33.2 ± 2.33	-
Phenobarbital + Tetrachlormethan	132.2 ± 6.15	-
Phenobarbital (50mg/kg) +	127 ± 4.77	3%

Tetrachlormethan + <i>C. opobalsamum</i> (250mg/kg)		
Phenobarbital (50mg/kg) + Tetrachlormethan + <i>C. opobalsamum</i> (500mg/kg)	109.00 ± 5.12	18%

Tab.16: Effekt des *C. opobalsamum*-Extraktes auf die Schlafzeit von Phenobarbital und Tetrachlormethan behandelten Ratten (Al-Howiriny et al., 2004).

Abbas et al. widmeten sich in einer Studie In Vitro Untersuchungen zur antimikrobiellen, antimalarialen, anti-inflammatorischen (COX-2 Inhibition) und antioxidativen Aktivität von *C. opobalsamum*. Zur Identifizierung der (aktiven) Pflanzeninhaltsstoffe wurde ein Etherextrakt aus den oberirdischen Pflanzenteilen von *C. opobalsamum* hergestellt und sechs Komponenten isoliert: die Triterpene Friedelin, Canophyllal und Oleanolsäure sowie die Flavonoide Mearnsetin und Quercetin, sowie Syringasäure. Ein weiterer Ethylacetatextrakt aus *C. opobalsamum* war gegen die Mikroben *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und gegen den Chloroquin-sensitiven (IC_{50} =Mittlere Inhibitorische Konzentration von 0.75µl/ml) als auch den Chloroquin-resistenten Malariaerreger *Plasmodium falciparum* (Mittlere Inhibitorische Konzentration von 2.2µl/ml) moderat aktiv. Von den isolierten Komponenten zeigte nur Syringasäure (IC_{50} =3.5µl/ml) eine moderate Antimalaria-Wirkung, außerdem war sie auch anticandidal und antimycobakteriell aktiv, wohingegen Mearnsetin (IC_{50} =0.70) und Quercetin (IC_{50} =0.55), verglichen mit den Kontrollsubstanzen Ascorbinsäure (IC_{50} =0.39) und Trolox (IC_{50} =0.67), eine antioxidative Aktivität zeigten (Abbas et al., 2007).

Shen et al. isolierten aus dem Harz von *C. opobalsamum* einen (1)Triterpenoid vom Cycloartantyp (Cycloartan-24-en-1a,2a,3b-triol), einen (2)aliphatischen Glucosidalkohol (Octadecan-1,2S,3S,4R-tetrol 1-O-a-L-Rhamnopyranosid), ein (3)Sesquiterpenoid vom Eudesman-Typ (Eudesman-1b,5a,11-triol) und ein (4)Sesquiterpenoid vom Guaientyp (Guaia-6a,7a-epoxy-4a,10a-diol) sowie 6 weitere bereits bekannte (5-10) Sesquiterpenoide (Guaianediol, Myrrhon, Dihydropyrocurzerenon, 2-Methoxy-5-Acetoxy-Furanogermacr-1(10)-en-6-on, (1(10)E,2R,4R)-2-Methoxy-8,12-Epoxygermacra-1(10),7,11-trien-6-on, Curzerenon). Deren Strukturen wurden mittels NMR Spektroskopie entschlüsselt. Die Verbindungen 1-3 und 5-9 wurden gegen humane Prostatakarzinomzellen PC3 und LNCaP getestet.

Der Expressionslevel wurde mittels Western Blot erhoben. Alle anderen Gruppen zeigten keine nennenswerten antiproliferativen Effekte beziehungsweise waren inaktiv. Darunter zeigten bei einem Luciferase-Assay die Verbindungen 1 und 2 moderate antiproliferative Effekte auf PC3 mit einem IC_{50} -Wert von 5.7-7.1 μ Mol und eine schwächere antiproliferative Wirkung auf LNCaP mit einem IC_{50} -Wert von 22.1-23.6 μ Mol. Die Verbindungen (1)Cycloartan-24-en-1a,2a,3b-triol ($p < 0.01$) und (2)Octadecan-1,2S,3S,4R-tetrol, 1-O-a-L-Rhamnopyranosid ($p < 0.001$) waren auch in der Lage bei einer Konzentration von 10 μ Mol die Expression von Androgenrezeptoren in LNCaP Zellen zu inhibieren, wobei die Verbindung (1)Cycloartan-24-en-1a,2a,3b-triol effektiver war (Shen et al., 2007).

Mögliche unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen sind keine bekannt. Die traditionelle Medizin rät allgemein von hohen Dosen von Mekkabalsam ab, da dies Magenschmerzen oder Übelkeit verursachen kann (Iluz et al., 2010).

5.Mopanebalsam



Abb.5: Harzhaltiger Samen von *Colospermum mopane*

Namen und andere Bezeichnungen

In der Literatur lässt sich keine bestimmte Bezeichnung finden. Mopanebalsam wird allgemein als „Harz des *Colospermum mopane*“ oder als „Exsudat der Samen von *Colospermum mopane*“ bezeichnet (Eckholm 1980, S.122; Praciak 2013, S.127).

Stammpflanzen

Mopanebalsam wird ausschließlich aus den Samen von *Colospermum mopane* (J.Kirk ex Benth.) gewonnen. Andere Bezeichnungen für *Colospermum mopane* sind *Copaiba mopane* (Kirk ex Benth.), *Copaifera mopane* (J.Kirk ex Benth.), *Hardwickia mopane* (Kirk ex Benth.) und volkstümlich Mopane, Mopani, Schmetterlingsbaum oder Terpentibaum (Eckholm 1980, S.122f).

Beschreibung

Colospermum mopane ist die einzige Art der Pflanzengattung *Colospermum*, die zum Tribus *Deterieae*, der Unterfamilie *Ceasalpinioideae*, die zur Familie der *Fabaceae* gehört. *Colospermum mopane* kann unter besten Wachstumsbedingungen eine Höhe von bis zu 30m erreichen. Seine Laubblätter besitzen bei Verletzungen einen typischen Terpentingeruch, wovon sich auch der Gattungsname ableitet. Das

griechische Wort *colophos* steht für Kolophonium, das sich auf den starken Terpentergeruch des Harzes und *spermum* für Samen, welches sich auf dessen Harzumgebene nierenförmigen Samen zwischen den Laubblättern bezieht. Sein Stamm ist rau und besitzt eine typisch gräulich-braune Borke mit tiefen, vertikalen Furchen. Die zweiteiligen Laubblätter erinnern an Kamelfußabdrücke oder Schmetterlingsflügel und falten sich bei starker Hitze zusammen. Am Ende des Laubblattes befindet sich eine kleine Spitze, die ein reduziertes Fiederblatt darstellt (Praciak 2013, S.127f).

Herkunft und Anbau

Colospermum mopane ist in Südafrika, vor allem in Ländern wie Simbabwe, Mosambik, Botswana, Sambia, Namibia, Angola und Malawi weit verbreitet. *Colospermum mopane* wächst in heißen, trockenen Gebieten in Höhenlagen zwischen 200m und 1500m. Auf kalkhaltigen Böden breitet er sich oft zu Mopanewäldern aus und wächst außerdem auf von Flüssen aufgeschwemmtem Boden. Er ist einer der wichtigsten Brennholzlieferanten für die Menschen im südlichen Afrika (Praciak 2013, S.127f).

Beschreibung der Harzgewinnung

Mopanebalsam wird mit Hilfe von Chloroform aus den Samen von *Colospermum mopane* extrahiert. Der Balsam ist dickflüssig und grünlichbraun (Dietrich 1930, S.84)

Inhaltsstoffen

Ferreira et al. extrahierten aus den harzigen Samen von *Colospermum mopane* folgende Verbindungen: Mopaneol A, und Mopaneol B; sowie die drei Diterpene Dihydrogrindelsäure, Dihydrogrindelaldehyd und Methyllabd-13E-en-15-oat (Ferreira et al., 2003).

Anwendungen

Volkstümlich gilt Mopanebalsam als entzündungshemmend. Der Harzextrakt wird traditionell gegen Syphilis und Augenentzündungen verwendet. Während Hungersnoten werden die harzhaltigen Samen von Menschen als Nahrungsmittel herangezogen (Praciak 2013, S.128).

Antimikrobielle und sonstige Wirkungen

Bis auf die volkstümliche Verwendung von Mopanebalsam, sind keine weiteren Hinweise hinsichtlich antimikrobieller und sonstiger Wirkungen zu finden. Mopanebalsam hat keine schulmedizinische Relevanz.

Mögliche unerwünschte Wirkungen

Mögliche unerwünschte Wirkungen sind keine bekannt.

6. Propolis



Abb.6: Propolis

Namen und andere Bezeichnungen

Bienenharz, Kittharz der Honigbiene (Ammon 2014, S.1464). „Propolis“ kommt aus dem Griechischen und setzt sich aus den lateinischen Wörtern „pro“ (dt.: vor) und „polis“ (dt.: Stadt oder Verteidiger der Stadt) zusammen (Farooqui et al. 2012, S.104).

Ursprung

Die europäische Honigbiene *Apis mellifera*, welche mittlerweile auch weltweit heimisch ist, sammelt zum Beispiel das Harz an den Knospenschuppen einiger Baumarten wie Birke, Pappel, Weide, Robinie, Kastanie, Fichte, Kiefer und Tanne. Das Harz wird zum Verkitten von Ritzen in den Waben und zum Balsamieren eingedrungener, getöteter Schädlinge eingesetzt. Seine antimikrobielle Wirkung schützt die Waben auch vor bakteriellen Befall (Ammon 2014, S.1464).

Beschreibung

Propolis hat eine bräunliche Färbung. Bei warmen Temperaturen ist es leicht klebrig, bei Zimmertemperatur oder kühler ist es fest (www.propolis.de, 22.07.2016).

Entstehung

Es gibt zwei Theorien zur Herkunft von Propolis. Die eine besagt, dass Propolis durch Honigbienen (*Apis mellifera*) aus pflanzlichen Ressourcen gesammelt wird, eine andere Theorie besagt, dass es ein Neben- oder Abfallprodukt des Verdauungsprozesses von Pollen ist, welches durch ein Organ zwischen dem Magen und dem mittleren Darm realisiert wird (Farooqui et al. 2012, S.104).

Beschreibung der Harzgewinnung

Der Imker hat verschiedene Möglichkeiten, das Bienenkittharz aus dem Stock zu gewinnen. Grundsätzlich geschieht das, ohne die Bienen zu schädigen und ohne Gefahr für den Bienenstock. Pro Bienenvolk ist eine Ernte von bis zu 500g Rohpropolis pro Jahr möglich. Abhängig ist dies vom Standort und auch von der Bienenrasse. Meistens werden aber nur etwa 250g pro Jahr erzielt.

Für viele Imker ist Propolis ein Nebenprodukt der Bienenhaltung. Es braucht allerdings einiges an Erfahrung, um das Kittharz gewinnbringend zu ernten. Propolis wird deswegen vor allem mit künstlichen Propolisgittern gesammelt, anstatt den Bienenkitt mühsam von Hand aus Fugen und Ritzen zu kratzen. Die Honigbienen sehen in dem Gitter einen Fremdkörper, der mit Propolis überzogen und geschützt werden muss. Die leichten Kunststoffgitter werden auf den oberen Brutraum aufgelegt. Zumeist werden sie im September in den von Imkern „Beute“ genannten Bienenkorb eingebracht, da sich ab dem Herbst undichte Stellen besonders bemerkbar machen, weil der Brutumfang und damit der Wärmegehalt im Stock bereits abnehmen. Zudem bereiten sich die Bienen bereits intensiv auf den Winter vor und dichten zu diesem Zweck alle zugigen Winkel ihres Stocks mit Propolis ab.

Sind alle künstlich geschaffenen Ritzen mit Propolis verschlossen, können die Propolisgitter wieder entfernt werden. Sie werden zumeist im Ganzen in die Tiefkühlung gegeben. Kälte macht Propolis spröde - und so müssen nicht mehr mühsam mithilfe eines Stockmeißels oder eines anderen Werkzeugs die Fluglöcher, Waben und Holzverschalungen der Bienenkästen vom Harz befreit werden. Zur Reinigung wird häufig Alkohol verwendet, der Harz, Pollen und andere organische Substanzen entfernt (www.propolis-wirkt.de, 25.05.2016).

Inhaltsstoffe

Die chemische Zusammensetzung von Propolis ist sehr komplex und variiert je nach geographischer Lage und Pflanzenressource des Harzes, als auch nach Bienenart. Propolis wird meist als Extrakt konsumiert, was das Lösemittel und das Extraktionsverfahren die chemische Zusammensetzung des Endproduktes mitbestimmen lässt. Propolis beinhaltet ungefähr: 50-55% Harze und Balsame (Phenole, phenolische Säuren, Ester, Flavonoide {Quercetin, Galangin, Pinocembrin}, Dihydroflavanone, Flavone, Flavonole, Chalkone, phenolische Glyceride, Zimmtsäure, Coumarinsäure, prenylierte Verbindungen und Artepillin C), 25-30% Wachse, 10% flüchtige Öle, 5% Pollen und 5% organische und mineralische Substanzen. Außerdem ist Propolis reich an Vitamin B1, B2, B6, C, E und sowie Spurenelemente wie Mg, Ca, I, K, Na, Cu, Zn, Mn und Fe. Es beinhaltet auch eine gewisse Anzahl an Fettsäuren und Enzyme wie die Bernstein-dehydrogenase, Glucose-6-Phosphatase, Adenosin-Triphosphatase und die saure Phosphatase (Farooqui et al. 2012, S.104).

<u>Chemische Bezeichnung</u>	<u>Geographische Lage</u>
Flavonoide	
Chalkone	
3,4,2',3'-Tetrahydroxychalcone	Brasilien
4,4'-Dihydroxy-2'-methoxychalcone	Brasilien
Isoliquiritigenin	Brasilien
Dihydrochalkone	
(α S)- α ,2',4,4'-Tetrahydroxydihydrochalcone	Brasilien
2',4',6'-Trihydroxy-4-methoxydihydrochalcone	Kanada
2',4'-Dihydroxychalcone	Brasilien
2',6',4'-Tryhydroxy-4'-methoxydihydrochalcone	Kanada
2',6'-Dihydroxy-4',4'-dimethoxydihydrochalcone	Kanada
Diterpene	
13(14)-Dehydrojunicedrinsäure	Griechenland
13-Hydroxy-8(17),14-labdadien-19-oinsäure	Griechenland

14,15-Dinor-13-oxo-8(17)-labden-19-oinsäure	Griechenland
15-Oxolabda-8(17),13(E)-dien-19-oinsäure	Griechenland
18-Hydroxyabieta-8,11,13-trien	Griechenland
18-Hydroxyabieta-8,11,13-trien	Griechenland
18-Succinyloxyabietadien	Griechenland
18-Succinyloxyhydroxyabietatrien	Griechenland
2-Hydroxyferruginol	Griechenland
6/7-Hydroxyferruginol	Griechenland
Abietinsäure	Griechenland
Dehydroabietinsäure	Griechenland
Dihydroxyabieta-8,11,13-trien	Griechenland
Diterpensäure	Griechenland
Ferruginol	Griechenland
Ferruginolon	Griechenland
Hydroxydehydroabietinsäure	Griechenland
Imbricataloinsäure	Griechenland
Imbricatoloinsäure	Griechenland
Junicedrinsäure	Griechenland
Labda-8(17),12,13-trien	Griechenland
Manoyloxid	Griechenland
Neoabietinsäure	Griechenland
Palmitoylisocupressinsäure	Griechenland
Pimarinsäure	Griechenland
Sempervirol	Griechenland
Totarolon	Griechenland
<i>trans</i> -Communal	Griechenland
Flavane	
3-Hydroxy-5,6-dimethoxyflavan	Mexiko
8-[(E)-4-Phenylprop-2-en-1-one]-(2R,3S)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-2-benzopyran-5-methoxyl-3,7-diol	China
8-[(E)-4-Phenylprop-2-en-1-one]-(2R,3S)-2-	China

(3-methoxyl-4-hydroxy phenyl)-3,4-dihydro-2H-2-benzopyran-5-methoxyl-3,7-diol	
8-[(E)-4-Phenylprop-2-en-1-one]-(2S,3R)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)- 3,4-dihydro-2H-2-benzopyran-5-methoxyl-3,7-diol	China
Flavone	
(7''R)-8-[1-(4'-Hydroxy-3'-methoxyphenyl)prop-2-en-1-yl]chrysin	Mexiko
3',5-Dihydroxy-4',7-dimethoxyflavon	Polen
6-Cinnamylchrysin	China
Hexamethoxyflavon	Egypten
Luteolin	China
Flavonole	
2'-Geranylquercetin	Solomon Insel
Macarangin	Kenya
(7''R)-8-[1-(4'-Hydroxy-3'-methoxyphenyl)prop-2-en-1-yl]-galangin	Mexiko
2'-(8''-Hydroxy-3'',8''-dimethyl-oct-2''-enyl)-quercetin	Solomon Insel
8-(8''-Hydroxy-3'',8''-dimethyl-oct-2''-enyl)-quercetin	Solomon Insel
Flavanone	
(2R,3R)-3,5-Dihydroxy-7-methoxyflavanon-3-(2-methyl)-butyrat	Mexiko
(2R,3R)-3,6,7-Trihydroxyflavanon	Nepal
(2R,3R)-3,7-Dihydroxy-6-methoxyflavanon	Brasilien
(2R,3R)-3,7-Dihydroxyflavanon	Brasilien
(2R,3R)-6[1-(4'-Hydroxy-3'-methoxyphenyl)prop-2en-1-yl] pinobanksin	Mexiko
(2R,3R)-6[1-(4'-Hydroxy-3'-methoxyphenyl)prop-2en-1-yl]-pinobanksin-3-acetat	Mexiko
(2S)-5,7-Dihydroxy-4'-methoxy-8-	Solomon Insel

prenylflavanon	
(2S)-7-Hydroxy-6-methoxyflavanone	Brasilien
(2S)-7-Hydroxyflavanon	Brasilien
(2S)-Dihydrobaicalein	Brasilien
(2S)-Dihydrooroxylin A	Brasilien
(2S)-Liquiritigenin	Brasilien
(2S)-Naringenin	Brasilien
3',4',6-Trihydroxy-7-methoxyflavanon	Nepal
3',4',6-Trihydroxy-7-methoxyflavanon	Japan
3-O-[(S)-2-Methylbutyryl]pinobanksin	China
5,7,3',4'-Tetrahydroxy-2'-C-geranyl-6-prenylflavanon	Japan
5,7,3',4'-Tetrahydroxy-2'-C-geranylflavanon	Japan
5,7,3',4'-Tetrahydroxy-6-C-geranylflavanon	Japan
5,7-Dihydroxy-6-methoxy-2,3-Dihydroflavonol-3-acetat	Australien
5-Methoxy-3-hydroxyflavanon	Portugal
7-O-Prenylpinocembrin	Griechenland
7-O-Prenylstrobopinin	Griechenland
Alnustinol	Brasilien
Bonannion A	Taiwan
Garbanzol	Brasilien
Hesperitin-5,7-dimethylether	Portugal
Pinobanksin-5-methyl-ether-3-O-pentanoat	Portugal
Propolin A	Taiwan
Propolin B	Taiwan
Propolin E	Taiwan
Sigmoidin B	Taiwan
Solophenol A	Solomon Insel
Sophoraflavanon A	Solomon Insel
Isodihydroflavone	
(3R)-4'-Methoxy-2',3,7-trihydroxyisoflavanon	Brasilien

(3S)-Ferreirin	Brasilien
(3S)-Vestiton	Brasilien
(3S)-Violanon	Brasilien
2'-Hydroxybiochanin A	Brasilien
Biochanin	Kuba
Biochanin A	Brasilien
Daidzein	Brasilien
Formononetin	Brasilien
Pratensein	Brasilien
Xenognosin B	Brasilien
Isoflavane	
(3S)-7-O-Methylvestitol	Brazil
(3S)-Isovestitol	Brazil
(3S)-Mucronulatol	Brazil
(3S)-Vestitol	Brazil
7,4'-Dihydroxy-2'-methoxyisoflavon	Kuba
Neovestitol	Kuba
Isoflavone	
4',7-Dimethoxy-2'-isoflavonol	Brasilien
5,7-Dihydroxy-4'-methoxyisoflavonoid	Kuba
6,7,3'-Trihydroxy-4'-methoxyisoflavonoid	Nepal
7,3',4'-Trihydroxy-5'-methoxyisoflavonoid	Nepal
7,3'-Dihydroxy-6,5'- methoxyisoflavonoid	Nepal
7,4'-Dihydroxyisoflavon	Brasilien
7-Hydroxy-4'-methoxyisoflavonoid	Kuba
Calycosin	Brasilien
Homopterocarpin	Brasilien
Medicarpin	Brasilien
Odoratin	Nepal
Monoterpene	
Campher	Iran
Linalool	Brasilien

trans- β -Terpineol	Griechenland
Offenkettige Neoflavonoide	
(S)-3',4'-dihydroxy-4-methoxydalbergion	Nepal
(S)-3'-hydroxy-4-methoxydalbergion	Nepal
(S)-4-methoxydalbergione	Nepal
Neoflavonoid 1	Nepal
Neoflavonoid 10	Nepal
Neoflavonoid 2	Nepal
Neoflavonoid 3	Nepal
Neoflavonoid 4	Nepal
Neoflavonoid 5	Nepal
Neoflavonoid 6	Nepal
Neoflavonoid 7	Nepal
Neoflavonoid 8	Nepal
Neoflavonoid 9	Nepal
Pterocarpine (Untergruppe der Neoflavonoid)	
(6aR,11aR)-4-Methoxymedicarpin	Brasilien
3,10-Dihydroxy-9-methoxypterocarpan	Brasilien
3,10-Dihydroxy-9-methoxypterocarpan	Brasilien
3,4-Dihydroxy-9-methoxypterocarpan	Kuba
3,8-Dihydroxy-9-methoxypterocarpan	Kuba
3-Hydroxy-8,9-dimethoxypterocarpan	Kuba
4-Hydroxymedicarpin	-
4'-Methoxy-5'-hydroxyvesticarpan	-
Homopterocarpan	Kuba
Medicarpin	Kuba
Sesquiterpene	
4- β H,5 α -Eremophil-1(10)-en	Türkei
8- β H-Cedran-8-ol	Türkei
Junipen	Griechenland
Patchoulen	Indonesien

Valencen	Brasilien
α -Bisabolol	Türkei
α -Cadinol	Türkei
α -Eudesmol	Türkei
α -Ylangen	Brasilien
γ -Elemen	Brasilien
Triterpene	
(22Z,24E)-3-Oxocycloart-22,24-dien-26- oinsäure	Burma
(24E)-3-Oxo-27,28-dihydroxycycloart-24-en- 26-oinsäure	Burma
24-Methylene-9,19-ciclolano-3 β -ol	Brasilien
3,4-seco-Cycloart-12-hydroxy-4(28),24-dien- 3-oinsäure	Griechenland
3-Oxo-triterpensäuremethylester	Egypten
Cycloart-3,7-dihydroxy-24-en-28-oinsäure	Griechenland
Germanicol	Kuba
Germanicolacetat	Kuba
Lanosterol	Kuba
Lanosterolacetat	Egypten
Lupeol	Brasilien
Lupeolacetat	Kuba
Lupeolalkanoat	Brasilien
α -Amyrinacetat	Kuba
α -Amyrone	Kuba
β -Amyrinacetat	Kuba
β -Amyrone	Kuba
Andere Flavonoide	
(Z)-1-(2'-Methoxy-4',5'-dihydroxyphenyl)-2-(3- phenyl)propen	Mexiko
1-(3',4'-Dihydroxy-2'-methoxyphenyl)-3- (phenyl)propan	Mexiko
2-(2',4'-Dihydroxyphenyl)-3-methyl-6-	Brasilien

methoxybenzofuran	
2,6-Dihydroxy-2-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-3-benzofuranon	Brasilien
Phenole	
Chlorogensäuren	
3,4,5-tri- <i>O</i> -Caffeoylquininsäure	Brasilien
4-Feruloylquininsäure	Brasilien
5-Feruloylquininsäure	Brasilien
Lignane	
6-Methoxydiphyllin	Kenya
Phyllamricin C	Kenya
Tetrahydrojusticidin B	Kenya
Phenylpropanoide	
2-Methyl-2-butenylferulat	Uruguay
3,5-Diprenyl-4-hydroxycinnaminsäure	Brasilien
3-Methyl-2-butenylisoferulat	Brasilien
3-Methyl-3-butenylcaffeate	Brasilien
3-Prenyl-4-hydroxycinnaminsäure	Brasilien
3-Prenylcinnaminsäureallylester	Brasilien
<i>cis</i> -3-Methoxy-4-hydroxycinnaminsäure	Brasilien
Dihydrocinnaminsäure	Brasilien
Hexadecylcaffeate	Brasilien
Methyl(<i>E</i>)-4-(4'-hydroxy-3'-methylbut-(<i>E</i>)-2'-oxy)cinnamat	Australien
<i>p</i> -Methoxycinnaminsäure	Brasilien
Tetradecenylcaffeate	Egypten
Tetradecenylcaffeate (Isomer)	Egypten
<i>trans</i> -3-Methoxy-4-hydroxycinnaminsäure	Brasilien
Stilbene	
(+)-Pinoresinol	Brasilien
(+)-Pinoresinoldimethylether	Brasilien
(+)-Syringaresinol	Brasilien
3',4'-Dihydroxy-3,5-dimethoxy- <i>E</i> -stilben	Australien

3',4'-Dihydroxy- <i>E</i> -stilben	Australien
3,5,3',4'-Tetrahydroxy-2-prenyl- <i>E</i> -stilbene	Australien
3,5,4'-Trihydroxy-3'-methoxy-2-prenyl- <i>E</i> -stilben	Australien
3,5-Dihydroxy-2-prenyl- <i>E</i> -stilben	Australien
3-Prenylresveratrol	Australien
4-Prenyldihydroresveratrol	Australien
5,3',4'-Trihydroxy-3-methoxy-2-prenyl- <i>E</i> -stilben	Australien
5,4'-Dihydroxy-3,3'-dimethoxy-2-prenyl- <i>E</i> -stilben	Australien
5,4'-Dihydroxy-3'-methoxy-3-prenyloxy- <i>E</i> -stilbene	Australien
5,4'-Dihydroxy-3-prenyloxy- <i>E</i> -stilbene	Australien
5'-Farnesyl-3'-hydroxyresveratrol	Solomon Insel
Diprenylated dihydrostilben	Australien
Schweinfurthin A	Kenya
Schweinfurthin B	Kenya
Andere Phenole	
1,3-Bis(trimethylsilyloxy)-5,5-proylbenzene	Indonesien
2,2-Dimethyl-6-carboxyethenyl-8-prenyl-2 <i>H</i> -1-benzopyran	Brasilien
2,2-Dimethyl-6-carboxyethnyl-2 <i>H</i> -1-benzopyran	Brasilien
2,2-Dimethyl-8-prenylchromene-6-propenoidsäure	Brasilien
2,2-Dimethylchromene-6-propenoidsäure	Brasilien
2-Acetoxy-6- <i>p</i> -hydroxybenzoyl jaeschkeanadiol	Malta
2-Acetoxy-6- <i>p</i> -methoxybenzoyl jaeschkeanadiol	Malta
3,4-Dimethylthioquinolin	Indonesien
3-Hydroxy-2,2-dimethyl-8-prenylchromane-6-	Brasilien

propenoinsäure	
3-Quinolinecarboxamin	Indonesien
4-Oxo-2-thioxo-3-thiazolidinepropioninsäure	Indonesien
5-(11'Z-Heptadecenyl)-resorcinol	Indonesien
5-(8'Z,11'Z-Heptadecadienyl)-resorcinol	Indonesien
5-Heptadecylresorcinol	Indonesien
5-Pentadecylresorcinol	Indonesien
7-Epi-Clusianon	Brasilien
8-(Methyl-butanechromane)-6-propenoinsäure	Brasilien
Baccharin	Frankreich
Bornyl <i>p</i> -hydroxybenzoat	Iran
Bornylvanillat	Iran
D-glucofuranuroninsäure	Indonesien
Dofuranuroninsäure	Indonesien
Ferutinin	Iran
Ferutinol <i>p</i> -hydroxybenzoat	Iran
Ferutinolvanillat	Iran
Gambogenon	Brasilien
Hyperibon A	Brasilien
Nemoroson	Brasilien
Suberosin	Iran
Tefernin	Iran
Tschimganin	Iran
Tschimgin	Iran
Xanthochymol	Brasilien

Tab.17: Komponenten von Propolis (Huang et al., 2014)

Anwendungen

Propolis als harzartige Substanz wird wie oben erwähnt von Bienen als multifunktionelles Material in der Konstruktion und Erhaltung ihrer Waben verwendet. Aufgrund seiner komplexen und vielfältigen Zusammensetzung an bioaktiven Verbindungen wirkt Propolis bakterizid, fungizid, antioxidativ, immunmodulierend, schmerzstillend, druchblutungsfördernd,

gewebsbildungsanregend, antiulcerogen, antitumoral, kardioprotectiv. Seine Eigenschaften führten zu dessen Verwendung als „over the counter“-Produkt, einschließlich Kosmetika, Zahnpasten und –salben, und diätische Nahrungsergänzungsmittel. Seine gesundheitsfördernden Eigenschaften lassen sich auf den hohen Gehalt an Polyphenolen zurückführen. Andere nicht-medizinische Verwendung fand Propolis als Lack oder Firnis auf Violinen von Stradivarius im 17.Jahrhundert, welches die Menschen in Europa zum ersten Mal in Kontakt mit Propolis brachte (Farooqui et al. 2012, 185f).

Anti-inflammatorische Wirkung von Propolis

Propolis zeigte in vergangenen Studien eine anti-inflammatorische Antwort auf sowohl akute als auch chronische Erkrankungen an Tieren mit neurologischen Erkrankungen. Vor allem zwei biologisch aktive Verbindungen in Propolis, nämlich Chrysin und Quercetin, übten eine signifikante Suppression auf Lipopolisaccharid-induzierte Cyclooxygenase-2 (COX-2) und seine mRNA-Expression aus (Woo et al., 2005), und inhibierten die iNOS-Expression indem sie die NO-Produktion hinabsetzten. Den Ergebnissen zufolge weisen Chrysin und Quercetin eine ähnliche anti-inflammatorische Aktivität auf, wobei sie andere Wirkmechanismen besitzen (Kao et al., 2010).

Chrysin war in der Lage Signalmoleküle, wie die c-Jun N-terminale Kinase und NF- κ -B, welche an neuronalen Entzündungen beteiligt sind und auch neurodegenerative Erkrankungen zur Folge haben, zu inhibieren (Di Matteo et al., 2003).

Wirkung von Propolis auf Neurologische Erkrankungen und Rückenmarksverletzungen (RV)

Die Rehabilitation nach einer Rückenmarksverletzung stellt in der modernen Medizin nach wie vor eine große Herausforderung dar, daher ist die Suche nach Alternativtherapien notwendig. Propolis und/oder seine Komponenten zeigen sowohl in vivo als auch in vitro neuroprotektive Wirkungen auf Rückenmarksverletzungen. Obwohl diese Neuroprotektion meist einem Radikalfänger-Mechanismus zuzuschreiben ist, fand man auch eine durch Propolis induzierte Modulation der Signaltransduktion, wie die Inhibierung von NF- κ -B. Propolis hat darüber hinaus auch bei der Regeneration von Neuronen eine Bedeutung. Bei einer Rückenmarksverletzung, welche zunächst einen primären physischen Schaden

darstellt, folgt generell eine sekundäre neuronale Degeneration, welche zu schweren Entzündungen und Zelltod führt und somit eine Regeneration unmöglich macht. Propolis kann helfen einer Degeneration entgegenzuwirken (Farooqui et al. 2012, S.1ff).

Wichtiger Entzündungsmediator in diesem Zusammenhang ist hier NF- κ -B, es kann durch verschiedene Stimuli, unter anderem entzündlichen Cytokine wie IL-1 oder in die Verletzung eindringende Makrophagen, aktiviert werden. NF- κ -B ist für die Transkription von pro-inflammatorischen Agenten verantwortlich, unter anderem auch NO und iNOS (induzierbare NO-Synthase), letzteres produziert wiederum NO, und COX-2. Beide, iNOS und COX-2, produzieren freie Radikale, die verstärkt zum Zelltod innerhalb einer RV führen. Das Cytokin IL-1, welches vor allem durch Makrophagen freigesetzt wird, aktiviert NF- κ -B und führt in weiterer Folge auch zum neuronalen Zelltod (Schwab et al., 1996; Xu et al., 2001).

CAPE (eng.: Caffeic Acid Phenethyl Ester, dt.: Kaffeesäurephenethylester), Pinocembrin und wasserlösliche Komponenten von Propolis wirken neuroprotektiv. Der Brasilianische Propolis, mit dem Wirkstoff Artepillin C, war fähig Axone zu regenerieren und das Wachstum neuer Neuronen zu induzieren. Aufgrund dessen wurde auch der Effekt von EECP (eng.: Ethanol Extract of Chinese Propolis, dt: Ethanolextrakt des Chinesischen Propolis), mit seinem Wirkstoff Pinocembrin und CAPE hinsichtlich des Neuronenwachstums untersucht (Farooqui et al. 2012, S.2). Für die folgenden Studien wurde ein Ethanolextrakt des Chinesischen Propolis (EECP), sowie dessen Einzelkomponente Kaffeesäurephenethylester (CAPE) auf die genannten Eigenschaften sowie deren potentielle Fähigkeit die Bewegungsfunktion nach einer induzierten Rückenmarksverletzung (SCI=Spinal Cord Injury) wiederherzustellen.

Effekt von EECP oder CAPE auf eine Besserung der Bewegungsfunktion nach einer RV

Hirakawa et al. untersuchten den regenerierenden Effekt von EECP und CAPE auf SCI-Ratten. Hierfür wurden Ratten intraperitoneal mit beiden Substanzen supplementiert und die Expression von mRNAs der pro-inflammatorischen Cytokine, sowie NO und iNOS nach Rückenmarksverletzungen und die Wiederherstellung der

Bewegungsfunktion untersucht. EECP und CAPE waren in der Lage die iNOS Genexpression zu unterdrücken, NO zu reduzieren und den Expressionslevel von Neutrophin-mRNA anzuheben. Darüber hinaus verbesserte EECP und CAPE die Bewegungsaktivität nach einer SCI und reduzierte die Größe der Verletzung (Hirakawa et al., 2009).

Die EECP und CAPE Aktivität wurde von Kasai et al. drei bis vier Wochen lang, auf deren Fähigkeit die Bewegungsfunktion nach einer SCI zu bessern, evaluiert. Hierfür wurde das Rückenmark von Ratten durchtrennt, was eine totale Lähmung hervorrief. Kurz danach konnten sich die mit Vehikel behandelten Ratten von der Verletzung relativ gut erholen, erreichten allerdings bald ein Plateau, ohne eine weitere Besserung zu erzielen. Nur die EECP (1 oder 5mg/kg) und CAPE (2.8 mg/kg) behandelten Ratten wiesen eine raschere und bessere Erholung und Wiederherstellung der Bewegungsfunktion auf (Kasai et al., 2011).

Effekt von EECP oder CAPE auf die Größe einer Verletzung

Um die anti-inflammatorische Aktivität von EECP und CAPE histologisch zu evaluieren wurden am Experimentaltag 14 (EECP-Gruppe) oder 28 (CAPE-Gruppe) die Größe der Rückenmarksverletzung bei Ratten gemessen, welche zuvor mit einem Vehikel, EECP (1mg/kg) oder CAPE (2.8mg/kg) behandelt wurden. Die EECP und CAPE behandelten Ratten wiesen eine signifikant kleinere Läsion im Gegensatz zur Vehikel-behandelten Gruppe auf. Dies ist auf eine Dämpfung von iNOS Genexpression zurückzuführen, welche einen geringeren sekundären Schaden nach einer SCI zur Folge hat (Hamada et al., 1996)

Effekt von EECP oder CAPE auf Entzündungsprozesse

EECP

Um den anti-inflammatorischen Effekt von EECP zu evaluieren, wurde hierfür der Expressionslevel von iNOS-mRNA bei Rückenmarks-verletzten Ratten, welche zuvor eine tägliche Administration eines Vehikels oder EECP (1mg/kg) erhielten, erhoben. Die Expression von iNOS-mRNA bei der Vehikelgruppe war bemerkenswert hoch und erreichte seinen Maximallevel einen Tag nach SCI, später sank der iNOS-mRNA Level stetig ab. Die EECP behandelte Gruppe wies an Tag 1 und Tag 3 einen

signifikant niedrigeren iNOS-mRNA Level im Vergleich zur Vehikel-Gruppe auf (Song et al., 2002; Conti et al., 2007)

CAPE

Natarajan et al. evaluierten den mRNA Expressionslevel des Cytokins IL-1 β und die inflammatorischen Mediatoren iNOS und COX-2. Die Expression von IL-1 β -mRNA erreichte ihr Maximum einen Tag nach SCI und sank später, unabhängig von CAPE, stetig zum Basalwert ab. Dennoch war der Expressionslevel viel niedriger nach CAPE Gabe, wobei hier die hohe Dosis (10 μ mol/kg) im Vergleich zum Vehikel nach 1, 3, 7 oder 14 Tagen nach SCI potenter war. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei der iNOS-mRNA Expression. Die hohe CAPE Dosis (10 μ mol/kg) inhibierte das durch die Verletzung verursachte Expressionshoch signifikant während der 2 Wochen nach der Verletzung. Genauso war auch die Verletzungs-induzierte COX-2 Expression an Tag 1, 3, oder 7 nach einer hohen CAPE Dosis signifikant niedriger als beim Vehikel. Die niedrige Dosis CAPE (2 μ mol/kg) war ineffektiv (Natarajan et al., 1996).

Nachdem Exzitotoxizität, Cytochrom C und freie Radikale eine wichtige Rolle bei den meisten neuronalen Verletzungen und Tod spielen, war es Du et al. wichtig die Wirkung von CAPE in diesem Zusammenhang zu testen. CAPE konnte konzentrationsabhängig Neuronen eindeutig vor Glutamat-induziertem Zelltod schützen. Glutamat-induzierter Neuronentod wird mit der Aktivierung von Caspase-3 und Phosphorylation von p38 MAP Kinase assoziiert, welches mittels CAPE blockiert werden konnte. Auch die hypoxisch ischämisch induzierte JNK (c-Jun N-terminale Kinase) Phosphorylisation kann durch CAPE inhibiert werden. Zusätzlich kann eine Vorbehandlung mit CAPE die Glutamat-induzierte Cytochrom C-Freisetzung aus beschädigten Mitochondrien blockieren. Nachdem die Glutamat Neurotoxizität eng mit einem erhöhten Level an intrazellulärem Calcium verbunden ist, konnte durch die Verwendung isolierter Mitochondrien gezeigt werden, dass CAPE die Ca-induzierte mitochondriale Schwellung und Cytochrom C Freisetzung aus den Mitochondrien blockiert. Interessanterweise fanden Du et al. durch die Verwendung eines anderen Neurotoxins MPP⁺ heraus, dass CAPE isolierte Mitochondrien auch direkt schützte. Darüber hinaus blockierte CAPE wie erwähnt NO und H₂O₂-induzierten Neuronentod. Auf Grundlage des breiten Wirkspektrums von CAPE hinsichtlich Neuroprotektion, könnte dieses Flavonoid in Zukunft als effektives neuroprotektives

Arzneimittel gegen eine Vielzahl von neurodegenerativen Erkrankungen eingesetzt werden (Du et al., 2012).

Kardioprotektive Wirkung von Propolis

Mitochondrien spielen eine bedeutende Rolle im Leben und Tod einer Zelle. So wird oxidativer Stress und mitochondriale Dysfunktion oft mit kardiovaskulären Erkrankungen und toxischen Prozessen in Verbindung gebracht. Diese sind unter anderem Zellschäden aufgrund einer Ischämie und andere Gewebstoxizitäten, welche in einer nekrotischen Zellzerstörung resultieren, wobei auch ein Sauerstoffmangel zu Apoptose führen kann. Tatsächlich kann eine Kardiotoxizität durch die reaktiven Metaboliten oder Isomere, welche in der Leberbiotransformation durch das Cytochrom P450 generiert werden, entstehen. Auch die mitochondriale Atmungskette produziert ROS (Sauerstoffradikale), welche oxidative Schäden, eine Abnahme an mitochondrialer ATP-Synthese, ein zelluläres Calciumungleichgewicht und dadurch eine erhöhte mitochondriale Permeabilität induziert, was wiederum eine Grundlage für eine darauffolgende Nekrose oder Apoptose schafft. Propolis zeigte in mehreren Studien eine kardioprotektive Eigenschaft, indem es die Lipidperoxidation senkte, die Glutathionkonzentration erhöhte und die mitochondrialen Funktionen wiederherstellte. Darüber hinaus fängt es und deaktiviert freie Radikale. Es wird vermutet, dass Propolis die Permeabilität der inneren mitochondrialen Übergangsporen (Mitochondrial Permeability Transition Pore, mPTP) blockiert und so die normale Funktion der Mitochondrienmembran wiederherstellt. Daher weist Propolis ein hohes Potential im Bereich der Gesundheitsprävention sowie bei Herz- und Vaskulärerkrankungen auf (Farooqui et al. 2012, S.37f).

Propolis-Kardioprotektion während einer Ischämie

Eine niedrige Sauerstoffverfügbarkeit in den Herzzellen, senkt die mitochondriale Respiration und damit die ATP-Synthese, welche zellulären Schäden und Zelltod beisteuern. Viele Studien ergaben einen direkten Einfluss der Freisetzung von Cytochrom C und einem erhöhten ROS Level auf die Porenöffnungszeit in Mitochondrien (Di Lisa et al., 2011).

Eine direkte Gabe von hohen Ferulenolkonzentrationen (Sesquiterpen) an Rattenlebermitochondrien ergab einen Kollaps des Membranpotentials und

nachfolgend eine Senkung der mitochondrialen Respiration mit einem Fall in den Respirationswerten ($p < 0.05$). Diese Membranpotentialstörung konnte durch Propolisextrakt mit einer Konzentration von 10 und 100 μMol verhindert werden. Propolis war in der Lage das Membranpotential wiederherzustellen und inhibierte somit die Poren und den apoptotischen Tod. Das verstärkt die Hypothese, dass die Membrankanalöffnung in Zusammenhang mit der Membrandepolarisation und somit mit der mitochondrialen Respiration steht (Lesnefsky et al., 2001).

Eine cytoprotektive Strategie myocardiale Schäden zu reduzieren, liegt im Anvisieren von mitochondrialen Kanälen, welche durch Stresssignale von Mitochondrien und Cytosol ausgehen, wie die Proteine der Familie Bcl-2 und VCAC1, welche proapoptische Proteine darstellen (Cesar et al., 2004; Pagliaro et al., 2011). Neben der bereits erwähnten Fähigkeit von Propolis das mitochondriale Membranpotential wiederherzustellen und die Zelle so vor Apoptose zu schützen, blockiert es auch die Permeabilität von inneren mitochondrialen Membrankanälen und demzufolge die Freisetzung von Zelltod-Mediatoren (Halestrap et al.; 2009).

Propolis-Kardioprotektion während eines toxischen Prozesses

Gille et al. haben klar bewiesen, dass ein weiterer Mechanismus des kardioprotektiven Effektes von Propolis während toxischer Prozesse, durch die Fähigkeit freie Radikale zu fangen und zu deaktivieren, erzielt werden kann, welche durch die mitochondriale Atmungskette der Herzzellen produziert werden (Gille et al., 2002). Propolis hat sogar eine höhere Radikalfängereigenschaft verglichen mit zwei Polyphenolen, Vitamin E und Quercetin bei einer Konzentration von 10^{-4} Mol (Ichikawa et al., 2002).

Therapeutisches Potential von Propolis bei der Prävention von Herzerkrankungen

Flavonoide induzieren durch das Fangen von freien Radikalen einen direkten positiven Inotropismus (Chopra et al., 1995). Sie reparieren auch die freien Radikale an der DNA, vor allem durch die Aktivierung der Detoxifikation durch die Anhebung des Glutathionlevels, und den Schutz von Zellmembranen (Lahouel et al., 2004; Young et al., 1977). Dies macht Propolis aufgrund seines hohen Flavonoidgehaltes zu einem bemerkenswerten zukünftigen pharmakologisch und ernährungstechnisch wichtigen Heilmittel.

Anti-cancerogene Wirkung von Propolis

Polyphenole wie CAPE, Artepillin C, Propolin G, Flavonoide und Terpene spielen eine wichtige Rolle in der Bekämpfung von Krebs aufgrund ihrer Fähigkeit Apoptose oder Nekrose zu induzieren, intrazelluläre Schlüssel-Signale zu blockieren, die Angiogenese zu inhibieren oder den Zellzyklus einzustellen. Der Vorteil des Roh-Propolis liegt darin, dass positive synergistische Effekte unter den verschiedenen Inhaltsstoffen entstehen können, während der Einsatz von isolierten aktiven Inhaltsstoffen und die Beseitigung von inaktiven Inhaltsstoffen eine Standardisierung der Bioaktivität ermöglicht. Zusätzlich könnte Propolis und seine polyphenolischen Verbindungen nicht nur Tumorzellen, sondern auch chemo-resistente Krebsarten inhibieren, was Propolis zu einer interessanten Ressource für die Komplementär- und Alternativmedizin machen (Farooqui et al. 2012, S.55f).

Propolis-Wirkung auf klinische Stufen von Krebs, dessen Faktoren und ROS

ROS (engl. Reactive Oxygen Species, dt.: Sauerstoffradikale) ist dafür bekannt, Krebs zu induzieren; gleichzeitig erhöht Krebs den Gehalt an ROS, was sich ebenfalls negativ auf gesunde Zellen auswirkt. Die erhöhte ROS-Produktion von Krebszellen ist auf eine Fehlfunktion in der mitochondrialen respiratorischen Kette der Zellen zurückzuführen. Die Fehlregulierung von ROS spielt eine Rolle in diversen pathologischen Zuständen, einschließlich Entzündungen wie Arteriosklerose, Angiogenese, Zellalterung und Krebs. Das Tripeptid Glutathion ist in diesem Zusammenhang der antioxidative Gegenspieler von ROS. Andererseits kann Quercetin, welches in natürlichen Produkten wie auch Propolis zu finden ist, den intrazellulären ROS-Level erhöhen und dadurch zur Apoptose führen (Josipovic und Orsolic, 2008). Neben Quercetin zeigte CAPE antiproliferative und radiosensitivierende Effekte auf Medulloblastomzellen, was vermutlich durch das Erschöpfen des Glutathionlevels, erhöhter ROS-Aktivität und NF- κ -B-Aktivität erreicht wird (Lee et al., 2008).

Die am meisten verbreitete Form von Krebs bei Frauen ist Brustkrebs. Es gibt viele Brustkrebszelllinien, wobei die ER⁺ und ER⁻ Zelllinien MCF-7 und MDA-MB-231 ausführlich in vitro untersucht wurden. Man nimmt an, dass die Bildung von ER⁺ Zellen durch das Binden von Estrogen am Estrogenrezeptor verursacht wird, welches

die Proliferation der Mamakarzinomzellen stimuliert. Es könnte aber auch ein Resultat des Estrogenmetabolismus an sich sein, weil der Estrogenkatabolismus genotoxischen Abfall produziert. Jung et. al fanden heraus, dass CAPE die Proliferation beider ER⁺ und ER⁻ Brustkrebszellen in vitro inhibieren kann (Jung et al., 2010).

Modulierung von Zellzyklus und regulierenden Schlüssel-Proteinen durch Propolis

Propolis und dessen isolierte bioaktive Verbindungen, inhibieren die Ausdifferenzierung von abnormalen Zellen und/oder beeinflussen das Expressionslevel oder die Funktion von regulatorischen Proteinen während eines Zellzyklus. So konnte zum Beispiel die Invasivität von C6-Gliomzellen, welche mit CAPE behandelt wurden, inhibiert werden, deren Morphologie hin zu einem astrozytischem Phenotyp geändert werden, während die Expression von glialen Markerproteinen, inklusiver glialer fibrillärer saurer Proteine und S-100 Proteine, gestiegen ist (Lin et al., 2010). Propolis wies auch einen inhibitorischen Effekt auf die Proliferation von humanen Prostatakrebszellen auf, welche durch die Regulation von Cyclin D1 und B1 und Cyclin-abhängiger Kinasen (CDKs) sowie durch p21-Expression vermittelt werden (Li et al., 2007).

Nemoroson, ein polycyclisches polyisoprenyliertes Benzophenon, welches aus Kubanischem Propolis isoliert wird, hat eine Estrogen-ähnliche Aktivität und verursacht eine signifikante in vitro Inhibition von MCF-7-Zellwachstum in der G1-Phase des Zellzyklus. Darüber hinaus löste der Kubanische Propolis auch wachstumsinhibitorische Effekte auf MCF-7-Zellen aus, aber nicht auf MDA-MB-231 und LNCaP (abgeleitet von einer androgen sensitiven, humanen Prostata-Adenokarzinom Zelllinie) -Zelllinien. Dies lässt den Entschluss zu, dass Nemoroson ein versprechendes Adjuvanz für die Administration gemeinsam mit ER⁻Antagonisten bei der Behandlung oder der Prävention von ER⁺ Brustkrebs ist (Popolo et al., 2009; Popolo et al., 2011).

Zusätzlich fanden Diaz-Carballo et al. heraus, dass Plukenetion A, auch isoliert vom Kubanischen Propolis, eine anti-tumorale Aktivität gegen viele wilde Typen und chemotherapie-resistente Zelllinien, wie der Ileumtumorzelllinie HCT8 und die SN38-resistente Version HCT8 SN38, zeigte. Plukenetion A verursachte durch DNA-Fragmentation und einem Abbau der Zelle während der S-Phase eine G0/G1-

Unterbrechung. Zusätzlich inhibierte es die enzymatische Aktivität der Topoisomerase, welche die DNA-Windung und -Entwindung reguliert, sowie die DNA-Polymerase, welche eine wichtige Rolle bei der DNA-Replikation spielt. Somit ist es gut möglich, dass Plukenetion A in Zukunft als Topoisomerase-Hemmer in der klinischen Praxis bei der Behandlung von KrebspatientInnen eingesetzt wird (Diaz-Carballo et al., 2008). Darüber hinaus könnte das Diterpen Manool, aus dem griechischen Propolis, die HAT-29 (humanes Colon-Adenokarzinom Zelllinie) während seiner G2/M-Phase des Zellzyklus unterbrechen (Pratsinis et al., 2010).

Propoliswirkung auf die Angiogenese und Apoptoseinduktion

Angiogenesefaktoren von Tumoren können prinzipiell blockiert werden. Dabei scheinen Inhibitoren wie Cinamminsäure-Derivate des Brasilianischen Propolis sehr potent zu sein. Angiogenese und Entzündungsprozesse sind miteinander verbunden und wirken additiv. Einige der im Rahmen der Entzündung sezernierten Mediatoren sind in der Lage, direkt oder indirekt die Angiogenese im entzündeten Gewebe zu induzieren. Andersherum kann die Überexpression proangiogener Faktoren, wie VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor, ein Signalmolekül der Vaskulogenese und Angiogenese) zu einer übersteigerten Entzündungsreaktion führen. Stimuli die bei beiden Prozessen vorkommen sind neben VEGF, TNFs (Tumor Necrosis Factors, Tumornekrosefaktor), TGFs (Transforming Growth Factors, ein Cytokin zur Differenzierung von Zellen und Geweben) (Farooqui et al. 2012, S.66).

Krebszellen können während ihres Wachstums unter Nährstoff- und Sauerstoffnot geraten. Unter diesen Umständen spielt HIF-1 (Hypoxie-induzierter Faktor) eine wichtige Rolle. Unter hypoxischen Bedingungen induziert HIF-1 die Ausschüttung von Enzymen der anaeroben Glykolyse für die ATP-Synthese und ermöglicht somit den Glucose-Uptake. Die Präsenz von HIF-1 korreliert direkt mit der Aggressivität des Tumors (Berg et al., 2002). Des weiteren fanden Hattori et al. heraus, dass die Zimtsäure-Derivate Baccharin und Drupanin, isoliert aus Brasilianischem Propolis, nicht nur die Expression von HIF-1, Glucosetransporter-1, Hexokinase-2 und VEGF-

A inhibieren können, sondern auch signifikante anti-carcinogene Effekte im HET-CAM-Assay⁹ aufweisen (Hattori et al., 2011).

Zusätzlich zeigte der grüne Brasilianische Propolis angiostatische Effekte durch seine Suppression von VEGF Signalwegen (Izuta et al., 2009), während Kunimasa et al. von einer Suppression der Tumor-induzierten Angiogenese durch eine Inhibition der Tunnelformation und die Induktion der Apoptose des Ethanolextraktes von grünem Brasilianischem Propolis berichteten (Kunimasa et al., 2011). Letzteres kann über die Aktivierung der Poly ADP-Ribose Polymerase (PARP) aktiviert werden. Die Aktivierung von PARP durch die Kaspase-3 kann die Translokation des Apoptose Induzierenden Faktors (AIF) von den Mitochondrien in den Nukleus regulieren, wo AIF eine Chromatinkondensation und DNA-Fragmentation induziert (Antonsson, 2004).

Interessanterweise geht mit einer Angiogenese auch eine co-existente Inflammation einher, welche gemeinsam zu pathologischen Entwicklungen führen können. Die Hauptstimuli für beide Prozesse sind VEGF, TNFs und TGFs. De Moura et al. berichten, dass der wässrige Auszug aus grünem Propolis die inflammatorische Angiogenese bei Mäusen mit implantierten sterilen Polyether-Polyurethan Schwämmen inhibieren konnte. Die Makrophagen-Rekrutierung und -Aktivierung sank bei den Mäusen mit Implantaten welche mit dem Propolisextrakt behandelt wurden, was auch zu einem niedrigen Produktionslevel des inflammatorischen lysosomalen Enzyms N-acetyl-D-Glucosaminidase (NAG) führte. Die Cytokinproduktion konnte bei Propolis behandelten Implantat-Mäusen so moduliert werden, dass die VEGF- und TNF- sowie TGF1-Levels nach einer bestimmten Anzahl an Behandlungstagen gesenkt oder eingedämmt werden konnten. Demzufolge spricht man Propolis eine regulatorische Rolle hinsichtlich der Cytokin-Ausschüttung von inflammatorischen Zellen nach einer Gewebsverletzung zu (De Moura et al., 2011).

⁹ Der HET-CAM (Hen's Egg Test Chorio-Allantoic-Membrane) -Assay ist eine Alternative zu Tierversuchen. Ursprünglich wurde es für die Austestung von hautreizenden Substanzen entwickelt, bildet der Assay aufgrund der Beschaffenheit der CAM ein ideales Testsystem für Zelltransplantationsversuche oder Tissue Engineering Ansätze. Auf der Membran können beispielsweise Tumorzellen (aber auch jede andere Art von Körpern) aufgebracht und deren Verhalten beobachtet werden. Da die Blutgefäße der CAM sichtbar sind, können Zellen und andere Stoffe auch in diese injiziert werden. Nach Beendigung des Experimentes können die CAM und die Leber der Embryonen mit wenig Aufwand präpariert werden und nach Fixierung und Färbung mikroskopisch im Schnitt untersucht werden (cellculture.meduniwien.ac.at, 25.05.2016).

Apoptose kann durch eine Markierung mittels 4',6-Diamino-2-Phenylindol (DAPI) beobachtet werden. Zellen, die eine Chromatinkondensation zeigen und/oder eine Zellkernfragmentation, werden so als apoptotische Zellen detektiert. Diese Methode haben sich Kunimasa et al. zu Nutze gemacht und stellten fest, dass der Ethanolextrakt des Brasilianischen Propolis eine Apoptose in Tunnel-bildenden (Angiogenese) Endothelialzellen induzieren kann (Kunimasa et al., 2011).

Propolin G Extrakt des Taiwanesischen Propolis war fähig effizient Apoptose über einen mitochondrial- und Caspase-abhängigen Signalweg zu induzieren (Huang et al., 2007).

CAPE aus Propolis erwies sich in vitro gegenüber Tumorzellen als cytotoxisch, allerdings nicht gegenüber normalen Zellen (Lee et al., 2003); während Manool, ein Diterpen aus griechischem Propolis, ebenfalls einer der aktivsten Verbindungen in Vitro gegen eine HT-29 Zelllinie war, ohne dabei normale intakte Zellen negativ zu beeinflussen (Pratsinis et al., 2010).

In diesem Zusammenhang ist auch die p21-Protein-(Cdc42/Rac)-Aktivierte-Kinase-1 (PAK-1), eines der Serin/Threonin-Kinasen, welches für die Signaltransduktion und für verschiedene Teile der Zellregulation verantwortlich ist, wichtig. Es reguliert die Zellmotilität und Morphologie und kann viele Proteine phosphorylieren, inklusive Zellzyklus-abhängigem Cyclin D1 und VEGF. Eine Fehlregulierung von PAK-1 ist ein Schlüsselsignal für die Ausbildung von Tumoren. Demzufolge könnte eine Entwicklung eines anti-PAK-1 Agenten eine mögliche Annäherung an die Behandlung mancher Krebsarten sein. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass CAPE und Artepillin C aus Propolis, PAK-1 selektiv blockieren und Nebenwirkungen senken könnten (Messerli et al., 2009).

Schlüsselverbindungen mit antitumoraler Bioaktivität

Dennoch ist es möglich, dass Propolis genauso wie Cytostatika, gesunde Zellen angreifen, was Nebenwirkungen verursacht und demzufolge ein optimiertes drug-delivery System benötigt um Tumorzellen gezielt zu behandeln. Bioaktive chemische Verbindungen in Propolis sind vor allem aromatische Säuren, phenolische

Verbindungen (CAPE, aromatische Ester und phenolische Säuren) und Flavonoide (Flavone, Flavonone, Flavonole, Flavanole, Isoflavonoide, Anthocyanidine etc.). Es gibt eine Fülle an Flavonoiden in den verschiedenen Propolisarten, alle zeigen eine Einzigartigkeit jeder einzelnen Sorte aus den verschiedenen Orten der Welt. Das ist wie oben bereits erwähnt darauf zurückzuführen, dass die Zusammensetzung von Propolis von der lokalen Flora, den pflanzlichen Ressourcen (was je nach Bienenart variiert) und der Jahreszeit konkret abhängt (Farooqui et al. 2012, S.73). Verschiedene Arten von Propolis beinhalten auch verschiedene phenolische Verbindungen. So enthält beispielsweise grüner Propolis $31.5 \pm 2.6\%$ Polyphenole mit der Hauptkomponente Artepillin C, Pinocembrin und Kämpferol; während roter Propolis ein ähnliches Verhältnis an Polyphenolen aufweist ($30.6 \pm 2.9\%$) aber über unterschiedliche Hauptkomponenten, wie 3-Hydroxy-8,9-Dimethoxypterocarpan, Medicarpin und Daidzein, verfügt. Brauner Propolis beinhaltet eine leicht höhere Polyphenolkonzentration ($34.4 \pm 1.7\%$) mit wiederum anderen Hauptkomponenten wie Pinocarbin, CAPE, Quercetin und Galangin (Daleprane et al., 2011).

Kaffeesäurephenylester (CAPE)

CAPE wurde als eines der wichtigsten biologisch aktiven Verbindungen in Propolis identifiziert und stellt ein chemopräventives und antitumorales Agens dar mit einer bedeutenden Rolle gegen Brustkrebs und chemo-resistenten Krebsarten, wie Tumorstammzellen (Omene et al., 2012). CAPE scheint die Aktivierung von NF- κ -B, welches die Expression von vielen Genen, die in Entzündungsprozesse und Tumorbildung involviert sind, zu inhibieren (Watabe et al., 2004). CAPE zeigte auch im Hinblick auf die Behandlung von oralem Krebs ein chemotherapeutisches Potential (Lee et al., 2000). Es induziert Apoptose in transformierten Rattenfibroblastenzellen in dem es dessen Redoxverhältnis ändert (Su et al., 1995).

CAPE löste bei einem hepatozellulärem Karzinom einen antimetastatischen Effekt durch die Inhibierung der Matrix Metalloproteinase-2 und -9 Expression aus, was vermutlich durch das Abzielen auf NF- κ -B zustande kam (Lee et al., 2008). Dies wird durch die Studie von Daleprane et al. unterstützt, wo berichtet wird, dass alle Polyphenol-Extrakte aus grünem, rotem und braunem Propolis bei Mäusen mit initialer atherosklerotischer Läsion, eine Up-Regulation der Expression der Metalloproteinaseinhibitor-1 (TIMP-1)-Gene und eine Down-Regulation der vaskulären

Zelladhäsionsproteine (VCAM), des Makrophagen-Chemoattraktorprotein-1(MCP-1), FGF, PDGF, VEGF, dem Thrombozyten-Endothelzellen-Adhäsionsmolekül (PECAM) und der Matrix-Metalloproteinase-9(MMP-9)-Gene induzieren können (Daleprane et al., 2011).

Cardol

Auch Cardol, eine phenolische Verbindung, ist ein wichtiges Agens in Propolis. Kubo et al. berichten über einen cytotoxischen Effekt von Cardol auf murine Melanomzellen in vitro. Cardol wirkte in dosis-abhängiger Weise, mit einem IC50-Wert von 24µMol (7.68µg/ml), wobei eine Dosis von 40µMol bereits letal war. Zusätzlich wurde die zelluläre Melaninproduktion und die totale Melaninkonzentration dosisabhängig unterdrückt, wobei eine generell höhere Dosis (20-40µMol) notwendig war, um diesen Effekt freizusetzen (Kubo et al., 2011).

Propolis und seine Fähigkeit die orale Gesundheit zu verbessern

In der Zahnmedizin wurde Propolis in den verschiedensten Gebieten eingesetzt um es auf dessen Wirkungspotential zu testen. So wurde es gegen Krebs im Mund- und Rachenraum, wiederkehrenden Geschwüren, Pilzinfektionen, in der Zahnbehandlung als Kariostatikum, zur Desensibilisierung und als Zahnfüllungen, als Füllmaterial nach Wurzelbehandlungen oder in der Nachbehandlung von oralen chirurgischen Eingriffen, bei der Behandlung von Mundschleimhautentzündungen von Zahnprothese-TrägerInnen, Zahnfleischentzündungen, Parodontitis und zur Kontrolle von Knochenabbau eingesetzt (Farooqui et al. 2012, S.103).

Propolis und seine Wirkung auf oralen Krebs

Klinisch gesehen, geht einem Plattenepithelkarzinom eine bösartige Läsion voraus. Die Behandlung dieser Läsionen kann variieren und steht in enger Verbindung mit Stadium und Ursprung des Tumors. Ribeiro et al. haben beobachtet, dass der regelmäßige Konsum von Propolis Supplementen einen präventiven Effekt gegen bösartige Tumoren hat (Ribeiro et al., 2003). Die antitumorale Wirkung ist wie bereits erwähnt auf Flavonoide und phenolische Inhaltsstoffe zurückzuführen, wobei hier vor allem CAPE und Artepillin C (3,5-Diprenyl-4-Hydroxymärsäure) die potentesten antitumoralen Vertreter sind (Orsolic, 2010). Die beiden Verbindungen inhibieren Proteine, die DNA und RNA Synthese in Tumorzellen, induzieren bei Tumorzellen

Apoptose, inhibieren oxidative Prozesse, die für die Generierung von Tumoren essentiell sind, unterdrücken die oxidative Zerstörung von Granulozyten und aktivieren Makrophagen, die wiederum in der Lage sind die Funktion von B-, T- und NK-Zellen zu regulieren (Cavalcante et al., 2011).

Die Wirkung von Propolis auf wiederkehrende aphtöse Stomatitis

Wiederkehrende aphtöse Stomatitis ist weit verbreitet, schmerzhaft und betrifft ca.20% der Weltbevölkerung. Momentan ist die Ätiologie dieses Zustandes nicht bekannt, was die Therapie der wiederkehrenden aphtösen Stomatitis erschwert und lediglich eine symptomatische Behandlung zulässt. Die Ziele der Therapie liegen im Schmerzmanagement und in der Unterdrückung von inflammatorischen Prozessen sowie die Verringerung der Auftrittswahrscheinlichkeit bzw. der Vermeidung neuer Aphten (Altenburg et al., 2008).

Die Verwendung von Propolis wurde schon traditionell im Nahen Osten zur Behandlung von Mundulcera verwendet. Samet et al. beobachteten, dass PatientInnen, welche täglich eine 500mg Propolis Dosis verabreicht bekommen haben, eine statistisch signifikante Minderung in der Auftrittshäufigkeit einer wiederkehrenden Stomatitis aufwiesen. Dies ist auf die antibakterielle, antifungale und antivirale Aktivität von Propolis zurückzuführen (Samet et al., 2007).

PatientInnen mit Zahnprothesen tendieren häufig zu einer Stomatitis. Fehlende regelmäßige Säuberung der Prothese und ein permanentes Tragen auch nachts, macht die PatientInnen anfällig auf *Candida albicans* und somit auf eine Entzündung der Mundschleimhaut. *C.albicans* gilt als der Hauptverursacher dieser Art von Stomatitis. Chronische atrophische erythematöse Candidiasis (CEC) ist die häufigste Form der oralen Candidiosen und betrifft mehr als 65% der ZahnprotesenträgerInnen. Trotz der großen Zahl an antifungalen Präparaten, schlägt die Therapie nicht immer an. Santos et al. evaluierten die klinischen Effekte einer Brasilianischen Propolis Gelforumlierung an Stomatitis PatientInnen. Dabei erwies sich das Propolisgel, angewendet an vier Tagen innerhalb einer Woche, äußerst wirksam. Es war in der Lage die PatientInnen vollkommen von erythematösen Läsionen zu befreien (Santos et al., 2008).

Ota et al. evaluierten die antifungale Aktivität von Propolis an verschiedenen *Candida* Spezies und zeigten eine klare antifungale Aktivität mit der folgenden Anordnung an Sensitivität: *C. albicans* > *C. tropicalis* > *C. krusei* > *C. guilliermondii*. Wobei PatientInnen mit einer Vollprothese darauf achten sollten, dass sie bei der Verwendung von hydroalkoholischen Propolis-Mundwässern, das Material der Prothese nicht beschädigen (Ota et al., 2001).

Wirkung von Propolis auf Pilzinfektionen

Wenn das Gleichgewicht der oralen Flora gestört ist, können sich Hefe-ähnliche Pilze leicht auf der Schleimhaut ansiedeln. Candidale Läsionen können überall im Mund- und Rachenraum, der Zunge, den Wangen auftreten. Martins et al. untersuchten die Anfälligkeit von *Candida albicans* Stämme, aus HIV-positiven PatientInnen mit oraler Candida-Infektion, mit einem 20%-igen ethanolischen Propolisextrakt und verglichen dies mit der inhibitorischen Wirkung eines standardisierten antifungalen Mittels wie Nystatin, Clotrimazole, Econazole, Fluconazole. Der Propolisextrakt inhibierte alle getesteten *C.albicans*-Stämme und war ähnlich effektiv wie das Nystatin (Martins et al., 2002). Auch Santos et al. konnten dieselbe antifungale Wirkung von Propolisextrakt und Nystatin beobachten, was Propolis als alternatives Mittel in der Behandlung der oralen Candida-Infektionen möglich macht (Santos et al., 2005).

Propolis als Kariostatikum und zur Kariesbehandlung

Es gibt viele Mikroorganismen die an kariösen Zähnen haften, dazu zählt eine limitierte kariogene Gruppe, welche aus *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* und einigen *Actinomyces*-Arten bestehen. Allerdings ist *S.mutans* vor allem in der Anfangsphase von Karies am präsentesten. Propolis zeigt eine große antibakterielle Aktivität gegen *S.mutans* und viele Studien berichten von einem potentiellen Einsatz von Propolis bei der Kontrolle von Karies. Propolis reduziert die absolute *S.mutans* Zahl und stört dessen Adhäsion und Glucosyltransferase Aktivität, welche als Hauptgrund für kariogene Prozesse erachtet wird (Duailibe et al., 2007).

Propolis wird in Brasilien auch zur Versiegelung von kariösen Zähnen, um eine bakterielle Penetration zu verhindern, verwendet. Flavonoide und Kaffeesäure in Propolis besitzen antimikrobielle und anti-inflammatorische Wirkungen. Sie sind in

der Lage bakterielle Zellwände zu durchbrechen und dadurch die bakterielle Vermehrung zu stoppen (Koo et al., 2000). Außerdem reduziert es die inflammatorische Antwort durch Inhibierung des Liopoxxygenasewegs der Arachidonsäure, unterdrückt die Immunantwort und Makrophagen initiiertes Stickstoffmonoxid und Cytokinproduktion (Khayyal et al., 1993). Darüber hinaus stimulieren Arginin, Vitamin C, Provitamin A, Vitamin B-Komplex, Spurenelemente wie Kupfer, Eisen und Zink das Enzymsystem, den Zellmetabolismus, die Zirkulation und die Kollagenbildung, die zu einer Formierung neuen stabilen Gewebes beisteuern und so zur schnelleren Heilung behilflich sind (Parolia et al., 2010).

Propolis und dentine Hypersensitivität

Eine dentine Hypersensitivität äußert sich durch starke, stechende Schmerzen aufgrund der Freilegung des Dentins, als Reaktion auf typische äußere thermische, Druck-assoziierte, chemische Stimuli. Propolis wurde in der Behandlung von dentiner Hypersensitivität getestet und war wirksam. Mahmoud et al. leiteten zum ersten Mal eine Studie zur Effektivität von Propolis auf dentine Hypersensitivität in vivo und beobachteten dass nach vier wöchiger Anwendung von Propolis, der Großteil der ProbandInnen von ihren Schmerzen befreit werden konnten (Mahmoud et al., 1999). In einer anderen in vitro Studie konnte mit Hilfe eines Rasterelektronenmikroskops beobachtet werden, dass eine 120 sekündige Propolis-Politur mit Wattepellets auf humanem Dentin, die Dentinkanäle verschließt und so dentale Hypersensitivität reduziert (Almas et al., 2001).

Propolis bei Wurzelbehandlungen

Bei der Wurzelbehandlung steht die Säuberung der Wurzelkanäle und die Verhinderung einer Rekontamination im Vordergrund. Trotz des Einsatzes antimikrobieller Substanzen, überleben dennoch Mikroorganismen wie *E.faecalis*. Deswegen wurde die antimikrobielle Wirkung von Propolis als Intrakanalspülung getestet, was eine gleichwertige antimikrobielle Aktivität zu Natriumhypochlorit ergab (Al-Qathami et al., 2003).

Kandaswamy et al. untersuchten die antimikrobielle Aktivität von 2% Chlorhexidingel, Propolis, Nonisaft, 2% Povidon-Iodsalbe und Calciumhydroxid an

Enterococcus faecalis infizierten Wurzelkanälen zu unterschiedlichen Tiefen (200 µm und 400 µm) und fanden, dass Propolis sehr effektiv war (Kandaswamy et al., 2010). Kayaoglu et al. verglichen die antibakterielle Aktivität von Propolis mit konventionellen zahnmedizinischen Desinfektionsmitteln (Chlorhexidin und Calciumhydroxid) gegen *Enterococcus faecalis* in infizierten Dentinkanälen und stellten fest, dass Propolis genauso effizient wie Calciumhydroxid ist. Die antimikrobielle Wirkung steht im Zusammenhang mit der großen Konzentration an Flavonoiden in Propolis (Kayaoglu et al., 2011). Basierend auf diesen Untersuchungen, kann davon ausgegangen werden, dass Propolis als versprechende Alternative zu herkömmlichen antiseptischen Mitteln in der Wurzelkanalbehandlung verwendet werden könnte.

Propolis in der Wundheilung

Magro Filho und Carvalho et al. nahmen eine histologische Untersuchung durch, in der sie die Effekte von topischen Propolis Applikationen in Zahnfächern und auf Hautwunden testeten. Eine hydroalkoholische Propolislösung beschleunigte die epitheliale Reparatur nach einer Zahnextraktion, hatte aber keinen Einfluss auf die Wundheilung (Magro et al., 1990).

Magro-Filho und Carvalho analysierten zytologische und klinische Effekte von Propolis-Mundwässern hinsichtlich ihrer Fähigkeit den Heilungsprozess chirurgischer Wunden nach einer Sulkoplastie zu fördern. Das Mundwasser half durch Epithelisation und einer leichten anästhetischen Wirkung und seines antiinflammatorischen Effekts intrabukkale Wunden zu reparieren (Magro-Filho et al., 1994).

Der Effekt von Propolis-Mundwässern auf Gingivitis und Parodontose

Ziel von Mundwässern ist es, Zahnplaquebildung zu minimieren und den Verlauf einer entzündlichen Gingivitis positiv zu beeinflussen. Ozan et al. verglichen die Zytotoxizität gegen humane gingivale Fibroblasten und den antibakteriellen Effekt von vier verschiedenen konzentrierten Propolis-Mundwässern (1.5%, 2.5%, 5%, 10%) mit einem 0,2% Chlorhexidin-Mundwasser gegen orale Mikroorganismen. *Streptococcus*-Arten waren bereits auf niedrige Propolis-Konzentrationen anfällig, wohingegen *Staphylococcus*-Arten und *E.coli* resistenter waren. An keinem einzigen Zeitpunkt konnten zytotoxische Reaktionen bei einem der drei Propolis-Mundwässer

(1.5%, 2.5%, 5%) erfasst werden, alle drei Konzentrationen verursachten keinerlei Zellschäden. Das 10% Propolis-Mundwasser führte zu Zonenverfärbungen verschiedener Ausmaße rund um das Probematerial und einer milden Zytotoxizität mit verschiedenen Zelllysen, genauso wie das Chlorhexidin-Mundwasser. Die Propolis-Mundwässer waren in Summe nicht so effektiv wie 0.2% Chlorhexidin, andererseits zeigten diese eine geringere Zytotoxizität an humanen gingivalen Fibroblasten als Chlorhexidin (Ozan et al., 2007).

Koo et al. evaluierten den Effekt des Mundwassers mit Propolis nach einer dreitägigen Plaqueakkumulation und schlussfolgerten, dass das Propolis-Mundwasser bei der Reduktion von supragingivalem Plaque half und die Ausbildung von unlöslichen Polysacchariden inhibierte (Koo et al., 2002).

Pereira et al. evaluierten die klinische Effektivität eines alkoholfreien 5%-igen grünen Brasilianischen Propolis Wassers auf die Kontrolle von Plaque und Gingivitis für drei Monate und beobachteten signifikante Reduktionen in supragingivalem Plaque und Gingivitis als zusätzliches Hilfsmittel zu den üblichen oralen Hygienemaßnahmen. Auch diese antibakteriellen und anti-inflammatorischen Effekte des Propolis sind auf dessen reichliches Flavonoid-, Artepelin C- Vorkommen und phenolische Säuren zurückzuführen. Grundsätzlich wird die Verwendung von 5% Mundwässern empfohlen, da es bei höheren Konzentrationen zu Niederschlägen in der Flasche und Verfärbungen der Zähne kommen kann und dies die Compliance von PatientInnen mindert (Pereira et al., 2011).

Propolis und Parodontose

Toker et al. analysierten die morphometrischen und histopathologischen Veränderungen, die mit experimenteller Parodontitis in Ratten assoziiert werden, als Antwort auf eine systematische Administration von Propolis. Sie beobachteten eine signifikante Reduktion des Parodontitis-assoziierten Knochenschwunds (Toker et al., 2008). Propolis inhibiert sowohl die Osteoklastenbildung und die späten Reifungsstufen von Vorläuferosteoklasten (Pileggi et al., 2009). Daher wäre Propolis ein interessantes Hilfsmittel um parodontalen Knochenschwund und die daraus resultierenden schweren Zahnschäden vorzubeugen, zukünftig von großer Bedeutung.

Propolis und Keratitis

Keratitis ist eine Entzündung der Cornea, der Hornhaut des Auges. Die bakterielle Keratitis stellt eine besonders große Herausforderung dar, weil sich diese schnell entwickelt. Einige Bakterien wie Staphylococcen, Streptococcen und Pseudomonaden sind für eine bakterielle Keratitis verantwortlich. Vor allem *Staphylococcus aureus* gilt als eines der pathogensten Keime in diesem Zusammenhang. In einer Studie von Duran et al. wurden weiße Neuseeländer Hasen anästhesiert und mit einem *S.aureus* Stamm (ATCC 25923) inokuliert. Die antibakterielle Aktivität gegen *S.aureus* von Propolis wurde mit der von Ciprofloxacin verglichen. Die Hasen wurden in 5 Gruppen zu je 4 Hasen unterteilt. Gruppe 1 war die Kontrollgruppe, Gruppe 2 erhielt eine Phosphatpuffer-Lösung, Gruppe 3 wurde mit einem ethanolischen Propolisextrakt behandelt, Gruppe 4 bekam 0.3% Ciprofloxacin-Tropfen verabreicht und Gruppe 5 erhielt sowohl Propolisextrakt als auch 0.3% Ciprofloxacin-Tropfen. Die Erhebung der MIC und eine histologische Evaluation wurden durchgeführt, wobei die neutrophile Leukozytenzahl ermittelt wurde. Die Augen welche mit beiden Substanzen, Propolis und Ciprofloxacin, behandelt wurden, wiesen eine signifikant niedrigere Bakteriendichte auf ($p=0.0001$). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen die mit Ciprofloxacin oder Propolis behandelt wurden ($p=0.194$). Nach der Inokulation wurde die Hornhauttrübung ermittelt. Die Hornhauttrübung war statistisch niedriger bei Augen welche mit Propolis und Ciprofloxacin gemeinsam behandelt wurden, als bei Augen wo die Prüfsubstanz separat verabreicht wurde.

Obwohl die von *S.aureus* verursachte Keratitis mit Antibiotika behandelt werden kann, reicht diese nicht aus um korneale Destruktion zu verhindern, die durch die inflammatorische Immunantwort verursacht wird. So sind Makrophagen, Leukozyten und Polymorphonukläre Zellen (PMN) bei kornealen Entzündungsprozessen während einer mikrobiellen Invasion einer *S.aureus* Keratitis involviert. Eine große Anzahl dieser Zellen, besonders die der PMN ($p<0.05$), wurde im Gewebe der unbehandelten Gruppe gefunden. Auch die Gewebsdicke nahm aufgrund von Ödemeinlagerung zu und die Kollagenschichten waren ungleichmäßig. Der korneale Keratin-Level war in der Propolis-behandelten Gruppe sehr niedrig, die Anzahl der PMN war höher als in der Ciprofloxacin plus Propolis und Kontroll-Gruppe ($p<0.05$). Dennoch war die Anzahl an PMN niedriger als in der Ciprofloxacin-Gruppe. Zelluläre Zerstörung und Infiltration durch inflammatorische Zellen sanken signifikant bei den Gruppen,

welche mit Propolis und Propolis plus Ciprofloxacin behandelt wurden. Die beste Behandlung konnte durch die Administration von Ciprofloxacin plus Propolis erzielt werden (Duran et al., 2006).

Rolle von Propolis bei der Wundheilung und Schmerzlinderung

Chronisch nicht-heilende Wunden stellen weltweit ein großes Problem dar, weil das Gewebe oft mit resistenten Bakterien besiedelt ist, was den Wundheilungsprozess verzögert. Chronische Wunden bieten aufgrund ihrer Gewebsbeschaffenheit (Kollagen- und Fibronektinzerstörung) ideale Bedingungen für das Anheften von Bakterien und einer Biofilmproduktion. Bisher wurden topische Antibiotika und Antiseptika verwendet, die allerdings keinerlei Einfluss auf die Wundheilung haben. Dies erhöht die Gefahr auf bakterielle Resistenzen. Daher ist man auf der Suche nach einem Wirkstoff, der antibakterielle Eigenschaften aufweist, gleichzeitig die Wundheilung durch die Stimulation von Immun- und Hautzellen fördert und billig ist. Der Wundheilungsprozess ist komplex und besteht aus mehreren Phasen, wie der Homöostase und Entzündung, der Proliferation und der Narbenbildung. Immunzellen sind während der Heilungsphasen am stärksten vertreten, vor allem inflammatorische Zellen (Makrophagen und Neutrophile), die ein breites Spektrum an Wachstumsfaktoren und Zytokine ausschütten. In den späteren Heilungsphasen spielen Keratinozyten, endotheliale Zellen und Fibroblasten eine wichtige Rolle im Abschluss des Heilungsprozesses (Farooqui et al. 2012, S.145f).

Laut einer Studie von McLennan et al., die die Epithelisation, Wundmorphologie und zelluläre Infiltration von wunden diabetischen Nagetieren untersuchten, konnte ein beschleunigter Wundheilungsprozess mit Hilfe von Propolis festgestellt werden, während die Kontrollgruppe eine Verzögerung in der Reepithelisation aufwies. Die Anzahl an proliferativen Zellen im wunden Gewebe von diabetischen Nagetieren konnte nach 12 Tagen mit Hilfe von Propolis normalisiert werden. Die Neutrophilen-Anzahl bei den Tieren wurde komplett normalisiert. Es wird angenommen, dass die anti-oxidative bzw. anti-inflammatorische Aktivität von Propolis dafür verantwortlich ist (McLennan et al., 2008).

In einer anderen Studie steigerte grüner Brasilianischer Propolis (5%) die Anzahl an Leukozyten, Makrophagen und Fibroblasten nach 72h in einer histologischen

Evaluation von Hautwunden bei Ratten, was auf Gewebsreperaturmechanismen rückschließen lässt (Staak et al., 2011).

Propolisalbe konnte auch den Heilungsprozess positiv beeinflussen, indem es die Keratinozyten-Proliferation und Ausbreitung stimulierte (Sehn et al., 2009).

In einer Studie nach Bernardo et al. wurden 10 PatientInnen mit chronischen Wunden, wie ischämische Ulzera und venöse Ulzera, mit 30% wässriger Propolislösung behandelt. In der ersten Behandlungswoche konnte eine Gewebsgranulation beobachtet werden. Darüber hinaus verbesserte sich der Wundgeruch und eine niedrigere Schmerzsensitivität wurde beobachtet. Die Anzahl an Wundpathogenen, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella* spp. und *Citrobacter* spp., sank innerhalb von 60 Tagen der Behandlung (Bernardo et al., 1990).

In einer anderen Studie erhielten 22 PatientInnen mit chronischen Wunden (venöse Ulzera, Druckulzera und diabetische Ulzera) eine Propolislösung. Propolis entfernte nekrotisches Gewebe und 74.1% aller Ulzera konnten im Zeitraum von 20 Wochen geheilt werden. Zusätzlich berichteten alle PatientInnen von einer Schmerzlinderung nach der Propolisbehandlung. Propolis war also in der Lage den Heilungs- und Regenerierungsprozess zu beschleunigen und schützte vor mikrobieller Kolonisation (Santos et al., 2007).

In einer kontrollierten klinischen Studie, wurden die heilenden Eigenschaften von Brasilianischem Propolis mit Silbersulfadiazin bei der Behandlung von oberflächigen zweitgradigen Verbrennungen verglichen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der mikrobiellen Kolonisation zwischen den Wunden, welche mit Propolis oder Silbersulfadiazin behandelt wurden. Trotzdem zeigten Wunden, die mit Propolis behandelt wurden, eine geringere Entzündung und eine schnellere Vernarbung (Gregory et al., 2002).

Die antiinflammatorischen Mechanismen sind wie bereits oben erwähnt auf bestimmte Inhaltsstoffe zurückzuführen: CAPE, Kaffeesäure, Quercetin, Naringenin, Salicylsäure, Apigenin, Ferulasäure (Mirzoeva et al., 1996; Krol et al., 1996). Diese Verbindungen unterdrücken die Produktion von inflammatorischen Mediatoren, die von Makrophagen ausgesendet werden.

Vor allem CAPE ist in diesem Zusammenhang sehr effektiv, wie bereits erwähnt inhibiert es die Synthese der Arachidonsäure und unterdrückt die enzymatische Aktivität von COX-1 und -2 (Borelli et al., 2002). Auch die Kaffeesäure und Derivate von CAPE inhibieren die Zytokin- und Chemokinproduktion welches inflammatorische Prozesse mildert (Fitzpatrick et al., 2001; Ansorge et al., 2003). Die Mechanismen stehen im Zusammenhang mit dem NF- κ -B Signalweg (Natarajan et al., 1996; Wang et al., 2010).

Synergistische Effekte von Propolis-Verbindungen

Die Zusammensetzung von Propolis ist komplex und variabel und besteht zudem aus mindestens 200 Inhaltsstoffen. Auch wenn viele Studien isolierte Inhaltsstoffe mit hervorragenden antiproliferativen Aktivitäten untersuchten, müssen auch synergistische Effekte unter den Einzelverbindungen berücksichtigt und in Betracht gezogen werden. So haben zum Beispiel Szliszka et al. berichtet, dass Apigenin, Kaempferid, Galangin und CAPE in Kombination mit einem Apoptose induzierenden Liganden (TRAIL) in vitro den stärksten cytotoxischen Effekt auf die hormon-sensitive LNCaP-Zelllinie, mit einer Zellmortalität von 53.51 ± 0.68 – $66.06 \pm 0.62\%$, hatte. Was die chemische Struktur von Apigenin, Kaempferid und Galangin betrifft, so teilen sie dieselbe Basisstruktur: sie haben drei Hydroxylgruppen (Position 5, 7 und 3 oder 4') allerdings unterscheiden sie sich darin, auf welcher Seite die funktionellen Gruppen (-H, -OH oder -OCH₃) gebunden sind (Szliszka et al., 2011).

Mögliche unerwünschte Wirkungen

Es wird angenommen, dass Ester der Kaffeesäure (Phenylethylkaffeat und Methylbutenylkaffeat) in Propolis für Allergien verantwortlich sind. Auch andere Verbindungen wie freie aromatische Säuren, Isoferulate und Flavonoide könnten eine Rolle spielen (Fernandez et al., 2004). Propolisallergien sind in der Literatur gut dokumentiert und die Auftrittswahrscheinlichkeit variiert zwischen 1.2% bis zu 6.55% (Walgrave et al., 2005). Die Allergien äußern sich in Rötungen der Haut, Hautausschlägen, Bläschen und Quaddeln, Schwellungen, Juckreiz, Ekzemen, Wunde Stellen im Mund und Psoriasis (Pasolinie et al., 2004; Brailo et al., 2006). PatientInnen die generell allergisch auf Honigprodukte reagieren, an Asthma leiden und schwangere Frauen sollten bei der Verwendung von Propolisprodukten besonders vorsichtig sein. Kontaktallergien sind vor allem unter Imkern sehr stark verbreitet. In

Ländern mit Pappeln spielen vor allem Kaffeate (Phenylethylkaffeate, Benzylkaffeate, 2-Methyl-2-butenylkaffeate, Geranylcaffeate), das Flavonoid Tectochrysin, Ferulasäure, Coumarinsäure und Zimtsäuremethylester in Propolis eine wichtige Rolle. 3.6% aller Imker leiden an einer Kontaktdermatitis, darüber hinaus entwickeln sich Allergien oft ca. 9.5 Jahre nach der Imkertätigkeit und Imker sind generell empfänglicher für andere Allergieformen und systemische Reaktionen. 40% aller Propolis-Sensitiven, waren auch auf Perubalsam, 27% auf Kolophonium, 11% auf Duftstoffe und 7% auf Bienenwachs sensitiv. Die einzige Form der „Behandlung“ liegt in der Vermeidung von Propolis (Farooqui et al. 2012, 186f).

7. Scammonium



Abb.7: Scammonium

Name und andere Bezeichnungen

Resina scammoniae bzw. Skammoniumharz (Ammon 2014, S.441).

Stammpflanzen

Scammonium wird aus *Convolvulus scammonia* gewonnen, einer Pflanzenart aus der Gattung *Convolvulus* (Winden), in der Familie der *Convolvulaceae* (Windengewächse). *Convolvulus scammonia* wird auch Orientalische Purgierwinde genannt, „Purgierwinde“ wegen ihrer abführenden Wirkung und „orientalisch“ zwecks Unterscheidung von der mexikanischen Purgierwinde Jalape, weil hier Verwechslungsgefahr besteht (Pereira 1848, S.339ff; Ammon 2014, S.441).

Beschreibung

Convolvulus scammonia ist eine ausdauernde Pflanze mit grünen, krautigen Stängeln, die bis zu 75cm lang werden können und kriechen oder sich winden. Die Laubblätter sind kahl, gestielt, dreieckig oder lanzettlich, ganzrandig oder pfeilförmig geformt. Die Blütenstandsstiele befinden sich in den Achseln und sind meist deutlich länger als die Trägerblätter und tragen meistens mehr als drei Blüten. Seine Kelchblätter sind ausgerandet und zugespitzt und die Krone ist etwa 25-45mm lang und hellgelb gefärbt (www.henriettes-herb.com, 03.06.2016).

Herkunft und Anbau

Convolvulus scammonia ist im östlichen Mittelmeergebiet bis Kaukasus und Kleinasien heimisch (Ammon 2014, S.441).

Beschreibung der Harzgewinnung

Die Gewinnung von Scammonium erfolgt durch ein Ausziehen der Wurzel mit Ethanol. Nach der Ethanol-Entfernung bleiben raue bis dunkelbraune, spröde Stücke zurück (Ammon 2014, S.441).

Inhaltsstoffe

Scammonium enthält Glykoside der Jalapinolsäure und deren Methylester, freie Jalapinolsäure, Jalapin und Valeriansäure (Ammon 2014, S.441).

Anwendungen

Früher wurde Scammonium volkstümlich als Laxans verwendet, heute ist es obsolet (Ammon 2014, S.441).

Antimikrobielle und sonstige Wirkungen

Schulmedizinische Anwendungen oder Studien zu Scammonium sind keine bekannt.

Mögliche unerwünschte Wirkungen

Details zu unerwünschten Wirkungen sind keine bekannt, aufgrund dessen volkstümlichen Verwendung als Laxans könnte vermutlich ein Missbrauch oder Diarrhoe durch eine Überdosierung entstehen.

8. Schellack



Abb.8: Schellack

Name und andere Bezeichnungen

Schellack, Tafellack, Plattlack oder *Lacca in tabulis* (www.spektrum.de, 24.07.16).

Stammpflanzen/Ursprung

Schellack ist eine Substanz, die von Lackschildläusen, *Kerria lacca*, aus der Familie der *Lacciferidae* gewonnen wird (www.spektrum.de, 24.07.16).

Beschreibung

Es gibt außerordentlich viele Schellacksorten, die sich nach Farbe, Form und Wachsgehalt erheblich voneinander unterscheiden, vom dunkelroten "Rubinschellack" bis zum gelben "Lemonschellack". Für Vergolderzwecke mag letzteres Vorteile bringen, aber maltechnisch ist es noch viel zu farbstoffreich. Ausgesuchte "hellblonde" Sorten aus Indien werden meistens erst in Europa oder anderen Ländern einem chemischen Bleichprozess unterzogen und dann wieder sorgfältig nachgewaschen. Der Schellack gehört eigentlich nicht zu den üblichen Weichharzen und ist auch nicht in Terpentinöl oder Testbenzin löslich, sondern nur in Alkohol. (www.kremer-pigmente.de, 24.07.16).

Herkunft und Anbau

Die Gewinnung von Schellack findet hauptsächlich in Süd- und Südostasien, vor allem in Indien und Thailand, statt. Schellack ist weder ein rein pflanzliches noch ein rein tierisches Produkt, es ist das Produkt von Schildläusen, die auf jungen, saftreichen Trieben verschiedener Pflanzenarten gezüchtet werden. In der Hindussprache heißt „lakh“ so viel wie hunderttausend, womit zum Ausdruck kommt, dass Unmengen von Schildläusen zur Bereitung von Lack nötig sind. Um ein Kilogramm Schellack zu ernten, benötigt man rund 300.000 Lackschildläuse. Auf Bäumen wie Pappelfeigen lebende Lackschildläuse ernähren sich von den Pflanzensäften dieser Bäume. Dafür stechen sie den Baum an, nehmen seinen Saft auf und scheiden eine harzige Substanz des selbigen aus. Mit der ausgeschiedenen Substanz umhüllen sie ihre jungen Körper in einer Harzblase und bohren sich später aus dieser ins Freie. Diese Harzhülle oder Harzausscheidung wird geerntet und ist das Ausgangsprodukt für die Schellackgewinnung (Beneke, 2014; Farag 2010, S.8).

Beschreibung der Harzgewinnung

Die mit Harz umkrusteten Baumzweige werden abgeschnitten, gesammelt und das Harz vom Holz getrennt was den Rohstoff Stocklack liefert. Eine Waschung des Stocklacks mit Wasser, befreit diesen von wasserlöslichen Substanzen, wie der Laccainsäure, und liefert das Schellackgranulat, welches ja nach Insektenstamm und Pflanze blass-gelb bis tief-rot gefärbt sein kann (Beneke, 2014; Farag 2010, S.9). Schellack kann gebleicht werden, indem das Schellackgranulat in wässriger Alkalilösung gelöst wird, anschließend mit Natriumhypochlorit behandelt und dann mit Schwefelsäure gefällt wird, gewaschen und der Sonne ausgesetzt wird. Für pharmazeutische Anwendungen wird vor allem das entwachste Schellack, welches durch eine Lösemittelextraktion gewonnen wird, verwendet. Dafür wird zuerst das Schellackgranulat in Ethanol gelöst und Verschmutzungen und Schellack-Wachs durch Filtration entfernt. Anschließend wird die Schellack-Lösung mit Hilfe von Aktivkohle im Rahmen einer zweiten Filtration entfärbt und das Lösemittel entfernt. Man erhält eine heiße geschmolzene Schellackmasse, die zu Schellackflocken abkühlt (Farag 2010, S.9fff).

Inhaltsstoffe

Schellack ist ein Naturprodukt mit einem komplexen Mix aus Estern und Polyestern der Polyhydroxysäuren. Die Hauptinhaltsstoffe in Schellack sind die Aleuritinsäure und die Shellolsäure. Je nach Shellaktyp nimmt die Aleuritinsäure und Homologe der Shellolsäure um die 70% der Gesamtinhaltsstoffe ein. Andere vorkommende Verbindungen sind die Butolinsäure, die Jalarinsäure, von der Shelloinsäure abgeleitete Sesquiterpene und einige Ester. Die genaue Zusammensetzung von Schellack wurde noch nicht zur Gänze erforscht. Das liegt an der starken Variabilität der Zusammensetzung an Inhaltsstoffen, aufgrund der unterschiedlichen Ursprünge sowie Gewinnungs- und Aufreinigungsprozesse (Farag 2010, S.12f).

Anwendungen

Schellack ist physiologisch gut verträglich und deswegen als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen. Es wird aufgrund dieser Eigenschaften als Überzugsmittel für Lebensmittel wie Süßwaren und Zitrusfrüchte eingesetzt. In der Süßwarenindustrie findet Schellack, neben seiner Verwendung in der Farbindustrie, seine Hauptanwendung. Für pharmazeutische Zwecke wird es überwiegend durch das Aufreinigungsverfahren der Lösemittelextraktion gewonnen, was eine hohe Qualität an Schellack, mit gleichbleibender Qualität bietet. Je nach Schellacksorten und –chargen, lassen sich Schellack-überzogene Arzneiformen hinsichtlich ihrer physikochemischen Eigenschaften sowie der Wirkstofffreisetzung steuern. Kritisch dabei ist das Alter des Schellacküberzuges. Je älter der Überzug, desto anfälliger ist dieser auf Temperaturschwankungen und weist eine Ausbildung von Rissen auf und führt somit zu einem Verlust der Filmintegrität. Aus diesem Grund ist der Einsatz von Schellacküberzügen in der Pharmaindustrie in den letzten Jahren zurückgegangen, wird aber dennoch stark bei Over-the-Counter-Produkten und Nahrungsergänzungsmitteln eingesetzt (Farag 2010, S.8f). Sonst findet Schellack Verwendung im Bereich der Kunststoffherstellung, wie bei der Herstellung von Schallplatten, die auch heute noch umgangssprachlich als Schellackplatten bekannt sind. Schellack wird auch als Siegelack von Briefkuverts und Dokumenten, als Firnis, als Politur, als Lenkerbandversiegelung, als Kitt oder als Leim-Ersatz in der Hutfabrikation, in der Möbelpflege und Restaurierung, als Lackzusatzstoff im Musikinstrumentenbau, als Klebemittel in Zigaretten oder als Zusatzstoff von Zeichentusche für KünstlerInnen verwendet (Glaser 2008, S.7).

Antimikrobielle und sonstige Wirkungen

Bis auf die Verwendung von Schellack als Hilfsmittel in der pharmazeutischen Technologie, wird Schellack nicht als Wirkstoff eingesetzt, weil es keinerlei antimikrobielle oder sonstige Wirkungen aufweist.

Mögliche unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen sind keine bekannt. Schellack ist wie bereits erwähnt nicht giftig und physiologisch gut verträglich.

IV. Neue Aspekte ausgewählter Harze und Balsame

1. Neue Aspekte von Benzoe



Abb.9: Sumatra Benzoe

Namen und andere Bezeichnungen

Benzoe bzw Benzoin wird auch Gum Benjamin, Styrax (Langenheim 2003, S.350), Benzoeharz, *Resina Benzoe*, *Asa dulcis*, *Asa odorata* oder wohlriechender Asant genannt (Burger et al. 1998, S.192).

Stammpflanzen

Benzoe ist das Harz von verschiedenen *Styrax* Arten aus der Familie der *Styraceae*. Man unterscheidet Sumatra Benzoe der Stammpflanzen *Styrax paralleloneurus* und *Styrax sumatranus*; und Siam Benzoe, welches von *Styrax benzoides* und *Styrax tonkinensis* gewonnen wird; sowie andere Benzoe Arten aus den Pflanzen *Styrax ridleyanus*, *Styrax subpaniculatus* und *Styrax serrulatus* (Burger et al. 1998, S.192; Langenheim 2003, S.350-355).

Anwendungen

Sumatra Benzoe wurde im asiatischen Raum volkstümlich gerne wegen seiner antiseptischen, anti-parasitären, stimulierenden, expektorierenden und diuretischen Wirkung verwendet. Außerdem wurde es als Karminativum, und zur Inhalation bei Bronchitis und bei Laryngitis eingesetzt. Heute wird daraus vor allem die Hauptkomponente des Sumatra Benzoe, die Benzoinensäure, gewonnen, die als Konservierungsmittel in der Lebensmittelindustrie, in Getränken und pharmazeutischen Formulierungen eingesetzt wird. Medizinisch wird die Benzoinensäure vorwiegend als antifungales Agens verwendet. In Form einer Benzoe Tinktur wird Benzoe heute noch als Expektorans zur inneren Anwendung, oder wegen seiner desinfizierenden Wirkungen äußerlich in Pinselungen und Waschungen eingesetzt (Langenheim 2003, S.351f; Wagner 1993, S.98).

Siam Benzoe weist weniger Benzoinensäure als Sumatra Benzoe, dafür einen höheren Gehalt an Zimtsäure auf. Siam Benzoe, mit dessen Hauptkomponente Zimtsäure, wurde deswegen weniger in der volkstümlichen Medizin eingesetzt, jedoch in der Gewürz- und Duftindustrie, bei der Zubereitung von Räucherungen, alkoholischen Getränken, in der Lebensmittel- und Getränkeindustrie, als Fixativ in Düften von Kosmetika, Parfums, Körperlotionen und anderen kosmetischen Artikeln (Langenheim 2003, S.352ff).

Antimikrobielle und sonstige erwünschte Wirkungen

Die weltweite Resistenzentwicklung von Pathogenen fordert immer wieder nach neuen wirksamen Gegenstrategien. Vor allem die Fähigkeit von Bakterien Biofilme zu entwickeln und so ausdauernde Infektionen zu verantworten, oder gar chronische Wunden zu befallen und deren Heilung so gut wie unmöglich zu machen, stellt ein weltweites Problem dar. Du et al. untersuchten das anti-Biofilm und antikarzinogene Potenzial von synthetisch hergestellten Silber-Nanopartikeln (AgNPs), die aus einem wässrigen Benzoe-Extrakt hergestellt wurden. Die AgNPs zeigten eine vielversprechende antimikrobielle Aktivität gegen eine Vielzahl an gram-negative, gram-positive sowie fungale Pathogene (*Candida tropicalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* Kulturen) und besaßen eine hohe Radikalfänger-Aktivität ($104.5 \pm 7.21\%$ bei 1mg/ml). Die AgNPs hatten auch einen hemmenden Einfluss auf die Ausbildung bakterieller Biofilme, so waren die

AgNPs besonders aktiv gegen den *Escherichia coli* Biofilm. Gleichzeitig waren die Nanopartikel aus Benzoe kompatibel mit humanen Keratinozyten HaCaT Zellen, diese wurden nicht beschädigt, was sie für den potentiellen Einsatz bei der Behandlung von chronischen Wunden interessant macht. Außerdem zeigten die aus Benzoe-Extrakt gewonnenen AgNPs eine starke Zytotoxizität gegen humane Gebärmutterhalskrebszellen und humanen Lungenkrebszellen. Bei gesunden Maus-Makrophagen wiesen die AgNPs allerdings keine Zytotoxizität auf (Du et al., 2016).

2. Neue Aspekte von Dammar



Abb.10: Dammar

Namen und andere Bezeichnungen

Lateinische Bezeichnungen für Dammar sind *Dammara*, *Resina Dammar* oder *Gummi Dammar*. Im Deutschen wird es auch als Felsendammar, Steindammar, Katzenaugenharz, ostindisches Dammar, Salharz oder weißes Dammarharz bezeichnet (Blaschek et al. 1998, S.546)

Stammpflanzen

Dammar wird aus den Gattungen *Hopea*, *Shorea* und *Balanocarpus* aus der Familie der *Dipterocarpaceae* gewonnen (Burger et al. 1998, S.1262).

Stammpflanzen laut Blaschek et al.: *Shorea wiesneri* (Stapf et Schiffner, DAN IX, HISP IX), *Shorea tumbuggaia* (Roxb.), *Shorea bracteolata* (unbekannt), *Shorea crassifolia* (unbekannt), *Shorea koordersii* (unbekannt), *Shorea robusta* (Gaertn.); *Hopea micrantha* (Hook.), *Hopea griffithii*, *Hopea intermedia*, , *Hopea globosa*, *Hopea mengarawan*(Miq.), *Hopea dryobalanoides*, *Hopea myrtifolia*, *Hopea splendida* (de Vriese) (Blaschek et al. 1998, S. 546).

Stammpflanzen laut Langenheim: *Shorea assamica* (Dyer subsp.) (syn.: *Shorea koodersii* (Brandis)), *Shorea retinodes* (Slooten), *Shorea bracteolata* (Dyer), *Shorea javanica* (Koord. & Valet.), *Shorea hypochra* (Hance), *Shorea curtisii* (Dyer ex King), *Shorea*

lamellata (Foxw.), *Shorea maxima* (King), *Shorea guiso* (Blume), *Shorea multiflora* (Burck), *Shorea obtusa* (Wall.), *Shorea ovalis* (Korth.; Blume), *Shorea siamensis* (Miq.), *Shorea robusta* (Gaertn.); *Hopea dryobalanoides* (Miq.), *Hopea odorata* (Roxb.), *Hopea intermedia* (King), *Hopea sangal* (Korth.) (Langenheim 2003, S. 377f, 379, 574, 578) .

Anwendungen

Dammar hat eine adstringierende, karminative und andere Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt. Es wird vor allem in Indien bei der Behandlung von Wunden, Ulcera, Neuralgien, Verbrennungen, Frakturen, Fieber, Diarrhoe, Dysenterie, Splenomegalie, Übergewicht und Brennen der Augen eingesetzt. In der indischen Unani Medizin wird das Harz zur Behandlung von Menorrhagie, einer krankhaft vergrößerten Milz und zur Milderung von Augenirritationen eingesetzt. In der Ayurveda Medizin wird es mit Honig und Zucker angereichert um Dysenterie und Hämorrhoiden zu behandeln. Außerdem wird es auch bei Gonorrhö und bei schwacher Verdauung verabreicht. Die Siddha Mediziner (Mediziner des drittgrößten indigenen Medizinsystems Indiens) verwenden es gerne bei Ulcera, Wunden und menopausalen Nebenwirkungen (Soni et al., 2013).

Antimikrobielle und sonstige erwünschte Wirkungen

Ein 70%iger ethanolischer Auszug aus getrocknetem Dammar-Pulver der Pflanze *Shorea robusta* wurde von Wani et al. auf dessen analgetische Wirkung an Wistarratten getestet. Der Extrakt (30, 100 und 300 mg/kg) führte zu einem signifikanten zentralen und peripheren analgetischen Effekt, was durch eine erhöhte Reaktionszeit im „Hot Plate“-Test und im „Tail-Flick-Test“¹⁰ bestätigt werden konnte (Wani et al., 2012).

Außerdem förderten die Ethanolextrakte des Dammars von *Shorea robusta* (10 und 30% w/w), welche lokal auf Schnittwunden aufgetragen wurden, in der gesamten Studie eine dosisabhängige Wundheilung und erhöhten die Hydroxyprolin-Konzentration und die Straffheit des wunden Gewebes in Ratten. Dammar zeigte hier eine klare fördernde Wirkung auf die Wundheilung (Wani et al., 2012).

¹⁰ Der Tail-Flick-Test oder „Schwanzbewegungstest“ dient dazu, Schmerzreaktionen auf Hitze zu quantifizieren. Dabei wird der Schwanz des Versuchstieres bis zur Schmerzschelle erwärmt. Gemessen wird dabei die Zeit, bis das Tier seinen Schwanz bewegt (pharmrev.aspetjournals.org, 04.09.2016).

Der 70% ethanolische Extrakt vom Dammar der *Shorea robusta* wurde auf seine antipyretische Wirkung mittels eines durch Pilzinfektion hervorgerufenen Fiebers hin untersucht. Wani et al. unterteilten die Testratten in fünf Gruppen zu je 5 Ratten. Gruppe 1 wurde mit einem Vehikel (Tween-80) behandelt und diente als Kontrollgruppe. Die Gruppen 2 bis 4 bekamen drei verschiedene Dosierungen des Dammar-Extraktes (30, 100 und 300 mg/kg, oral). Gruppe 5 wurde mit dem üblichen Arzneimittel Etoricoxib (10 mg/kg) behandelt. Der Dammarextrakt war bereits nach 1h (sowie nach 3h und 5h) bei den Gruppen 2 bis 4, also zu allen Konzentrationen, antipyretisch wirksam. Im Vergleich zu Etoricoxib waren die Dammar-Extrakt Konzentrationen von 100 und 300 mg/kg nach 1h und 3h nur etwas schwächer wirksam, nach 5h waren beide Konzentrationen allerdings stärker antipyretisch aktiv als Etoricoxib. Die Ergebnisse unterstützen somit die bisherige traditionelle therapeutische Verwendung in der Volksmedizin als Antipyretikum (Wani et al., 2012).

Das gastroprotektive Potential des Dammars der *Shorea robusta* (in Wasser gelöst) wurde von Muthu et al. zu zwei verschiedenen Dosierungen (150 und 300 mg/kg) bei Ethanol und Pylorusligation induzierten Ulcera in Ratten getestet. Eine Vorbehandlung mit Dammar führte zu einer 62.69%igen Inhibition der gastrisch mucosalen Störung beim Ethanol-induzierten Model und 64.55%ige Inhibition beim Pylorusligation induzierten Model, was im Vergleich zum Arzneimittel Omeprazol ein ähnliches Ergebnis erzielte. Der protektive Effekt wurde mittels einer Erhebung der Normalisierung von antioxidativen Markern (Superoxid Dismutase, Katalase, Glutathionperoxidase, Glutathion-S-Transferase und Lipidperoxidase) im Ethanol-induzierten Model evaluiert. In Pylorus legierten Ratten, zeigte Dammar eine signifikante Senkung ($P < 0.001$) an Magensaftvolumen (65.44%), an freie Säuren (33.06%), an totale Säuren (26.98%), an Pepsin (44.39%) und an Proteinen (23.82%) mit einer darauffolgenden Steigerung an Kohlenhydraten (22.67%) und an Mucin (41.46%) im Magensaft. Außerdem stieg der pH des Magensaftes von 1.23 auf 4.54. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen also ganz klar, dass Dammar von *Shorea robusta* über eine signifikante gastroprotektive Aktivität verfügt, was die bisherige volkstümliche Verwendung verständlich macht (Muthu et al., 2013).

In einer anderen Studie nach Murthy et al. wurde ein wässriger Extrakt, sowie ein Methanol-, Ethanol-, Petroleum- und Benzenextrakt des Dammars von *Shorea robusta* auf dessen antibakteriellen Eigenschaften, im Vergleich zu Positivkontrollen mit gängigen Antibiotika und einem Antimykotikum (Ampicillin für *Bacillus spp.*, *Staphylococcus spp.*; Tetracyclin für *Escherichia coli*, Gentamycin für *Proteus vulgaris* und *Pseudomonas spp.*; Clotrimazole für Pilzorganismen) und im Vergleich zu Blindproben mit Ethanol und Wasser, hin getestet. Alle Extrakte inhibierten das Wachstum der getesteten Mikroorganismen. Der wässrige Extrakt inhibierte vor allem *Bacillus coagulans*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus* und hatte eine moderate inhibitorische Wirkung auf *Salmonella typhi* und *Bacillus subtilis*; war allerdings wenig aktiv gegen *Proteus vulgaris* und *Pseudomonas fluorescens*. Auch der Ethanolextrakt zeigte eine signifikante antibakterielle Aktivität, und zwar gegen *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* und *Escherichia coli*, sowie eine moderate Inhibition auf *Candida albicans* und *Bacillus coagulans*. Den Ergebnissen zufolge war der Methanolextrakt sogar antibakteriell wirksamer als der wässrige- und Ethanolextrakt. Die Petroleumether und Benzen Extrakte wiesen nur eine geringe inhibitorische Aktivität auf, verglichen mit den anderen Extrakten. Der Petroleumextrakt zeigte eine Aktivität gegen *Escherichia coli*, *Aspergillus flavus* und *Candida albicans*, während der Benzenextrakt gegen *Bacillus cereus*, *Bacillus licheniformis* und *Aspergillus flavus* funktionierte. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Dammar aus *Shorea robusta* eine starke und breit wirksame antimikrobielle Aktivität gegen eine Vielzahl an pathogenen Keimen aufweist (Murthy et al., 2011).

3. Neue Aspekte von Elemi



Abb.11: Manila-Elemi

Namen und andere Bezeichnungen

Resina Elemi, Manila Elemi, Elemiharz (Burger et al. 1998, S.1178).

Stammpflanzen

Elemi ist ein Harz, das aus den Gattungen *Canarium*, *Dacryodes*, *Protium* oder *Buresera*, der Familie *Burseraceae* gewonnen wird. Aus der Familie der *Clusiaceae* wird auch aus den Gattungen *Calophyllum* und *Symphonia* und aus der Familie der *Rutaceae*, und der Gattung *Amyris* das Harz gewonnen (Langenheim 2003, S.356).

„Old World Elemis“ nach Langenheim:

Canarium indicum L. (syn.: *Canarium commune* L.), *Canarium luzonicum* (Blume; A. Gray), *Canarium oleosum* (Lam.; Engl.), *Canarium littorale* (Blume), *Canarium pilosum* (A.W. Benn.), *Canarium schweinfurtii* (Engl.), *Canarium patentinervium* (Miq.), (Langenheim 2003, S. 356f, 571).

Dacryodes costata (A.W. Benn.; H.J. Lam), *Dacryodes incurvata* (Engl.; Lam), *Dacryodes laxa* (A.W. Benn.; H.J. Lam), *Dacryodes excelsa* (Vahl.) (syn.: *Dacryodes hexandra* (Griseb.)), *Dacryodes normandii* (Aubrev. & Pellegr.), *Dacryodes rugose*

(Blume; H.J. Lam), *Dacryodes rostrate* (Blume; H.J. Lam) (Langenheim 2003, S. 356f, 572).

„New World Elemis“ nach Langenheim:

Symphonia globulifera L.f., *Calophyllum brasiliense* (Camb.), *Protium icicariba* (DC.; March.), *Protium heptaphyllum* (Aubl.; March.), *Amyris plumieri* DC., *Amyris elemifera* L., *Amyris balsamifera* L. (Langenheim 2003, S. 357, 361, 569, 571, 578f).

Anwendungen

Elemi wird in der Holz- und Möbelindustrie als Firnis verwendet. Oft wird der Balsam auch als Brennmittel zur Beleuchtung von Innenräumen oder als Insektizid eingesetzt. Urvölker Brasiliens verwenden es in ihrer traditionellen Medizin topisch als Kosmetikum, zur Wundheilung in Form von Bandagen, bei gebrochenen Rippen, zum Erhalt gesunder Zähne oder als Antiseptikum (Rüdiger et al., 2007).

Antimikrobielle und sonstige erwünschte Wirkungen

Triterpen-reiche pflanzliche Ressourcen sind für ihre Fähigkeit bekannt, den Glukose- und Lipidmetabolismus zu regulieren, und einen positiven Effekt auf metabolische Fehlfunktionen zu haben. Carvalho et al. untersuchten die anti-adipösen Eigenschaften des Elemi-Harzes der *Protium heptaphyllum* und den möglichen Wirkmechanismus in Mäusen, welche 15 Wochen lang einer hohen Fettdiät ausgesetzt wurden. Mäuse die mit Elemi behandelt wurden, zeigten eine Senkung in ihrem Körpergewicht, der Netto-Energieaufnahme, der abdominalen Fettakkumulation, der Plasmaglukose, der Amylase, der Lipase, der Triglyceride, und des totalen Cholesterols, im Vergleich einer Kontrollgruppe, welche nicht mit Elemi gefüttert wurde. Zusätzlich erhöhte sich bei der mit Elemi behandelten Gruppe der Ghrelin-Spiegel im Plasma, allerdings sank der Insulin-, Leptin-, und Resistinspiegel. Außerdem, senkte Elemi eine induzierte Erhöhung an proinflammatorischen Mediatoren wie TNF- α , IL-6 und MCP-1 signifikant. Eine in vitro Untersuchung ergab, dass Elemi bei Konzentrationen von bis zu 50 $\mu\text{g/ml}$ eine Lipidakkumulation in 3T3-L1 Adipozyten bei Mäusen signifikant inhibiert. Damit könnte Elemi aufgrund seiner modulatorischen Eigenschaften auf eine Vielzahl von Hormon- und Enzyausschüttungen, die in Verbindung mit dem Fett- und Kohlenhydratmetabolismus stehen, regulierend eingreifen und durch die Fähigkeit der

adipös-assoziierten Inflammation entgegen zu wirken, zukünftig als anti-adipöses Hilfsmittel in Frage kommen (Carvalho et al., 2015).

Elemi der Stammpflanze *Protium paniculatum* wird in Südamerika traditionell in Form eines Tonikums und als Stimulans bei der Behandlung von Ulcera und Inflammationen verwendet. De Almeida et al. isolierten und untersuchten in vitro die anti-inflammatorische Aktivität von Triterpenverbindungen aus dem Harz der *Protium paniculatum* an murinen Makrophagen. Die pentazyklischen Triterpe α,β -Amyrin, acetyliertes α,β -Amyrin und α,β -Amyron haben murine J774 Makrophagen (IC_{50} (Inhibitorische Konzentration) $> 20 \mu\text{g/ml}$) in keiner Weise beschädigt, eine Ausnahme stellt eine Mischung der pentazyklischen Triterpe Brein/Maniladiol dar, welche eine moderate Zytotoxizität aufwies. Außerdem konnten die Verbindungen bei einer Dosis von $10 \mu\text{g/ml}$ mehr als 80% der NO-Produktion inhibieren, wobei allerdings nur α,β -Amyrin fähig war die Produktion von TNF(Tumornekrosefaktor)- α ($52.03 \pm 2.4\%$) zu inhibieren. Alle Verbindungen inhibierten die Produktion von IL-6 und induzierten die Ausschüttung von IL(Interleukin)-10 in murinen J774 Makrophagen, die zuvor mit Lipopolysacchariden stimuliert wurden. Zusätzlich inhibierte α,β -Amyron die Expression von COX(Cyclooxygenase)-2 und auch die Entstehung von Pfoten- oder Ohrenödem in Ratten und Mäusen, mit einem schnellen oder sofortigen Wirkungseintritt. α,β -Amyron könnte daher in Zukunft bei der Behandlung von Entzündungen einen wichtige therapeutische Rolle spielen (De Almeida et al., 2015).

Alemeida Santos et al. untersuchten ebenfalls isolierte Triterpene aus Elemi, diesmal aus der Stammpflanze *Protium aptaphyllum*. α,β -Amyrin wurden auf deren Einfluss auf Blutzuckerwerte und auf das Lipidprofil in normalen und (Streptozotocin (STZ)-induzierten) diabetischen Mäusen, sowie in Mäusen welche einer hohen Fett-Diät (HFD) ausgesetzt wurden hin untersucht. Mäuse, die mit α,β -Amyrin (10, 30 und 100 mg/kg, peroral) oder mit Glienclamid (10 mg/kg, peroral) behandelt wurden, wiesen eine signifikante Senkung der durch STZ-induzierten Blutzucker-Erhöhung auf, sowie eine Senkung des totalen Cholesterols und der Serum-Triglyceride. Anders als Glibenclamid, welches eine signifikante Reduktion des Blutzuckers, des totalen Cholesterols und der Triglyceride in normoglykämischen Mäusen zeigte, konnte das α,β -Amyrin den normalen Blutzuckerspiegel nicht weiter senken. Dies war erst ab

einer Dosis von 100 mg/kg möglich. α,β -Amyrin konnte auch den erhöhten Plasmaglukosespiegel während eines oralen Glukosetoleranztests signifikant senken. Darüber hinaus wurde der Plasmainsulinspiegel erhoben und eine histologische Untersuchung des Pankreas erhoben. Die Analyse des Pankreas ergab einen positiven Effekt des α,β -Amyrin in Bezug auf die Erhaltung der β -Zellen. Mäuse, die oral mit α,β -Amyrin (10, 30 und 100 mg/kg) oder Fenofibrate (200 mg/kg) behandelt wurden, wiesen trotz fettreicher Diät, gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe, einen signifikant niedrigeren Anstieg an Cholesterinwerten und Triglyceriden auf. Der hypocholesterolämische Effekt von α,β -Amyrin entfaltete sich ab einer Dosis von 100 mg/kg mit einer bedeutenden Senkung an VLDL und LDL Cholesterol und eine Erhöhung von HDL Cholesterol. Außerdem konnte der atherogenische Index¹¹ mithilfe von α,β -Amyrin stark gesenkt werden. α,β -Amyrin zeigte anhand dieser Ergebnisse potentielle antihyperglykämische und hypolipidämische Effekte und könnte folglich zukünftig im Rahmen der Arzneimittelentwicklung ein wichtiger Wirkstoff in der Behandlung von Diabetes und Atherosklerose darstellen (Almeida Santos et al., 2012).

In der Volksmedizin wird das Harz der *Protium heptaphyllum* bei der Behandlung von Entzündungen und zur Beschleunigung der Wundheilung eingesetzt. In der Suche nach neuen potentiellen anti-inflammatorischen Wirkstoffen mit zusätzlich gastroprotektiven Eigenschaften, haben Oliveira et al. die Effekte des Elemi im Rahmen von experimentellen Modellen eines gastrischen Ulcer und einer Entzündung untersucht. In Mäusen die mit Elemi (200 und 400 mg/kg) behandelt wurden, konnten die (durch Ethanol oder angesäuertem Ethanol (HCl/Ethanol)) induzierten gastrischen Schäden gemildert werden, und zwar auf einer ähnlichen Art und Weise wie N-acetyl-L-cystein (NAC). Allerdings, anders als NAC, konnte das Harz den durch Ethanol hervorgerufene Verarmung an Sulfhydryl nicht wiederherstellen, was darauf hindeutet, dass hier ein anderer gastroprotektiver Mechanismus vorliegt. Bei Pylorus-legierten Ratten konnte Elemi die totale Acidität signifikant senken ohne dabei viel am gastrisch sekretorischen Volumen zu ändern. In Ratten mit einem Carrageenan-

¹¹ Atherogener Index: Die Konzentration der Triglyceride und des HDL-Cholesterins repräsentieren die Balance zwischen den atherogenen und den protektiven Lipoprotein. Der Logarithmus aus dem Quotienten aus den Triglyceriden und dem HDL-Cholesterin wird als „atherogener Index“ bezeichnet und hat sich als Maß für das kardiovaskuläre Risiko erwiesen (www.labor-limbach.de, 06.10.2016).

induzierten Ödem an der Hinterpfote, die ähnliche Dosen an Harz bekamen, hatte das Harz keinen Einfluss, allerdings reduzierte es die Ausbildung von Baumwollpellets-induzierten Granuloma. Das lässt darauf schließen, dass es einen inhibitorischen Effekt auf die Kollagenausbildung aber nicht auf akute Ödeme hat. Außerdem konnte die durch Säure induzierte vaskuläre Permeabilität in Mäusen, die eine Dosis von 400 mg/kg Harz erhielten, signifikant gesenkt werden. Elemi zeigte auch eine kaum erkennbare Toxizität gegenüber Mäusen, die Toleranzgrenze ging bis zu einer oralen Dosis von 5 g/kg ohne dabei irgendwelche Schäden zu verursachen (Oliveira et al., 2004).

4. Neue Aspekte von Kopaivabalsam



Abb.12.: Kopaivabalsam

Name und andere Bezeichnungen

Balsamum Copaivae, *Balsamum copaibae*, *Balsamum brasiliense*, Jesuiterbalsam (Burger et al. 1998, S.175).

Stammpflanzen

Der Kopaivabalsam wird aus der Gattung *Copaifera*, aus der Familie der *Fabaceae* oder *Leguminosae* gewonnen (Langenheim 2003, S.334). Folgende Stammpflanzen kommen dafür in Frage: *Copaifera duckei* (Dwyer), *Copaifera guianensis* (Desf.), *Copaifera langsdorfii* (Desf.), *Copaifera multijuga* (Hayne), *Copaifera officinalis* (L.), *Copaifera pubiflora* (Benth.), *Copaifera reticulata* (Ducke), *Copaifera venezuelana* (Pittier & Harms) (Langenheim 2003, S. 334f, 572).

Anwendungen

Die brasilianischen Ureinwohner wissen Kopaivabalsam seit langem sehr zu schätzen. So wird er bei der Behandlung diverser Erkrankungen wie zum Beispiel bei chronischer Blasenentzündung, bei Blähungen als Carminativum, bei Hämorrhoiden und Durchfall, zur Entwässerung bei Verstopfung und bei Bronchitis eingesetzt.

Topisch als Antiseptikum, gegen Dermatosen, Frostbeulen, Ekzeme und Gonorrhoe. Wissenschaftlich fundierte Belege zur Wirksamkeit von Kopaivabalsam und dessen potentiellen Einsatz in der Medizin gibt es aber kaum. Industriell wird es heute als natürliches und billiges Fixativ in der Parfum- und Kosmetikindustrie eingesetzt, wie in Waschmittel und Seifen, Cremen und Parfums oder im Bereich der Lack- und Firnisindustrie (Bruchhausen 1998, S.423, 425f).

Antibakterielle und sonstige erwünschte Wirkungen

Die antimikrobielle Aktivität des Kopaivabalsams wurde gegen gram-positive und gram-negative Bakterien, Hefe und Dermatophyten von Santos et al. ermittelt. Ätherische Öle des Kopaivabalsams von *Copaifera martii*, *Copaifera officinalis* und *Copaifera reticulate* waren gegen gram-positive Spezies (*Staphylococcus aureus*, Methicillin resistenter *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, und *Enterococcus faecalis*) mit minimalen inhibitorischen Konzentrationen zwischen 31.3-62.5 µg/ml antibakteriell wirksam. Die bakterizide Inhibition äußerte sich in einer Verkürzung der Lebenszeit der gram-positiven Bakterien auf maximal 3h. Eine moderate Aktivität konnte gegen Dermatophyten (*Trichophyton rubrum* and *Microsporum canis*) festgestellt werden. Gegen gram-negative Bakterien und Hefe waren die ätherischen Öle allerdings unwirksam. Eine genauere Untersuchung des ätherischen Öls des Kopaivabalsams der *C.martii* gab Aufschluss über den Mechanismus der antibakteriellen Aktivität. Bei *S.aureus* kam es aufgrund einer Ruptur in der Zellwand, die das Zytoplasma ausfließen ließ, zur Zelllyse. Kopaivabalsam könnte daher aufgrund dieser Ergebnisse zukünftig als potentiell wirksames antibakterielles Mittel fungieren, wenn auch seine Wirkung auf gram-positive Bakterien zu sein scheint (Santos et al., 2008).

Neben der antibakteriellen Aktivität des Balsams, konnten weitere medizinisch relevante Eigenschaften festgestellt werden. Drei Kopaivabalsame der Stammpflanzen *Copaifera multijuga* Hayne, *Copaifera cearensis* Huber ex Ducke und *Copaifera reticulata* Ducke wurden von Veiga et al. auf deren pharmakologischen Effekte sowohl in vitro als auch in vivo hin untersucht. Im Rahmen der in vitro Untersuchung maß man die NO-Produktion muriner Makrophagen. Im in vivo-Model wurde mit Zymosan eine Brustfellentzündung in Mäusen induziert und die Effekte des Kopaivabalsams evaluiert. Kopaivabalsam aus

Copaifera multijuga Hayne (100 mg/kg) war dabei am potentesten, es inhibierte sowohl die NO-Produktion als auch die Zymosan induzierte Brustfellentzündung. Kopaivabalsam der *Copaifera cearensis* Huber ex Ducke und *Copaifera reticulata* Ducke waren ebenfalls fähig die NO-Produktion und die Brustfellentzündung zu inhibieren, allerdings mit einer geringeren Intensität als ihr Vorgänger (Veiga et al., 2007).

Da Silva et al. untersuchten Fraktionen des Kopaivabalsams der *Copaifera reticulata* Ducke auf mögliche larvizide Aktivitäten gegen die Larven der Gelfiebermücke *Aedes aegypti*. Nachdem die Larven den Balsam für 24 Stunden ausgesetzt waren, wurde deren Mortalität anhand einer Dunkelfärbung der Larvenköpfe ermittelt. Vier Sesquiterpene (Caryophyllen-, Bisabolan-, Cadinen- und Copaen-Gruppen) und drei Labdanditerpene erzielten LC50-Werte zwischen 0.2 und 0.8 ppm (Da Silva et al., 2007).

Santiago et al. evaluierten die immunmodulatorischen Eigenschaften einiger Balsame der *Copaifera* spp. (*C. reticulata* Ducke, *C. duckey* Dwyer and *C. multijuga* Hayne) auf die Cytokinproduktion von humanen Monozyten. Das Augenmerk lag auf den pro- und anti-inflammatorischen Cytokinen TNF- α und IL-10. Bestimmte Konzentrationen des Kopaivabalsams (5, 10 und 20 mg/ml) wurden gemeinsam mit humanen Monozyten aus gesunden Spendern inkubiert und so den Erhalt der Monozyten gemessen. Alle Konzentrationen zeigten keinerlei toxische Effekte auf die humanen Monozyten. Alle Balsame hatten ein ähnliches Wirkprofil: Die Lipopolysaccharid-induzierte TNF- α Produktion wurde vom Balsam nicht beeinflusst, allerdings konnte eine signifikante inhibitorische Aktivität auf die IL-Produktion festgestellt werden. Nachdem TNF- α die Makrophagenfunktion aktiviert, und IL-10 die Makrophagenfunktion inhibiert, lässt sich eine allgemein aktivierende Eigenschaft des Kopaivabalsams auf humane Monozyten, ohne dabei deren Mortalität zu beeinflussen, feststellen. Dies lässt sich wahrscheinlich auf das Vorhandensein von entweder Diterpenen oder Sesquiterpensäuren zurückführen. Einige weitere Studien werden aber noch notwendig sein um die immunmodulatorischen Effekte genauer zu bestimmen (Santiago et al., 2015).

Paiva et al. untersuchten den gastroprotektiven Effekt des Kopaivabalsams der *Copaifera langsdorffii* Desf. an experimentellen Ulcera-Modellen in Ratten. Den

Versuchsratten wurden durch Ethanol und Stress gastrische Ulcera induziert. Eine orale Administration von 200 und 400 mg/kg Kopaivabalsam führte zu einem Dosis-abhängigen Magenschutz sowohl bei Ethanol- und Stress-induzierter Ulcera, als auch bei Indomethacin-induzierten Ulcera (wobei hier eine Dosis von 400 mg/kg nötig war). Außerdem konnte bei Pylorus-legierten Ratten nach 4 Stunden, eine Akkumulation an Magensaftvolumen, eine Mukussekretion, und gleichzeitig eine Inhibition an totaler Säure beobachtet werden, was auf ein hohes gastroprotektives Potential des Kopaivabalsams der *Copaifera langsdorffii* Desf. hinweist (Paiva et al., 1998).

Die Wundheilungs-Aktivität des Kopaivabalsams der *Copaifera langsdorffii* Desf. wurde an Ratten mit experimentellen Wunden evaluiert. Der Balsam wurde durch ein Monitoring des Wundschlusses bei Fleischwunden und durch die Messung der Gewebstärke und Gewebselastizität bei heilenden Schnittwunden untersucht. Die topische Applikation des Balsams bei einer Konzentration von 4% beschleunigte den Wundschluss bei offenen Fleischwunden. Der durchschnittliche Wundschluss bei Kopaivabalsam behandelten Ratten lag am Tag 9 bei 84.05% +/- 2.37%, anders als die nicht-behandelte Kontrollgruppe mit einem Wundschluss von 51.29% +/- 9.54%, was eine statistisch signifikante Differenz von $p > 0.05$ ergab. Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Wundschlusses an den Tagen 12, 15, 18 und 21. Auch die Gewebstärke in heilenden Schnittwunden war bei der mit 4% Kopaivabalsam behandelten Gruppe signifikant höher an Tag 5, allerdings nicht am Tag 7 und 12, im Vergleich zur Kontrollgruppe (Kontrolle: 35.95 +/- 7.44 g/cm; Kopaivabalsam: 71.48 +/- 5.77 g/cm; $p < 0.05$). Somit scheint der Kopaivabalsam von *Copaifera langsdorffii* Desf. einen positiven Effekt auf die Wundheilung zu besitzen und rechtfertigt dessen bisherigen traditionellen Einsatz in der Wundheilung (Paiva et al., 2002).

Kopaiferabalsam von *Copaifera langsdorffii* Desf. wurde von Paiva et al. auch an Ratten mit Essigsäure induzierter Colitis untersucht. Die Versuchsratten wurden mit Balsam (200 und 400 mg/kg) oder mit einem Vehikel (Tween 80) oral (15 und 2h) oder rektal (2h) vorbehandelt. Nach 24 stündiger Colitis-Induktion wurde die Darmmukosa makroskopisch untersucht, und dessen Myeloperoxidase (MPO)-Aktivität, und Malondialdehyd-Level erhoben. Eine signifikante Reduktion an

Darmmukosa-Schäden und an pathogenem Colitis-Gewebe waren, im Gegensatz zur mit Tween80 vorbehandelten Kontrollgruppe, in der Balsam vorbehandelten Gruppe offensichtlich. Biochemisch konnte dieser Effekt ebenfalls bestätigt werden. So reduzierte sich die Myeloperoxidase-Aktivität, ein Marker der Neutrophilen-Infiltration, und auch das Malondialdehyd, ein Indikator für Lipoperoxidation in der Darmmukosa. Bei der mikroskopischen Begutachtung der Balsam behandelten Gruppe, konnte eine Abnahme an inflammatorischer Zellinfiltration und eine Abnahme submukosaler Ödeme in den Darmsegmenten von Ratten beobachtet werden. Die Ergebnisse weisen auf einen protektiven Effekt von Kopaivabalsam im Tierversuch bei akuter Colitis, wahrscheinlich durch antioxidative oder anti-lipoperoxidative Mechanismen, hin (Paiva et al., 2004).

5. Neue Aspekte von Kopal



Abb.13.: Madagaskar Kopal

Name und andere Bezeichnungen

Kopalharz, Copal, Gummi Copal, *Resina Copal*, hartes oder weiches Dammarharz (Burger et al., 1998 S.360).

Stammpflanzen

Das Wort „copalli“ wurde schon als Überbegriff für alle von den Azteken verwendeten Harze benutzt. Die Mayas verwendeten das Wort „copalli“ für die Harze der Gattung *Bursera*, *Protium*, *Pinus* und *Liquidambar*. Als das spanische „copalli“ zu Copal übersetzt wurde, führte dies zur Verallgemeinerung und zur weltweiten Bezeichnung aller nicht fossilen Harze als Copal. Die Bezeichnung Kopal wird auch heute noch sehr unterschiedlich verwendet und nicht einem spezifischen Harz oder einer Stammpflanze zugeordnet. Sehr hartes Harz oder Harze mit einem hohen Schmelzpunkt werden heute wissenschaftlich als Copale bezeichnet. Langenheim teilt in weiche und harte Kopale ein, die folgende Stammpflanzen als Ursprung haben (Langenheim 2003, S.392).

Harte Kopale der Familie *Fabaceae*, Unterfamilie *Caesalpinioideae*:

-Kongokopal: *Guibourtia demeusei* (Harms; J. Leonard), *Tessmannia anomala* (Micheli; Harms), *Tessmannia Africana* (Harms), *Tessmannia yangambiensis* (Louis ex J. Leonard) (Langenheim 2003, S. 393, 491, 574, 579).

-Ostafrikanischer Kopal/Sansibar Kopal: *Hymenaea verrucosa* (Gaertn.) (Langenheim 2003, S. 394).

-Südamerikanischer Kopal: „Jutaicica“ Harz: *Hymenaea courbaril* (L.), Para-oder Demerara, brasilianischer Kopal: *Hymenaea oblongifolia* (Huber) (Langenheim 2003, S. 398, 491, 574).

-Westafrikanischer Kopal: *Guibourtia copallifera* (J.J. Benn.), *Guibourtia demeusei* (Harms; J. Leonard), *Guibourtia ehie* (a. Chev.; J. Leonard), *Gossweilerodendron balsamiferum* (Vermoesen; Harms), *Copaifera salikounda* (Heckel), *Copaifera baumiana* (Harms), *Copaifera mildbraedii* (Harms), *Copaifera religiosa* (J. Leonard), *Daniellia similis* (Craib ex Holl.), *Daniellia ogea* (Harms; Rolfe ex Holl), *Daniellia alsteeniana* (Duvign.), *Daniellia thurifera* (Bennett), *Oxystigma*, *Tessmannia* (Langenheim 2003, S. 393-396, 491, 572ff).

Harte Kopale der Familie *Araucariaceae*:

-Manila Kopal: *Agathis philippinensis* (Warb.), *Agathis alba* (Foxw.), *Agathis dammara* (Lamb.; L.C. Rich.), *Agathis celebica* (Koord.; Warb.) (Langenheim 2003, S. 399, 491, 569).

-Kauri Kopal: *Agathis australis* (Steud.) (Langenheim 2003, S. 399, 491, 569).

-Andere Kopale: *Agathis borneensis* (Warb.), *Agathis labillardierei* (Warb.) (Langenheim 2003, S. 400, 491, 569).

Weiche Kopale:

-Copal pom (Bezeichnung für Harze, die vor allem zum Räuchern verwendet wurden): *Burseraceae*: *Bursera aptera* (Ramirez), *Bursera aloexylon* (Engl.), *Bursera excelsa* (Engl.), *Bursera bipinnata* (Engl.), *Bursera delpechiana* (Poisson), *Bursera gummiifera* (L.), *Bursera glabrifolia* (Engl.), *Bursera trijuga* (Ramirez), *Bursera jorullensis* (Engl.), *Bursera schlechtendalii* (Engl.), *Bursera microphylla* (A. Gray.), *Bursera odorata* (T.S. Brandeg.), *Bursera penicillata* (Engl.), *Protium copal* (Langenheim 2003, S. 374, 491, 570).

Anwendungen

Schon die Maya und Azteken verwendeten ca. 600 v. Chr. das Kopalharz als Räucherwerk für religiöse und schamanische Zeremonien. Das Volk der Nahuatl behandelten damit Diarrhoe und Lungenentzündungen und machten daraus anti-inflammatorische Umschläge. Sowohl die Nahuatl als auch die Maya behandelten mit dem Kopalharz, gepulvert oder in Form von Extrakten, Krankheiten des Uterus, Kopfschmerzen und versuchten die Wundheilung voranzutreiben. In der späteren mexikanischen Tradition und im täglichen Gebrauch kam Kopal auch zum Einsatz. So wurde es als Konservierungsmittel von Fleisch, als Klebemittel, zum Binden von Farbpigmenten, und als Kaugummi bei Zahnproblemen, zum Stopfen von kariösen Zähnen und für andere medizinische Zwecke verwendet (Langenheim 2003, S. 379; Gigliarelli et al., 2015).

Antimikrobielle und sonstige erwünschte Wirkungen

Velazquez-Jimenez et al. untersuchten einen Ethanolextrakt des Kopsals der *Bursera fagaroides* und fanden konzentrationsabhängige cytotoxische Eigenschaften gegen HAT-29 (humane kolorektale Adenokarzinom) Zellen mit einem IC₅₀-Wert von 0.40 bis 0.41 µg/ml nach 48 und 72h. Für diese Wirkung könnten vier Podophyllotoxin-ähnliche Lignane ((70R,8R,80R)-Deoxypodophyllotoxin, (70R,8R,80R)-Morelensin, (8R,80R)-Yatein und (8R,80R)-Desmethoxyatein) verantwortlich sein (Velazquez-Jimenez et al., 2011).

Ein Methanolextrakt aus *Bursera microphylla* wurde von Messina et al. ebenfalls auf dessen cytotoxische Aktivität hin untersucht. Die Untersuchungen erfolgten gegen die humane Krebszelllinie (A549, Lungenkrebs), sowie HeLa (Gebärmutterhalskrebs) und gegen die murine Zelllinie M12.C3.F6 (B-Zellen Lymphom) untersucht. A549 wies einen IC₅₀-Wert von 53.77 µg/ml, HeLa einen Wert von 13.85 µg/ml und M12.C3.F6 einen IC₅₀-Wert von 26.00 µg/ml auf. Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse wurden in weiterer Folge Einzelkomponenten des Kopsals auf dessen anti-karzinogenen Eigenschaften getestet. Malabraratrienon, Malabraratrienol und Microphyllanin waren inaktiv, nur Dihydroclusindiacetat zeigte eine Aktivität gegen die murine Zelllinie M12.C3.F3 mit einem IC₅₀ von 2.5 µM, während Ariensin, Burseran und Dihydroclusindiazetat gegen die murine Zelllinie RAW246.7 mit einem IC₅₀ von 9.8, 0.4 und 0.2 µM wirksam waren. Einzig die

Betulinsäure war gegen alle getesteten Zelllinien aktiv (IC_{50} : M12.C3.F3 = 13.2 μ M, A549 = 12.6 mM, HeLa = 13.6 μ M, RAW 264.7 = 10.2 μ M, PC-3 = 18.6 μ M).

Sowohl die Studie von Velazquez-Jimenez et al. und die Studie von Messina et al. zeigen ein klares antikarzinogenes Potentials der Kopale, was in der Erforschung zukünftiger Zytostatika von Interesse sein könnte (Messina et al., 2015).

6. Neue Aspekte von Myrrhe



Abb.14: Myrrhe

Namen und andere Bezeichnungen

Gummi-Resina Myrrha, *Myrrha*, echte Myrrhe, Somali-Myrrhe (Burger et al. 1998, S.356).

Stammpflanzen

Die Myrrhe stammt aus der Gattung *Commiphora*, der Familie *Burseraceae*. Folgende Stammpflanzen kommen für den Gewinn von Myrrhe in Frage: Mekka Myrrhe (=Mekkabalsam) von *Commiphora opobalsamum* (L.; Engl.) (syn.: *Commiphora gileadensis*), *Commiphora myrrha* (Nees; Engl.) (Nees; Engl.) (syn.: *Commiphora molmol* (Engl. ex Tschirch)), *Commiphora africana* (Engl.), *Commiphora merkeri* (Engl.); *Commiphora guidotti* (Chiov. ex Guidottii) (Langenheim 2003, S. 370f, 373, 571).

Anwendungen

Myrrhe wurde lange in der traditionellen arabischen Medizin als Bakteriostatikum bei Hauterkrankungen, Infektionen des Harntraktes, respiratorischen Infekten, zur

Förderung der Wundheilung, bei Karies und Zahnerkrankungen und bei Gastrointestinaltrakt-Erkrankungen eingesetzt (Zhang et al., 2016).

Antimikrobielle und sonstige erwünschte Wirkungen

Zhang et al. untersuchten Myrrhe-Extrakt der *Commiphora molmol* sowohl auf deren antimikrobielle als auch auf ihre anti-karzinogene Aktivität. Myrrhe zeigte eine antibakterielle Wirkung gegen alle getesteten gram-positiven und gram-negativen Bakterien (*Staphylococcus aureus*, *Vibrio tubiashii*, *Streptococcus spp.*, *Cellulosimicrobium cellulans*, *Micrococcus luteus*, *Legionella pneumophila*, *Bacillus cereus*) mit MIC-Werten bis zu 10.000 µg/ml. Wobei der Myrrhe-Extrakt gegen *A. flavus*, *V. tubiashii*, *Streptococcus spp.*, *L. pneumophila* und *B. cereus* am stärksten wirkte. Die anti-karzinogene Wirkung des Myrrhe-Extraktes ließ sich nachweisen, indem die Zellproliferation der kolorektalen Krebszelllinie CaCo₂ und der Gebärmutterhals-Krebszelllinie HeLa unterdrückt wurde. Der getestete Myrrhe-Extrakt erwies sich als nicht toxisch, mit einem LC₅₀-Wert von >1000 µg/ml (Zhang et al., 2016).

Eine weitere Studie im Rahmen der Krebsforschung erbrachte Gaith et al., die die anti-angiogenetische Aktivität der Myrrhe aus *Commiphora molmol* untersuchten. Ex vivo wurden an Rattenaorten Chloroform-, Methanol- und Wasserextrakte der Myrrhe getestet. In Folge wurde dann in vitro an humanen ventrikulären Endothelzellen auf die Radikalfängereigenschaft der Extrakte hin getestet. Der Methanolextrakt der Myrrhe erwies sich am wirksamsten, mit einer besseren Inhibition des Blutgefäßwachstums ($p < 0.05$), im Vergleich zum Chloroform- und Wasserextrakt. Auch im in vitro Versuch war der Methanolextrakt im Vergleich zu den anderen beiden Extrakten der stärkere Radikalfänger bei einem IC₅₀-Wert an DPPH (Diphenyl-Pikryl-Hydrazyl) von 109.76 µg/ml (Gaith et al., 2015).

Aufgrund des traditionell weit verbreiteten Einsatzes von Myrrhe in der Wundheilung hat Haffor die anti-inflammatorische und die wundheilungsfördernde Aktivität von Myrrhe der *Commiphora molmol* untersucht. Anhand der Leukozytenzahl, die klinisch als Indikator für den Wundheilungsprozess gilt, konnte die Wundheilung evaluiert werden. Hierfür wurden Ratten in 4 Gruppen unterteilt, Gruppe 1 hatte eine Hautverletzung und erhielt eine Behandlung mit Myrrhe (500 mg/kg/Tag, in Wasser

gelöst), Gruppe 2 blieb unbehandelt und verblieb mit einer Hautverletzung; der Gruppe 3 wurden gastrische Ulcera induziert und mit Myrrhe behandelt, die Ulcera der Gruppe 4 blieb unbehandelt. Die Myrrhe-Behandlungen begannen schon 4 Wochen vor der Verletzung/Ulcera Induktion der Tiere und wurde 2 Wochen danach fortgesetzt. Die Leukozytenzahl wurde vor und nach der Verletzung erhoben. Die mit Myrrhe behandelten Gruppen zeigten eine Senkung der Leukozytenzahl, nach der Verletzung. Interessanterweise erhöhte Myrrhe vor der Verletzung die Leukozytenzahl ebenfalls, was auf einen präventiven Effekt hinweist. Wobei die Immunantwort erhöht und jene Mediatoren die am Wundheilungsprozess teilhaben, aktiviert werden (Haffor, 2010).

Die analgetische, anti-inflammatorische und anti-hyperlipidemische Aktivität von Myrrhe der *Commiphora molmol*, und deren Effekt auf das Körpergewicht und die Blutlipide, wurde von Shalaby et al. untersucht. Der analgetische Effekt konnte mit Hilfe des Heiße-Platte Tests und chemisch mit dem Writhing Test erhoben werden, um sowohl die zentralen wie auch die peripheren Schmerzen in Mäusen zu evaluieren. Die anti-inflammatorische Aktivität wurde mittels Formalin-induzierten Pfotenödemen in Ratten evaluiert. Für die Untersuchung der anti-hyperlipidämischen Effekte wurden 25 Ratten in 5 Gruppen unterteilt. Gruppe 1 wurde normal ernährt und war die Kontrollgruppe, während die anderen 4 Gruppen sechs Wochen lang einer hohen Fett-Diät ausgesetzt wurden, um Übergewicht und Hyperlipidämie zu induzieren. Gruppe 2 wurde die ganze Zeit hyperlipidämisch gehalten, die Gruppen 3, 4 und 5 bekamen zusätzlich einen Myrrhe-Extrakt zu den Konzentrationen 125, 250 und 500 mg/kg. Der Myrrhe-Extrakt führte zu einem Dosis-abhängigen analgetischen Effekt, sowohl beim Heiße-Platte Test, also auch beim Writhing-Test. Myrrhe konnte auch den induzierten Ödemen anti-inflammatorisch entgegen wirken, indem es das Volumen der Pfotenödeme in Ratten senkte. Außerdem konnte damit auch das Körpergewicht, die hohen Blutfettwerte und der atherogenische Index in übergewichtigen Ratten gesenkt werden. Den Ergebnissen zufolge führte Myrrhe der *Commiphora molmol* zu signifikanten analgetischen, anti-inflammatorischen und anti-hyperlipidämischen Effekten und eine Reduktion an Körpergewicht und eine Verbesserung des Blutlipidprofils auf, was den bisherigen traditionellen Gebrauch der Myrrhe bei der Behandlung von Schmerzen, Entzündungen und Hyperlipidämie bestätigt (Shalaby et al., 2014).

7. Neue Aspekte von Olibanum



Abb.15: Olibanum (*Boswellia carterii*)

Namen und andere Bezeichnungen

Weihrauch, Olibanum, Gummi Olibanum, Gummiresina Olibanum (Burger et al. 1998, S.230).

Stammpflanzen

Olibanum stammt aus der Gattung *Boswellia*, aus der Familie *Burseraceae*. Folgende Stammpflanzen kommen dafür in Frage: *Boswellia ameero* (Balf.), *Boswellia carteri* (Birdw.) (syn.: *Boswellia sacra* (Flück.)), *Boswellia frereana* (Birdw.), *Boswellia papyrifera* (Del.; Hochst.), *Boswellia bhaw-dajiana* (Birdw.), *Boswellia socotrana* (Balf.), *Boswellia serrata* (Roxb. ex Colbr.) (syn.: *Boswellia thurifera* (Roxb. ex Flem.)) (Burger et al. 2004, S.412; Langenheim 2003, S.363f, 570).

Anwendungen

In Nordafrika und auf der arabischen Halbinsel hat die Verwendung von Olibanum eine lange Tradition, auch in der volkstümlichen Medizin. Ob als Räucherwerk (Weihrauch) für den täglichen Gebrauch zu Hause, oder bei der Behandlung von Husten und anderen respiratorischen Erkrankungen. Dessen ätherisches Öl gilt als

antibakteriell, anti-fungal, anti-viral und anti-leishmanial¹², anti-oxidativ und anti-proliferativ und wird breit eingesetzt (Yagi et al., 2016).

Antimikrobielle und sonstige erwünschte Wirkungen

Aufgrund der bisher traditionellen Anwendung von Olibanum, auch bei Diabetes, und der weltweiten Nachfrage nach natürlichen Anti-Diabetika, untersuchten Azadmehr et al. Olibanum, gewonnen aus *Boswellia serrata* auf dessen anti-hyperglykämischen und anti-hyperlipidämischen Effekte auf Diabetes Typ2 PatientInnen (Blutzucker Nüchternwert = 140-200 mg/dl). Dabei verglich man Metformin (orales Antidiabetikum bei Diabetes mellitus Typ2)-PatientInnen die entweder mit Olibanum (400 mg) oder einem Placebo behandelt wurden. Beide Gruppen erhielten ihre Supplemente 12 Wochen lang zwei Mal täglich. Am Ende der zwölften Woche wurden der Blutzucker-Nüchternwert, HbA1c, Insulin, Gesamtcholesterin, LDL, Triglyceride (TG), HDL und weitere Parameter gemessen. Olibanum konnte, verglichen mit der Placebogruppe, den Nüchternwert, HbA1c, Insulin, Gesamtcholesterin, LDL und TG signifikant senken (jeweils $p < 0.001$), ohne dabei irgendwelche andere (negative) Wirkungen auf andere Blutlipidwerte, die Leber oder die Nierenfunktion zu haben. Außerdem zeigte Olibanum keinerlei Nebenwirkungen oder Toxizitäten. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Olibanum ein sicheres anti-hyperglykämisches Agens bei der Behandlung von Typ2 Diabetes PatientInnen ist (Azadmehr et al., 2013).

Yagi et al. evaluierten die anti-proliferative, anti-bakterielle und anti-oxidative Wirkung mehrerer pflanzlicher Ressourcen, darunter Olibanum aus *Boswellia papyrifera*. Die anti-proliferative Aktivität wurde gegen humane Zelllinien (MCF7 und MDA-MB231, HT29 und HCT116) mit Hilfe eines MTT-Farbassays erhoben. Die anti-oxidative Aktivität wurde mittels DPPH ermittelt und die anti-bakterielle Aktivität mit Hilfe eines Mikrodilutionstests gegen gram-positive und gram-negative Bakterien evaluiert. Olibanum war gegen *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* und *Staphylococcus aureus* mit einer MIC von 16-250 µg/ml wirksam. Außerdem war es gegen alle getesteten Krebszelllinien antiproliferativ aktiv (HT29, $IC_{50}=30\mu\text{g/ml}$;

¹² Leishmanien sind Einzeller, die durch Schmetterlings- oder Sandmücken übertragen werden. Ihr Hauptverbreitungsgebiet liegt in den Tropen und Subtropen. Dort verursachen sie zahlreiche Erkrankungen wie die kutane Leishmaniose (Orientbeule), die Viszerale Leishmaniose (Kala-Azar), sowie die Haut- und Schleimhautleishmaniose (www.infektionsbiologie.ch, 30.10.2016).

MCF7, $IC_{50} = 38.40-50.35 \text{ } \mu\text{g/ml}$; MDA-MB231, $IC_{50} = 41.30-53.77 \text{ } \mu\text{g/ml}$). Die Radikalfänger-Aktivität lag bei $EC_{50} = 5.90 \pm 0.17 \text{ mg/ml}$. Olibanum zeigte somit eine anti-oxidative Wirkung (Yagi et al., 2016).

In vergangenen Studien wies Olibanum eine Gedächtnis-fördernde Wirkung bei Mäusen auf, allerdings wurden bisher noch keine Studien zu dessen Wirkung auf pathogene Gedächtnisstörungen, wie bei Alzheimer, unternommen. In der Studie von Zaker et al. wurde Alzheimer an Ratten mittels Streptozotocin induziert. 3 Gruppen von Ratten erhielten vorerst für 21 Tage einen wässrigen Olibanum-Extrakt aus *Boswellia carteri* (50, 100 und 300 mg/kg) um nur die Gedächtnis- und Lernparameter zu evaluieren. In zwei weiteren Gruppen wurde zum einen an den Tagen 1 und 3 im lateralen Ventrikel eine Injektion mit Streptozotocin (1.5 mg/kg/2 μl) durchgeführt. Eine weitere Gruppe erhielt nur eine künstliche Zerebrospinalflüssigkeit. 14 Tage nach der zweiten Injektion wurde die Lernfähigkeit der Tiere mit Hilfe des „passivem Vermeidungslern-Tests“¹³ evaluiert. Eine regelmäßige Verabreichung von Olibanum alleine verbesserte die Gedächtnisfähigkeit der Tiere; und die Streptozotocin-Gruppen wiesen eine verbesserte Gedächtnis- und Reaktionsfähigkeit auf. Olibanum reduziert also die Risiken von Streptozotocin-induziertem Alzheimer, wobei weitere Studien noch nötig wären, um die wirksamen Verbindungen und den Wirkmechanismus zu ermitteln (Zaker et al., 2014).

¹³ Beim passiven Vermeidungslern-Test (auch Unterlassungs- oder Bestrafungs-Test) wird eine bestimmte Verhaltensweise durch Darbietung eines negativen Verstärkers (Bestrafung) unterdrückt; das Individuum vermeidet die Fortsetzung oder Wiederholung der Bestrafung durch Unterlassung der bestraften Reaktion (Zaker et al., 2014).

8. Neue Aspekte von Storax



Abb.16: Storax

Namen und andere Bezeichnungen

Styrax liquidus, Balsamum Styrax liquidus, Balsamum styracinum, Styrax Balsam, Storax (Burger et al. 1998, S.834).

Stammpflanzen

Storax und amerikanischer Styrax stammen von der Gattung *Liquidambar*, aus der Familie der *Hamamelidaceae*. Storax kann auch von der Gattung *Altingia* gewonnen werden, die früher zur Familie *Hamamelidaceae* gezählt wurde, heute aber als eigenständige Familie gilt (Langenheim 2003, S.347). Folgende Stammpflanzen kommen hierfür in Frage: *Altingia excels* (Noronha), *Altingia gracilipes* (Hemsl.), *Liquidambar orientalis* (Mill.), *Liquidambar formosana* (Hance); Amerikanischer Styrax (Synonyme: Hondurasbalsam, Balsamum indicum album) = *Liquidambar styraciflua* (L.) (Langenheim 2003, S. 347f, 350, 569, 575; Burger et al. 1998, S. 834).

Anwendungen

Schon die amerikanischen Ureinwohner kauten Storax, um den Mund zu desinfizieren, die Zähne zu erhalten und um Fieber und Dysenterie zu behandeln. Es wurde auch als Wundsalbe und bei Ulcera verwendet (Langenheim 2003, S.348). Heute wird Storax in flüssiger Form als hyperämisierende Salbe auf die Brust aufgetragen oder in der Parfumindustrie eingesetzt (Danert et al. 1993, S.107).

Antimikrobielle und sonstige erwünschte Wirkungen

In der traditionellen chinesischen Medizin wird Storax aus *Liquidambar orientalis* als reanimierendes und bewusstseinsförderndes Mittel eingesetzt. Guo et al. widmeten sich der Untersuchung von möglichen sedativen, hypnotischen und antikonvulsiven Aktivitäten auf das Zentralnervensystem von Mäusen und unternahmen dabei zwei Versuche mit unterschiedlicher Administration, zum einen intranasal und zum anderen oral. Die potentiellen Eigenschaften wurden mit Hilfe der Evaluierung der Bewegungsaktivität, der Pentobarbital-induzierten Schlafzeit und der Pentylenetetrazol (PTZ)-induzierten Konvulsion ermittelt. Nach einer oralen Verabreichung von 25, 50, 100 mg/kg Storax, wurde die Pentobarbital induzierte Schlafzeit verlängert. Im Vergleich zur oralen Gabe konnte die nasale Administration dieselbe Wirkung bei bereits niedrigeren Dosen (12,5, 25, 50 mg/kg) erzielen. Außerdem konnte Storax (100 und 200 mg/kg) 30 Minuten nach Verabreichung einen signifikanten Schutz gegen PTZ-induzierte Anfälle und Mortalitäten ausüben. Auch hier war die intranasale Gabe, nach nur 5 Minuten, bereits bei niedrigeren Dosen (25 und 50 mg/kg) schützend wirksam. Den Ergebnissen zufolge besitzt Storax, wenn intranasal gegeben, schon bei niedrigen Dosen einen schnelleren Wirkungseintritt. Auch die Bewegungsfähigkeit wurde durch orale Gaben (100 mg/kg, für 5-60 Minuten) verringert. Vor allem die intranasale Administration von Styrax könnte zukünftig als vielversprechende Alternative zu konventionellen Sedativa eine Rolle spielen (Guo et al., 2011).

Nalbantsoy et al. untersuchten in vitro die anti-oxidative, zytotoxische und iNOS-Aktivität von Storax aus *Liquidambar orientalis*. Dafür wurden verschiedene Extrakte (Hexan-, Dichlormethan-, Methanol- und Wasserextrakt) vorbereitet. Die Zytotoxizität der Extrakte wurde mittels MTT((3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazoliumbromide)-Assay ermittelt. Die Zytotoxizität wurde an

folgenden Zelllinien getestet: HeLa, A-549 (humanes Alveolaradenokarzinom), MCF-7 (humanes Brustadenokarzinom), CaCo-2, mPANC96 (humanes Pankreasadenokarzinom), PC-3 (humanes Prostataadenokarzinom), U87MG (humanes Glioblastom-Astrozytom) und die normale Zelllinie HEK293 (humane embryonale Nierenzellen) und Vero (Affen-Nierenepithelzellen). RAW 264.7 (murine Makrophagenzelllinie) wurde verwendet, um die Inhibition von iNOS zu bestimmen. Der IC₅₀-Wert der Extrakte variierte nach 48h zwischen 6.68 und 48.90 µg/ml. Die Inhibition einer induzierten iNOS-Produktion in RAW 264.7 Makrophagen konnte, mit Ausnahme des Methanolextraktes, von allen anderen Extrakten inhibiert werden. Der Hexan-, Dichlormethan- und Methanolextrakt inhibierte die iNOS-Produktion mit IC₅₀-Werten von 21 und 22 µg/ml. Die anti-oxidative Aktivität wurde durch die Ermittlung der DCF (fluoreszente 2',7'-Dichlorofluorescein)-Produktion in HL-60 Zellen erhoben. Die Extrakte alle anti-oxidative Effekte zeigten IC₅₀-Werte von 19.01 bis 39.77 µg/ml. Der Dichlormethanextrakt war der stärkste anti-oxidativ wirksame Extrakt. Weitere Studien sind allerdings nötig, um die wirksamen Einzelkomponenten zu ermitteln, um daraus zukünftig ein besseres Verständnis im Einsatz von alternativen Zytostatika und anti-inflammatorischen, anti-oxidativen Wirksubstanzen aus Storax zu erlangen (Nalbantsoy et al., 2016).

V. Zusammenfassung

Ziel dieser Diplomarbeit war es ein Sammelwerk aktueller Erkenntnisse über ausgewählte Harze und Balsame zusammenzustellen, mit besonderem Fokus auf deren Zusammensetzung und deren antimikrobielle und andere medizinisch relevante Wirkungen.

Anfangs führte die nicht klar definierte Bezeichnung vieler Harze und Balsame, die oft unter verschiedenen Synonymen bekannt sind, zu Verwirrungen. Von den 8 ausführlich ausgearbeiteten Harzen und Balsamen von K-Z, waren nur Mastix und Propolis auf deren flüchtige und nicht-flüchtige Verbindungen im Detail untersucht worden. Über alle anderen Harze und Balsame sind nur ungefähre Prozentangaben der Stoffgruppen oder einzelne Verbindungen bekannt. Die weiteren 8 vertiefend ausgearbeiteten Harze und Balsame waren bereits auf deren Inhaltsstoffe untersucht worden und sind in der Diplomarbeit von Felix Bachmair (Bachmair 2013) näher nachzulesen.

Von den insgesamt 16 Harzen und Balsamen konnte die anti-mikrobielle Wirkung von 12 nachgewiesen werden. Diese Wirkung wird umso wichtiger, da die weltweiten Antibiotikaresistenzen immer mehr zunehmen und somit neue und auch kostengünstige natürliche Alternativen gefunden werden müssen (www.euro.who.int, 29.09.2016). Für die therapeutische Wirkung der Harze und Balsame sind die darin enthaltenen ätherischen Öle verantwortlich, die eine antiseptische, antiparasitäre, hautreizende (wodurch die Durchblutung gefördert wird und Schmerzen gelindert werden) und entzündungshemmende Aktivität aufweisen (Teuscher et al. 2004, S.429). Die antimikrobielle Wirkung wird oft auf das Vorliegen von Phenolen, Flavonoiden und Sesquiterpenen zurückgeführt (z.B. Kayaoglu et al., 2011). Hier gibt es allerdings noch den Bedarf nach vertiefter Forschungsarbeit auf diesem Gebiet. Meine Diplomarbeit soll hier einen Anstoß für weitere Untersuchungen geben. Hier ist beispielsweise die Überprüfung der anti-mikrobiellen Wirkung von Kino, Mopanebalsam und Scammonium noch ausständig. Auch genauere Untersuchungen der bereits als antimikrobiell wirksam geltenden Harze und Balsame auf einzelne

Wirkstoffe hin und deren Wirkprofil wären von Interesse um eine genauere Identifizierung und Dosierung von isolierten Inhaltsstoffen möglich zu machen.

Bemerkenswert ist auch die zytotoxische Wirkung von 6 Harzen und Balsamen, Benzoe, Mastix, Myrrhe, Olibanum, Propolis und Storax, die zahlreiche Krebszelllinien hemmen. Phenole in Propolis, wie Artepillin C, Pinocembrin, Kämpferol oder CAPE (Kaffeesäurephenylester) haben sich in der Bekämpfung von diversen Krebszelllinien als wirksam erwiesen (Daleprane et al., 2011). CAPE scheint die Aktivierung von NF- κ -B (Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells, ist ein spezifischer Transkriptionsfaktor, der in praktisch allen tierischen Zelltypen und Geweben vorkommt) welches die Expression von vielen Genen, die in Entzündungsprozesse und Tumorbildung involviert ist, zu inhibieren (Watabe et al., 2004). CAPE und Artepillin C inhibieren außerdem Proteine, die für die DNA und RNA Synthese in Tumorzellen verantwortlich sind, induzieren Apoptose, inhibieren oxidative Prozesse, die für die Generierung von Tumoren essentiell sind, unterdrücken die oxidative Zerstörung von Granulozyten und aktivieren Makrophagen, die wiederum in der Lage sind die Funktion von B-, T- und NK-Zellen zu regulieren (Cavalcante et al., 2011;).

Des Weiteren haben sich 7 Harze und Balsame als anti-ulcerogen und gastroprotektiv erwiesen, nämlich Dammar, Elemi, Kopaivabalsam, Mastix, Mekkabalsam, Myrrhe und Propolis. So waren die pentazyklischen Triterpe α,β -Amyrin von Elemi fähig die Produktion von TNF- α (Tumornekrosefaktor- α ist ein multifunktionaler Signalstoff (Zytokin) des Immunsystems, welcher bei lokalen und systemischen Entzündungen beteiligt ist) und IL-6 (Interleukin-6 gehört zu den Interleukinen (bzw. umfassender zu den Zytokinen), welche die Entzündungsreaktion des Organismus regulieren) und die Expression von COX-2 (Cyclooxygenase-2 (COX-2) ist ein Enzym, das Arachidonsäure zu dem Eicosanoid Prostaglandin H₂ in zwei Schritten oxidiert. Die Synthese von COX-2 wird erst bei Verletzungen, Entzündungen oder Sprossung von Zellen durch Zytokine und Mitogene induziert) zu inhibieren (De Almeida et al., 2015).

Pflanzliche Harze und Balsame könnten daher in Zukunft bei der Behandlung von zahlreichen pathogenen Zuständen wie Infektionen, Krebs und Entzündungen eine

wichtige therapeutische Rolle spielen, vor allem da sie kostengünstig sind und kaum bis gar keine Nebenwirkungen aufweisen dürften.

VI. Abbildungsverzeichnis

- Abb.1: www.pinterest.com/pin/413205334536919869/ (20.01.2016)
- Abb.2: www.ribupim.de/Kolophonium.html (01.06.2015)
- Abb.3: www.seilnacht.com/Lexikon/mastix.html (15.10.2015)
- Abb.4: www.spektrum.de/lexikon/arzneipflanzen-drogen/commiphora-arten/3154 (15.01.2016)
- Abb.5: www.23thorns.com/tag/mopane-worm/ (03.03.2016)
- Abb.6: www.ammersee-bienenhof.de/Wissenswertes/Propolis (13.06.2016)
- Abb.7: www.gurjarphytochem.com/scammony-resin-manufacturer/#prettyPhoto (03.06.2016)
- Abb.8: www.feinwerkzeuge.de/G109109.html (05.07.2016)
- Abb.9: <http://www.restauro-online.com/Gummi-Benzoe-Benzoeharz-Sumatra-Mandeln> (26.08.2016)
- Abb.10: <http://www.seilnacht.com/Lexikon/dammar.htm> (29.08.2016)
- Abb.11: <https://www.pinterest.com/pin/445434219374677518/> (09.09.2016)
- Abb.12: <https://www.naturix24.de/pflanzliche-einzelprodukte/harze/copaivbalsam-hell> (15.09.2016)
- Abb.13: http://www.mahafaly.de/Bernstein-Copal-Fossilien-Mineralien-Edelsteine-Madagaskar-Sammlersteine-Copal_30 (20.09.2016)
- Abb.14: <http://www.fragrantica.com/news/The-Myriad-Muses-in-Myrrh-Part-1-7279.html> (22.09.2016)
- Abb.15: <https://www.mdidea.com/products/proper/proper02608.html> (23.09.2016)
- Abb.16: <http://www.weck-edelsteine.de/Raeucherwerk-Weihrauch/Weihrauch-Harze/Styrax-Liquidambar-orientalis-Raeucherwerk-ca-10g-Top-Qual::1582.html> (24.09.2016)

VII. Literaturverzeichnis

Abbas, F.; Al-Massarany, S.; Khan, S.; Al-Howiriny, T.; Mossa, J.; Abourashed, E.; *Phytochemical and biological studies on Saudi Commiphora opobalsamum L.*, Natural Product Research, 21:383-391, 2007

Al-Howiriny, T.; Al-Sohaibani, M.; Al-Saida M.; Al-Yahyaa, M.; El-Tahira, M.; Rafatullah, S.; *Effect of Commiphora opobalsamum (L.) Engl. (Balessan) on experimental gastric ulcers and secretion in rats*, Journal of Ethnopharmacology, 98:287-294, 2005

Almas, K.; Mahmoud, A.; Dahlan, A. A.; *comparative study of propolis and saline application on human dentin - A SEM study*, Indian Journal of Dental Research, 12:21-27, 2001

Almeida Santos, F.; Torres Frota, J.; Rodrigues Arruda, B.; Sousa de Melo, T.; André de Carvalho, A.; Da Silva, A.; De Castro Brito, G. A.; Chaves, M. H.; Satyanarayana Rao, V.; *Antihyperglycemic and hypolipidemic effects of α,β -amyrin, a triterpenoid mixture from Protium heptaphyllum in mice*, Lipids in Health and Disease, 11(1):98, 2012

Al-Qathami, H.; Al-Madi, E.; *Comparison of sodium hypochlorite, propolis and salineas root canal irrigants: A pilot study*, Saudi Dental Journal, 5:100-102, 2003

Al-Salmi, A.; Sattar, M.; Khan, L.; Al-Harthi, Sameer; *Comparative study of analgesic and anti-inflammatory effects of Commiphora opobalsamum with diclofenac in rodents*, African Journal of Pharmacy and Pharmacology, 9(32):806-817, 2015

Altenburg, A.; Zouboulis, C. C.; *Current concepts in the treatment of recurrent aphthous stomatitis*, Therapy Letter, 13:1-4, 2008

Alumets, J.; Ekelund, M.; Håkanson, R.; Hedenbro, J.; Rehfeld, J.F.; Sundler, F.; Vallgren, S.; *Gastric acid response to pylorus ligation in rats: is gastrin or histamine involved?*, Journal of Physiology, 323:145-156, 1982

Ammon, H.P.T.; *Hunnius pharmazeutisches Wörterbuch*, 10.Auflage, Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, Berlin/New York, 2010

Ammon, H.P.T.; *Hunnius pharmazeutisches Wörterbuch*, 11.Auflage, Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, Berlin/Boston, 2014

Ansorge, S.; Reinhold, D.; Lendeckel, U.; *Propolis and some of its constituents down-regulate DNA synthesis and inflammatory cytokine production but induce TGF- β 1 production of human immune cells*, Zeitschrift für Naturforschung C: Journal of Biosciences, 58:580-589, 2003

Antonsson, B.; *Mitochondria and the bcl-2 family proteins in apoptosis signaling pathways*, Molecular and Cellular Biochemistry, 256-257:141-155, 2004

Azadmehr, A.; Ziaee, A.; Ghanei, L.; Huseini, H.F.; Hajiaghaee, R.; Tavakoli-far, B.; Kordafshari, G.; *A Randomized Clinical Trial Study: Anti-Oxidant, Anti-hyperglycemic and Anti-Hyperlipidemic Effects of Olibanum Gum in Type 2 Diabetic Patients*, Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 13(3):1003-1009, 2014

Bachmair, F.; Diplomarbeit - *Antimikrobielle Wirkung ausgewählter Harze auf luftgetragene Keime*, Universität Wien, Wien, 2013

Bärtels, A.; *Farbatlas mediterrane Pflanzen*, Verlag Eugen Ulmer GmbH & Co, Stuttgart, 1997

Beneke, M.; *300 000 Läuse für ein Kilo Rohstoff*, Weser-Kurier, 2.11.2014

Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L.; *Biochemistry - 5th edition*, W. H. Freeman and Company, New York, 2002

Bernardo, C. L. E.; Souza, I. A. F.; Colavitti, C.; Garcia, C.; Propolis: *Cicatrizante a antibiotico natural*, Revista Brasileira de Enfermagem, 43:101-116, 1990

Blaschek, W.; Keller, K.; Hänsel, R.; Reichling, J.; Rimpler, H.; Schneider, G.; *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis - Folgeband 3, Drogen L-Z*, Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag, 1998

Borrelli, F.; Maffia, P.; Pinto, L.; Ianaro, A.; Russo, A.; Capasso, F.; Ialenti, A.; *Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract*, Fitoterapia, 73:53-63, 2002

Brailo, V.; Boras, V. V.; Alajbeg, I.; Juras, V.; *Delayed contact sensitivity on the lips and oral mucosa due to propolis-case report*, Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal, 11:E303-304, 2006

Bruchhausen, F.; Hager, H.; Blaschek, W.; Hänsel, R.; Keller, K.; Heubl, G.; Reichling, J.; Rimpler, H.; Schneider, G.; *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis – Folgeband 2, Drogen A-K*, Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag, 1998

Burger, A.; Wachter, H.; *Hunnius pharmazeutisches Wörterbuch*, 8. Auflage, Walter de Gruyter-Berlin-New York, 1998

Carvalho, K. M.; Marinho Filho, J. D.; De Melo, T. S.; Araújo, A. J.; Quetz, J.; Da Cunha, M. P.; De Melo K. M.; Da Silva, A. A.; Tomé, A. R.; Havt, A.; Fonseca, S. G.; Brito, G. A.; Chaves, M. H.; Rao, V. S.; Santos, F. A.; *The Resin from Protium heptaphyllum Prevents High-Fat Diet-Induced Obesity in Mice: Scientific Evidence and Potential Mechanisms*, Evidence-Based Complement Alternative Medicine, ID 106157, 2015

Cavalcante, D. R.; Oliveira, P. S.; Góis, S. M.; Soares, A. F.; Cardoso, J. C.; Padilha, F.; *Effect of green propolis on oral epithelial dysplasia in rats*, Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, 77:278-284, 2011

Chopra, S.; Pillai, K. K.; Husain, S. Z.; Girdl, D. K.; *Propolis Protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats*, Experimental and Molecular Pathology, 62:190-198, 1995

Christoffers, W.; Coenraads, P.; Schuttelaar, M.; *Bullous allergic reaction caused by colophonium in medical adhesives*, Contact Dermatitis, 70:238-260, 2014

Conti, A.; Miscusi, M.; Cardali, S.; Germano, A.; Suzuki, H.; Cuzzocrea, S.; Suzuki, H.; Cuzzocrea, S.; Tomasello, F.; *Nitric oxide in the injured spinal cord: synthases cross-talk, oxidative stress and inflammation*, Brain Research Reviews, 54:205-218, 2007

Da Silva, H.H.; Geris, R.; Rodrigues Filho, E.; Rocha, C.; Da Silva, I.G.; *Larvicidal activity of oil-resin fractions from the Brazilian medicinal plant Copaifera reticulata Ducke (Leguminosae-Caesalpinioideae) against Aedes aegypti (Diptera, Culicidae)*, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 40(3):264-267, 2007

Da Silva, S.D.C.; De Souza, M.G.M.; Cardoso, M.J.O.; Moraes, T.D.S.; Amrosio, S.R.; Eneziani, R.C.S.; Martins, C.H.G.; *Antibacterial activity of Pinus elliottii against anaerobic bacteria present in primary endodontic infections*, Elsevier, 30:146-152, 2014

Daleprane, J. B.; Freitas, V. D. S.; Pacheco, A.; Rudnicki, M.; Faine, L. A.; Dorr, F. A.; Ikegaki, M.; Salazar, L. A.; Ong, T. P.; Abdalla, D. S. P.; *Anti-atherogenic and anti-angiogenic activities of polyphenols from propolis*, Journal of Nutritional Biochemistry, 23(6):557-566, 2011

Danert, S.; Fukarek, F.; Hammer, K.; Hanelt, P.; *Urania Pflanzenreich Blütenpflanzen 1 Bd.3*, Urania-Verlag, Leipzig-Jena-Berlin, 1993

De Almeida, P. D.; Boleti, A. P.; Rüdiger, A. L.; Lourenço, G. A.; Da Veiga Junior, V. F.; Lima, E. S.; *Anti-Inflammatory Activity of Triterpenes Isolated from Protium paniculatum Oil-Resins*, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, ID 293768, 2015

Deininger, R.; *Kultur und Kult in der Medizin*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1998

Di Lisa, F.; Canton, M.; Carpi, A.; Kaludercic, N.; Menabò, R.; Menazza, S.; Semenzato, M.; *Mitochondrial injury and protection in ischemic pre- and post-conditioning*, Antioxidant Redox Signaling, 14:881–891, 2011

Di Matteo, V.; Esposito, E.; *Biochemical and therapeutic effects of antioxidants in the treatment of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis*, Current Drug Targets CNS Neurological Disorders, 2:95-107, 2003

Diaz-Carballo, D.; Malak, S.; Bardenheuer, W.; Freistuehler, M.; Reusch, H. P.; *The contribution of plukenetione A to the anti-tumoral activity*, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 16:9635-9643, 2008

Dietrich, K.; *Analyse der Harze, Balsame und Gummiharze nebst ihrer Chemie und Pharmacognosie - zum Gebrauch in wissenschaftlichen und technischen Untersuchungslaboratorien unter Berücksichtigung der älteren und neuesten Litteratur*, Springer Verlag, Berlin, 1930

Dimas, K.; Hatziantoniou, S.; Wyche, J.; Pantazis, P.; *A Mastic Gum Extract Induces Suppression of Growth of Human Colorectal Tumor Xenografts in Immunodeficient Mice*, In Vivo, 23:63-68, 2009

Du, J.; Singh, H.; Yi, T.; *Antibacterial, anti-biofilm and anticancer potentials of green synthesized silver nanoparticles using benzoin gum (Styrax benzoin) extract*, Bioprocess and Biosystems Engineering, DOI: 10.1007/s00449-016-1666-x, 2016

Du, Y.; Du, N.; *Neuroprotective Properties of Caffeic Acid Phenethyl Ester*, in Beneficial Effects of Propolis on Human Health and Chronic Diseases – Volume 2, Nova Publishers, New York, 173-184, 2012

Duailibe, S. A.; Gonçalves, A. G.; Ahid, F. J.; *Effect of a propolis extract on Streptococcus mutans counts in vivo*, Journal of Applied Oral Science, 15:420-423, 2007

Duran, N.; Koc, A.; Oksuz, H.; Tamer, C.; Akaydin, Y.; Kozlu, T.; Celik, M.; *The protective role of topical propolis on experimental keratitis via nitric oxide levels in rabbits*, Mol. Cell. Biochem, 281(1-2):153-161, 2006

Eckholm, E.; *Firewood Crops – Shrub and Tree Species for Energy Production*, National Academy of Sciences, Washington D.C., 1980

Farag, Y.; *Characterization of Different Shellac Types and Development of Shellac-Coated Dosage Forms*, Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der Universität Hamburg, Hamburg, 2010

Farooqui, T.; Farooqui, A.; *Beneficial effects of propolis on human health and chronic diseases*, Nova Biomedical, New York, 2012

Fernandez, S. G.; Aleman, E. A.; Figueroa, B. E.; Fagoaga, E. G.; Rivera, J. M.; Purroy, A. I.; *Direct and airborne contact dermatitis from propolis in beekeepers*, Contact Dermatitis, 50:320-321, 2004

Ferreira, D.; Marais, J.P.J.; Slade, D.; *Phytochemistry of the mopane – Colophospermum mopane*, Phytochemistry, 64:31-51, 2003

Fitzpatrick, L. R.; Wang, J.; Le, T.; *Caffeic acid phenethyl ester, an inhibitor of nuclear factor-kappaB, attenuates bacterial peptidoglycan polysaccharide-induced colitis in rats*, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 299:915-920, 2001

Friberg, J.; Yuan, J.; Wang, R.; Koh, W.; Lee, H.; Yu, M.C.; *Incense use and respiratory tract carcinomas: a prospective cohort study*, Cancer, 113(7):1676-1684, 2009

Friedrichs, G.; Arends, G.; Zörnig, H.; *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Zweiter Band K-Z*, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1949

Gaith, J.; Al-Zubaidy, A.A.; Hussain, S.M.; Sahib, H.B.; *The Antiangiogenic Activity of Commiphora molmol oleo-gum-resin Extracts*, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 33(1):83-90, 2015

Geschwinde, T.; *Rauschdrogen: Marktformen und Wirkungsweisen*, Springer Verlag, Heidelberg-Dordrecht-London-New York, 7. Auflage, 2013

Gigliarelli, G.; Becerra, J.X.; Curini, M.; Marcotullio, M.C.; *Chemical Composition and Biological Activities of Fragrant Mexican Copal (Bursera spp.)*, Molecules, 20:22383-22394, 2015

Gille, L.; Nohl, H.; *Analyses of the molecular mechanism of adriamycin-induced cardiotoxicity*, Free Radical Biology and Medicine, 23(5):775-82, 1997

Gioxari, A.; Kaliora, A.; Papalois, A.; Agrogiannis, G.; Triantafillidis, J.; Andrikopoulos, N.; *Pistacia lentiscus Resin Regulates Intestinal Damage and Inflammation in Trinitrobenzene Sulfonic Acid–Induced Colitis*, Journal of Medicinal Food, 14:1403-1411, 2011

Glaser, S.; *Schellack*. In: *Historische Kunststoffe im Germanischen Nationalmuseum*, Verlag des Germanischen Nationalmuseums, Nürnberg, 2008

Gregory, S. R.; Piccolo, M. T.; Piccolo, M. S. H.; J. P.; *Comparision of propolis skin cream to silver sulfadiazine: a naturopathic alternative to antibiotics in treatment of minor burns*, Journal of Alternative and Complementary Medicine, 8:77-83, 2002

Guo, J.; Duan, J.; Tang, Y.; Li, Y.; *Sedative and anticonvulsant activities of styrax after oral and intranasal administration in mice*, Pharmaceutical Biology, 49(10):1034-1038, 2011

Haffor, A.S.; *Effect of myrrh (Commiphora molmol) on leukocyte levels before and during healing from gastric ulcer or skin injury*, Journal of Immunotoxicology, 7(1):68-75, 2010

Halestrap, A.P.; Pasdois, P.; *The role of the mitochondrial permeability transition pore in heart disease*, Biochimica Biophysica Acta, 1787:1402-1415, 2009

Hamada, Y.; Ikata, T.; Katoh, S.; Tsuchiya, K.; Niwa, M.; Tsutsumishita, Y.; *Roles of nitric oxide in compression injury of rat spinal cord*, Free Radical Biology and Medicine, 20:1-9, 1996

Hänsel, R.; Keller, K.; Rimpler, H.; Schneider G.; Blaschek, W.; *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis – Folgeband 2, Drogen A-K*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1998

Hänsel, R.; Keller, K.; Rimpler, H.; Schneider G.; *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis 6, Drogen E-O*, 5. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1994

Hänsel, R.; Keller, K.; Rimpler, H.; Schneider G.; *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis 6, Drogen P-Z*, 5. Auflage (neu bearbeitet), Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1994

Hattori, H.; Okuda, K.; Murase, T.; Shigetsura, Y.; Narise, K.; Semenza, G. L.; Nagasawa, H.; *Isolation, identification and biological evaluation of HIF-1-modulating compounds from Brazilian green propolis*, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 19:5392-5401, 2011

Hirakawa, A.; Shimizu, K.; Fukumitsu, H.; Furukawa, S.; *Pyrroloquinolinequinone attenuates iNOS gene expression in the injured spinal cord*, Biochemical and Biophysical Research Communications, 378:308-312, 2009

Hohenester, A.; Weiß, W.; *Exkursionsflora für die Kanarischen Inseln*, Verlag Eugen Ulmer GmbH & Co, Stuttgart, 1993

Huang, S.; Zhang, C.; Wang, K.; Li, G.; Hu, F.; *Recent Advances in the Chemical Composition of Propolis*, Molecules, 19:19610-19632, 2014

Ichikawa, H.; Satoh, K.; Tobe, T.; Yasuda, I.; Ushio, F.; Matsumoto, K.; *Free radical scavenging activity of propolis*, Redox Reproduction, 7:347-350, 2002

Iluz D.; Hoffman M.; Gilboa-Garber N.; Amar Z.; *Medicinal properties of Commiphora gileadensis*, African Journal of Pharmacy and Pharmacology, 4:516-520, 2010

Izuta, H.; Narahara, Y.; Shimazawa, M.; Mishima, S.; Kondo, S.; Hara, H.; *1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical scavenging activity of bee products and their constituents determined by ESR*, Biological and Pharmaceutical Bulletin, 32: 1947-1951, 2009

Janick, J.; *Horticultural Reviews – Volume 39*, John Wiley & Sons Inc, New Jersey, 2012

Josipovic, P.; Orsolic, N.; *Cytotoxicity of polyphenolic/flavonoid compounds in a leukemia cell culture*, Archives of Industrial Hygiene and Toxicology, 59:299-308, 2008

Jung, B.-I.; Kim, M.-S.; Kim, H.-A.; Kim, D.; Yang, J.; Her, S.; Song, Y. S.; *Caffeic acid phenethyl ester, a component of beehive propolis, is a novel selective estrogen receptor modulator*, Phytotherapy Research, 24:295-300, 2010

Kandaswamy, D.; Venkateshbabu, N.; Gogulnath, D.; Kindo, A. J.; *Dentinal tubule disinfection with 2% chlorhexidine gel, propolis, morindacitrifolia juice, 2% povidone iodine, and calcium hydroxide*, International Endodontic Journal, 43:419-423, 2010

Kanerva, L.; Elsner, P.; Wahlberg, J.E.; Maibach, H.I.; *Handbook of Occupational Dermatology - Volume 1*; Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 2000

Kao, T. K.; Ou, Y. C.; Raung, S. L.; Lai, C. Y.; Liao, S. L.; Chen, C. J.; *Inhibition of nitric oxide production by quercetin in endotoxin/cytokine-stimulated microglia*, Life Sci., 86:315-321, 2010

Karygianni, L.; Cecere, M.; Skaltsounis, A.; Argyropoulou, A.; Hellwig, E.; Aligiannis, N.; Wittmer, A.; Al-Ahmed, A.; *High-Level Antimicrobial Efficacy of Representative Mediterranean Natural Plant Extracts against Oral Microorganisms*, BioMed Research International, 839019, 2014

Kasai, M.; Fukumitsu, H.; Soumiya, H.; Furukawa, S.; *Ethanol extract of Chinese propolis facilitates functional recovery of locomotor activity after spinal cord injury*, Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, Article ID 749627, 2011

Katsanou, E.; Kyriakopoulou, K.; Emmanouil, C.; Fokialkis, N.; Skaltsounis, A.; Machera, K.; *Modulation of CYP1A1 and CYP1A2 Hepatic Enzymes after Oral Administration of Chios Mastic Gum to Male Wistar Rats*, Plus One, 9, e0100190, 2014

Kayaoglu, G.; Ömürlü, H.; Akca, G.; Gürel, M.; Gençay, Ö.; Sorkun, K.; Salih, B.; *Antibacterial activity of Propolis versus conventional endodontic disinfectants against Enterococcus faecalis in infected dentinal tubules*, Journal of Endodontics, 37:376-381, 2011

Khayyal, M. T.; El-Ghazaly, M. A.; El-Khatib, A. S.; *Mechanism involved in the anti-inflammatory effect of propolis extracts*, Drugs under Experimental and Clinical Research, 19:197-203, 1993

Koo, H.; Cury, J. A.; Rosalen, P. L.; Ambrosano, G. M.; Ikegaki, M.; Park, Y. K.; *Effect of a mouthrinse containing selected propolis on 3-day dental plaque accumulation and polysaccharide formation*, Caries Research, 36:445-448, 2002

Koo, H.; Gomes, B. P.; Rosalen, P. L.; Ambrosano, G. M.; Park, Y. K.; Cury, J. A.; *In vitro antimicrobial activity of propolis and Arnica Montana against oral pathogens*, Achieves of Oral Biology, 45: 141-148, 2000

Krol, W.; Scheller, S.; Czuba, Z.; Matsuno, T.; Zydowicz, G.; Shani, J.; Mos, M.; *Inhibition of neutrophil's chemiluminescence by ethanol extract of propolis (EEP) and its phenolic components*, Journal of Ethnopharmacology, 55:19-25, 1996

Krol, W.; Scheller, S.; Czuba, Z.; Matsuno, T.; Zydowicz, G.; Shani, J.; Mos, M.; *Inhibition of neutrophil's chemiluminescence by ethanol extract of propolis (EEP) and its phenolic components*, Journal of Ethnopharmacology, 55:19-25, 1996

Kubo, I.; Nitoda, T.; Tocoli, F. E.; Green, I. R.; *Multifunctional cytotoxic agents from Anacardium occidentale*, Phytotherapy Research, 25:38-45, 2011

Kunimasa, K.; Ahn, M.-R.; Kobayashi, T.; Eguchi, R.; Kumazawa, S.; Fujimori, Y.; Nakano, T.; Nakayama, T.; Kaji, K.; Ohta, T.; *Brazilian propolis suppresses angiogenesis by inducing apoptosis in tube-forming endothelial cells through inactivation of survival signal ERK1/2*, Evidenced-Based Complementary and Alternative Medicine, Article ID: 870753, 2011

Kvas, E.; *Basics in Statistik - Teil1: Kennzahlen der Epidemiologie – Relatives Risiko und Chancenverhältnis (=Odds Ratio)*; Journal für Kardiologie, 12:186-187, 2015

Lahouel, M.; Boulkour, S.; Segueni, N.; Fillastre, J. P.; *Effet protecteur des flavonoides contre la toxicité de la vinblastine, du cyclophosphamide et du paracétamol par inhibition de la peroxydation lipidique et augmentation du glutathion hépatique*, Pathologie Biologie, 52:314-322, 2004

Langenheim, J.; *Plant resins – Chemistry, Evolution, Ecology, Ethnobotany*, Timber Press, Portland/Cambridge, 2003

Lee, K. J.; Choi, J. H.; Hwang, Y. P.; Chung, Y. C.; Jeong, H. G.; *Protective effect of caffeic acid phenethyl ester on tert-butyl hydroperoxide-induced oxidative hepatotoxicity and DNA damage*, Food and Chemical Toxicology, 46:2445-2450, 2008

Lee, Y. J.; Kuo, H. C.; Chu, C. Y.; Wang, C. J.; Lin, W. C.; Tseng, T. H.; *Involvement of tumor suppressor protein 53 and p38 MAPK in caffeic acid phenethyl ester-induced apoptosis of C6 glioma cells*, Biochemical Pharmacology, 66:2281-2289, 2003

Lee, Y. J.; Liao, P. H.; Chen, W. K.; Yang, C. C.; *Preferential cytotoxicity of caffeic acid phenethyl ester analogues on oral cancer cells*, Cancer Letters, 153:51-56, 2000

Lesnefsky, E.J.; Moghaddas, S.; Tandler, B.; Kerner, J.; Hoppel, C.L.; *Mitochondrial dysfunction in cardiac disease: ischemia--reperfusion, aging and heart failure*, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 33:1065-1089, 2001

Li, H.; Kapur, A.; Yang, J. X.; Srivastava, S.; McLeod, D. G.; Paredes-Guzman, J. F.; Dausch, A.; Park, Y. K.; Rhim, J. S.; *Antiproliferation of human prostate cancer cells by ethanolic extracts of Brazilian propolis and its botanical origin*, International Journal of Oncology, 31:601-606, 2007

Lück, E., Jager, M.; *Chemische Lebensmittelkonservierung: Stoffe – Wirkungen - Methoden*, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 3. Auflage, 1995

Magkouta, S.; Stathopoulos, G.; Psallidas, I.; Papapetropoulos, A.; Kolisis, F.; Loutrari, C.; Roussos, C.; *Protective Effects of Mastic Oil From Pistacia Lentiscus Variation Chia Against Experimental Growth of Lewis Lung Carcinoma*, Nutrition and Cancer, 61:640-648, 2009

Magro Filho, O.; De Carvalho, A. C.; *Application of propolis to dental sockets and skin wounds*, Journal of Nihon University School of Dentistry, 32:4-13, 1990

Magro-Filho, O.; De Carvalho, A. C.; *Topical effect of propolis in the repair of sulcoplasties by the modified Kazanjian technique*, Cytological and clinical evaluation, Journal of Nihon University School of Dentistry, 36:102-111, 1994

Mahmoud, A. S.; Almas, K.; Dahlan, A. A.; *The effect of propolis on dentinal hypersensitivity and level of satisfaction among patients from a university hospital Riyadh*, Saudi Arabia Journal of Dental Research, 10:130-137, 1999

Martins, R. S.; Pereira, E. S. J.; Senna, M. I. B.; Mesquita, R. A.; Santos, V. R.; *Effect of*

Messina, F.; Curini, M.; Di Sano, C.; Zadra, C.; Gigliarelli, G.; Rascon-Valenzuela, L.A.; Robles Zepeda, R.E.; Marcotullio, M.C.; *Diterpenoids and triterpenoids from the resin of Bursera microphylla and their cytotoxic activity*, Journal of Natural Products, 78:1184–1188, 2015

Mirzoeva, O. K.; Calder, P. C.; *The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response*, Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 55:441-449, 1996

Miyamoto, T.; Okimoto, T.; Kuwano, M.; *Chemical Composition of the Essential Oil of Mastic Gum and their Antibacterial Activity Against Drug-Resistant Helicobacter pylori*, Natural Products and Bioprospecting, 4:227-231, 2014

Munk, K.; *Taschenlehrbuch Biologie: Botanik*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1. Auflage, 2008

Murthy, K.; Lakshmi, N.; Ramulu, D.,R.; *Biological activity and phytochemical screening of the oleoresin of Shorea robusta Gaertn. f.*, Trop Subtrop Agroeco, 14:787-791, 2011

Muthu, S.; Nagarajan, A.; Palanisamy, B.; *Antiulcerogenic effect of resin from Shorea robusta Gaertn. f. on experimentally induced ulcer models*, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 5(1):269-272, 2013

Nalbantsoy, A.; Karis, M.; Karakaya, L.; Akgül, Y.; *Antioxidant, cytotoxic and iNOS activity of Liquidambar orientalis Mill. resin extracts*, Turkish Journal of Biochemistry, 41(3):198-205, 2016

Natarajan, K.; Singh, S.; Burke, Jr, T.; Grunberger, D.; Aggarwal, B. B.; *Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF-kappa B*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 93:9090-9095, 1996

Oliveira, F. A.; Vieira-Júnior, G. M.; Chaves, M. H.; Almeida, F.R.; Florêncio, M. G., Lima, R. C.; Silva, R. M.; Santos, F. A.; Rao, V. S.; *Gastroprotective and anti-inflammatory effects of resin from Protium heptaphyllum in mice and rats*, Pharmacological Research, 49(2):105-11, 2004

Omene, C. O.; Wu, J.; Frenkel, K.; *Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) derived from propolis, a honeybee product, inhibits growth of breast cancer stem cells*, Investigational New Drugs, 30(4):1279-88, 2012

Orsolic, N. A; *Review of propolis antitumour action in vivo and in vitro*, Journal of ApiProduct and ApiMedical Science, 2:1-20, 2010

Ota, C.; Unterkircher, C.; Fantinato, V.; Shimizu, M. T.; *Antifungal activity of propolis on different species of Candida*, Mycoses, 44:375-378, 2001

Ozan, F.; Sümer, Z.; Polat, Z. A.; Er, K.; Ozan, U.; Deger, O.; *Effect of mouthrinse containing propolis on oral microorganisms and human gingival fibroblasts*, European Journal of Dentistry, 1:195-201, 2007

Paiva, L.A.; De Alencar Cunha, K.M.; Santos, F.A.; Gramosa, N.V.; Silveira, E.R.; Rao, V.S.; *Investigation on the wound healing activity of oleo-resin from Copaifera langsdorffii in rats*, Phytotherapy Research, 16(8):737-739, 2002

Paiva, L.A.; Gurgel, L.A.; De Sousa, E.T.; Silveira, E.R.; Silva, R.M.; Santos, F.A.; Rao, V.S.; *Protective effect of Copaifera langsdorffii oleo-resin against acetic acid-induced colitis in rats*, Journal of Ethnopharmacology, 93(1):51-56, 2004

Paiva, L.A.; Rao, V.S.; Gramosa, N.V.; Silveira, E.R.; *Gastroprotective effect of Copaifera langsdorffii oleo-resin on experimental gastric ulcer models in rats*, Journal of Ethnopharmacology, 62(1):73-78, 1998

Palmer, K.; Crane, G.; *Respiratory disease in workers exposed to colophony solder flux fumes: Continuing health concerns*, Occupational Medicine, Vol.47, 8:491-496, 1997

Pan, A.; Clark, M.L.; Ang, L.; Yu, M.C.; Yuan, J.; Koh, W.; *Incense Use and Cardiovascular Mortality among Chinese in Singapore: The Singapore Chinese Health Study*, Environmental Health Perspectives, 122(12): 1279-1284, 2014

Parolia, A.; Thomas, M. S.; Kundabala, M.; Mohan, M.; *Propolis and its potential uses in oral health*, Journal of Medicine and Medical Sciences, 2:210-215, 2010

Pasolini, G.; Semenza, D.; Capazera, R.; Sala, R.; Zane, C.; Rodell, R.; *Allergic contact cheilitis induced by contact with propolis-enriched honey*, Contact Dermatitis, 50:322-323, 2004

Pereira, E. M.; Da Silva, J. L.; Silva, F. F.; De Luca, M. P.; Ferreira, E. F.; Lorentz, T. C.; Santos, V. R.; *Clinical Evidence of the Efficacy of a Mouthwash Containing Propolis for the Control of Plaque and Gingivitis: A Phase II Study*, Evidence Based Complementary and Alternative Medicine, 750249, 2011

Pereira, J.; Buchheim. R.; *Handbuch der Heilmittellehre*. Band 2, Leopold Voß, Leipzig, 1848

Pileggi, R.; Antony, K.; Johnson, K.; Zuo, J.; Shannon Holliday, L.; *Propolis inhibits osteoclast maturation*, Dental Traumatology, 25:584-588, 2009

Popolo, A.; Piccinelli, A. L.; Morello, S.; Sorrentino, R.; Osmany, C. R.; Rastrelli, L.; Aldo, P.; *Cytotoxic activity of nemorosone in human MCF-7 breast cancer cells*, Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 89:50-57, 2011

Popolo, A.; Piccinelli, L. A.; Morello, S.; Cuesta-Rubio, O.; Sorrentino, R.; Rastrelli, L.; Pinto, A.; *Antiproliferative activity of brown Cuban propolis extract on human breast cancer cells*, Natural Product Communications, 4:1711-1716, 2009

Praciak, A.; Pasiecznik, N.; Sheil, D.; van Heist, M.; Sassen, M.; Correia, C.S.; Dixon, C.; Fyson, G.; Rushford, K.; Teeling, C.; *The CABI encyclopedia of forest trees*, CAB International, Oxfordshire, 2013

Pratsinis, H.; Kletsas, D.; Melliou, E.; Chinou, I.; *Antiproliferative activity of Greek propolis*, Journal of Medicinal Food, 13:286-290, 2010

Rätsch, C.; Weihrauch und Copal – Räucherharze und -hölzer, Ethnobotanik, Rituale und Rezepturen, AT Verlag, Baden und München, 2004

Ribeiro, L. R.; Salvadori, D. M. F.; *Dietary components may prevent mutation-related diseases in humans*, Mutation Research-Reviews in Mutation Research, 544:195-201, 2003

Rüdiger, A. L.; Siani, A. C.; Veiga, V.; *The Chemistry and Pharmacology of the South America genus Protium Burm. f. (Burseraceae)*, Pharmacognosy Reviews, 1(1):93-104, 2007

Samet, N.; Laurent, C.; Susarla, S. M.; Samet-Rubinstein, N.; *The effect of bee propolis on recurrent aphthous stomatitis: a pilot study*, Oral Investigation, 11:143-147, 2007

Santiago, K.B.; Conti, B.J.; Murbach Teles Andrade, B.F.; Mangabeira da Silva, J.J.; Ghislain Rogez, H.L.; Crevelin, E.J.; Beraldo de Moraes, J.J.; Veneziani, R.; Ambrosio, S.R.; Bastos, J.K.; Sforcin, J.M.; *Immunomodulatory action of Copaifera spp oleoresins on cytokine production by human monocytes*, Biomedicine & Pharmacotherapy, 70:12-18, 2015

Santos, A.O.; Ueda-Nakamura, T.; Dias Filho, B.P.; Veiga Junior, V.E.; Pinto, A.C.; Nakamura, C.V.; *Antimicrobial activity of Brazilian copaiba oils obtained from different species of the Copaifera genus*, Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, 103(3):277-281, 2008

Santos, M. J.; Vianna, L. A. C.; Gamba, M. A.; *Avaliacao da eficacia da pomada de propolis em portadores de feridas cronicas*, Acta Paulista de Enfermagem, 20:199-204, 2007

Santos, V. R.; Gomes, R. T.; De Mesquita, R. A.; De Moura, M. D.; França, E. C.; De Aguiar, E. G.; Naves, M. D.; Abreu, J. A.; Abreu, S. R.; *Efficacy of Brazilian propolis gel for the management of denture stomatitis: a pilot study*, Phytotherapy Research, 22:1544-1547, 2008

Santos, V. R.; Pimenta, F. J.; Aguiar, M. C.; Do Carmo, M. A.; Naves, M. D.; Mesquita, R. A.; *Oral candidiasis treatment with Brazilian ethanol propolis extract*, Phytotherapy Research, 19:652-654, 2005

Schwab M. E.; Bartholdi D.; *Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord*, Physiological Review, 76:319-370, 1996

Sehn, E.; Hernandez, L.; Franco, S. L.; Goncalves, C. C.; Baesso, M. L.; *Dynamics of reepithelialisation and penetration rate of a bee propolis formulation during cutaneous wounds healing*, Analytica Chimica Acta, 635(1):115-120, 2009

Shalaby, M.A.; Hammouda, A.A.; *Analgesic, anti-inflammatory and anti-hyperlipidemic activities of Commiphora molmol extract (Myrrh)*, Journal of Intercultural Ethnopharmacology, 3(2):56-62, 2014

Shen, T.; Wan, W.; Yuan, H.; Kong, F.; Guo, H.; Fan, P.; Lou, H.; *Secondary metabolites from Commiphora opobalsamum and their antiproliferative effect on human prostate cancer cells*, Phytochemistry, 68:1331-1337, 2007

Sipponen, A.; Laitinen, K.; *Antimicrobial properties of natural coniferous rosin in the European Pharmacopoeia challenge test*, APMIS 119, 720-724, 2011

Song, Y. S.; Park, E. H.; Hur, G. M.; Ryu, Y. S.; Kim, Y. M.; Jin, C.; *Ethanol extract of propolis inhibits nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity*, Journal of Ethnopharmacology, 80:155-161, 2002

Soni, R.K.; Dixit, V.; Irchhaiya, R.; Singh, H.; *A review update on shorea robusta gaertn F.(Sal)*, Journal of Drug Delivery & Therapeutics, 3(6):127-132, 2013

Staak, Jr, M. C.; Colchon, P. H.; Portes, A. G.; Mezdari, T. J.; Tames, D. R.; Andrade, S. F.; *Histological evaluation on Brazilian green propolis effect in tissue repair of wistar rats cutaneous wounds*, Latin American Journal of Pharmacy, 30:383, 2011

Sterer, N.; Nuas, S.; Mizrahi, B.; Goldenberg, C.; Weiss, E.; Domb, A.; Davidi, M.; *Oral malodor reduction by a palatal mucoadhesive tablet containing herbal formulation*, Journal of Dentistry, 36:535-539, 2008

Su, Z. Z.; Lin, J.; Prewett, M.; Goldstein, N. I.; Fisher, P. B.; *Apoptosis mediates the selective toxicity of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) toward oncogene-transformed rat embryo fibroblast cells*, Anticancer Research, 15:1841-1848, 1995

Szliszka, E.; Czuba, Z. P.; Bronikowska, J.; Mertas, A.; Paradysz, A.; Krol, W.; *Ethanol extract of propolis augments TRAIL-induced apoptotic death in prostate cancer cells*, Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, Article ID: 535172, 2011

Teuscher, E.; Melzig, M.; Lindequist, U.; *Biogene Arzneimittel – Ein Lehrbuch der Pharmazeutischen Biologie*, 7.Auflage (neu bearbeitet und erweitert), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2012

Toker, H.; Ozan, F.; Ozer, H.; Ozdemir, H.; Eren, K.; Yeler, H.; *A morphometric and histopathologic evaluation of the effects of propolis on alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats*, Journal of Periodontology, 79:1089-94, 2008

Triantafyllou, A.; Bikineyeva, A.; Dikalova, A.; Nararewicz, R.; Lerakis, S.; Dikalov, S.; *Anti-inflammatory activity of Chios mastic gum is associated with inhibition of TNF- α induced oxidative stress*; Nutrition Journal, 10-64, 2011

Uter, W.; Aberer, W.; Armario-Hita, J.C.F.; Fernandez-Vozmediano, J.M.; Ayala, F.; Balato, A.; Bauer, A.; Ballmer-Weber, B.; Beliauskienė, A.; Fortina, A.B.; Bircher, A.; Brasch, J.; Chowdhury, M.M.; Coenraads, P.J.; Schuttelaar, M.L.; Cooper, S.; Czarnecka-Operacz, M.; Zmudzinska, M.; Elsner, P.; English, J.S.; Frosch, P.J.; Fuchs, T.; García-Gavín, J.; Fernández-Redondo, V.; Gawkrödger, DJ.; Giménez-

Arnau, A.; Green, C.M.; Horne, H.L.; Johansen, J.D.; Jolanki, R.; Pesonen, M.; King, C.M.; Krêcisz, B.; Chomiczewska, D.; Kiec-Swierczynska, M.; Larese, F.; Mahler, V.; Ormerod, A.D.; Peserico, A.; Rantanen, T.; Rustemeyer, T.; Sánchez-Pérez, J.; Sansom, J.E.; Silvestre, J.F.; Simon, D.; Spiewak, R.; Statham, B.N.; Stone, N.; Wilkinson, M.; Schnuch, A.; *Current patch test results with the European baseline series and extensions to it from the European Surveillance System on Contact Allergy' network*, Contact Dermatitis, 76:9-19, 2012

Veiga, V.F.; Rosas, E.C.; Carvalho, M.V.; Henriques, M.G.; Pinto, A.C.; *Chemical composition and anti-inflammatory activity of copaiba oils from Copaifera cearensis Huber ex Ducke, Copaifera reticulata Ducke and Copaifera multijuga Hayne - a comparative study*, Journal of Ethnopharmacology, 112(2):248-254, 2007

Velázquez-Jiménez, R.; Torres-Valencia, J.M.; Cerda-García-Rojas, C.M.; Hernández-Hernández, J.D.; Román-Marín, L.U.; Manríquez-Torres, J.J.; Gómez-Hurtado, M.A.; Valdez-Calderón, A.; Motilva, V.; García-Mauriño, S.; *Absolute configuration of podophyllotoxin related lignans from Bursera fagaroides using vibrational circular dichroism*, Phytochemistry, 72:2237–2243, 2011

Von Czapiewski, E.; *Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen mit dem Verfahren der Bouillon-Mikrodilution bei pathogenen Bakterien von Fischen und molekulare Charakterisierung von Resistenzgenen*, Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover, 2010

Wagner, H.; *Pharmazeutische Biologie: Drogen und ihre Inhaltsstoffe*, 5. Auflage, Gustav Fischer Verlag Stuttgart-New York, 1993

Walgrave, S. E.; Warshaw, E. M.; Glesne, L. A.; *Allergic contact dermatitis from propolis*, Dermatitis, 16:209-215, 2005

Wang, L.; Chu, K.; Liang, Y.; Lin, Y.; Chiang, B.; *Caffeic acid phenethyl ester inhibits nuclear factor- κ B and protein kinase B signaling pathways and induces caspase-3 expression in primary human CD4⁺ T cells*, Clinical and Experimental Immunology, 160:223-232, 2010

Wani, T.A.; Chandrashekara, H.H.; Kumar, D.; Prasad, R.; Sardar, K.K.; Kumar, D.; Tandan, S.K.; *Anti-inflammatory and antipyretic activities of the ethanolic extract of Shorea robusta Gaertn. f. resin*, Indian Journal of Biochemistry & Biophysics, 49:463-467, 2012

Wani, T.A.; Chandrashekara, H.H.; Kumar, D.; Prasad, R.; Gopal, A.; Sardar, K.K.; *Wound healing activity of ethanolic extract of Shorea robusta Gaertn, f. resin*, Indian Journal of Experimental Biology, 50:277-281, 2012

Wani, T.A.; Kumar, D.; Prasad, R.; Verma, P.K.; Sardar, K.K.; Tandan, S.K.; *Analgesic activity of the ethanolic extract of Shorea robusta resin in experimental animals*. Indian Journal of Pharmacology, 44:493-499, 2012

Watabe, M.; Hishikawa, K.; Takayanagi, A.; Shimizu, N.; Nakaki, T.; *Caffeic acid phenethyl ester induces apoptosis by inhibition of NF- κ -B and activation of Fas in human breast cancer MCF-7 cells*, Journal of Biological Chemistry, 279:6017-6026, 2004

Xu, J.; Kim, G. M.; Chen, S.; Yan, P.; Asmed, S. H.; Ku, G.; Beckman, J. S.; Xu, X. M.; Hsu, C. Y.; *iNOS and nitrotyrosine expression after spinal cord injury*, Journal of Neurotrauma, 18:523-532, 2001

Yagi, S.; Babiker, R.; Tzanova, T.; Schohn, H.; *Chemical composition, antiproliferative, antioxidant and antibacterial activities of essential oils from aromatic plants growing in Sudan*, Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 9(8):763-70, 2016

Young, R.C.; Myers, C.E.; *Adriamycin: the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response*, Science, 19:165-167

Zaker, S.R.; Beheshti, S.; Aghaie, R.; Noorbakhshnia, M.; *Effect of olibanum on a rat model of Alzheimer's disease induced by intracerebroventricular injection of Streptozotocin*, Physiology and Pharmacology, 18(4):477-489, 2014

Zhang, J.; Biggs, I.; Sirdarta, J.; White, A.; Cock, I.E.; *Antibacterial and Anticancer Properties of Boswellia carteri Birdw. and Commiphora molmol Engl. Oleo-Resin Solvent Extractions*, Pharmacognosy Communications, 6(3):120-136, 2016

VIII. Internetverzeichnis

apps.kew.org/efloras/namedetail.do?flora=fz&taxon=11036&nameid=28088
(08.07.2016)

cellculture.meduniwien.ac.at/alternativmethoden/het-cam-assay (25.05.2016)

de.wikipedia.org/wiki/Endodontie (20.12.2015)

en.wikipedia.org/wiki/Pterocarpus_marsupium (20.01.2016)

extras.springer.com/1997/978-3-662-03335-7/DOCS/PDF_H/H2_0_2.PDF
(20.12.2015)

<http://pharmrev.aspetjournals.org/content/53/4/597.full> (04.09.2016)

http://www.infektionsbiologie.ch/seiten/modellparasiten/seiten/leishmania/steckbrief_leish.html (30.10.2016)

http://www.labor-limbach.de/Atherogener-Index.439.0.html?&no_cache=1
(06.10.2016)

sbfnl.stanford.edu/cs/bm/sm/bmst_hot.html (20.12.2015)

www.bio-protocol.org/e1288 (20.12.2015)

www.ciriscience.org/a_107-What-is-Log-Reduction (07.10.2016)

www.euro.who.int/de/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/antibiotic-resistance (29.09.2016)

www.flintgrp.com/en/news-information/documents/RawMaterials_DE.pdf
(23.10.2015)

www.henriettes-herb.com/eclectic/kings/convolvulus-scam.html (03.06.2016)

www.itto.int/files/itto_project_db_input/2595/Technical/E-PD-479-07-R2-M-Timbers-2-3.pdf (26.02.2016)

www.kremer-pigmente.de/60400.htm (24.07.2016)

www.propolis.de (22.07.2016)

www.propolis-wirkt.de/gewinnung (25.06.2016)

www.spektrum.de/lexikon/arzneipflanzen-drogen/kerria-lacca/7913 (24.07.2016)

www.symptomat.de/Pylorus (26.02.2016)

Abstract

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine Literaturrecherche zu ausgewählten Harzen und Balsamen durchgeführt, wobei der Fokus auf den flüchtigen und nicht-flüchtigen Verbindungen und deren medizinisch relevanten Wirkungen lag. Es wurden 16 Harze und Balsame ausgewählt, ausführlich beschrieben und deren vielfältiges Wirkprofil, wie unter anderem die antimikrobielle, antitumorale oder antiulcerogene Wirkung, durch Publikationen belegt.

Die Literaturrecherche ergab, dass bei 13 der 16 Harze und Balsame sowohl flüchtige als auch nicht-flüchtige Verbindungen für die therapeutische Wirkung verantwortlich gemacht werden. Darüber hinaus konnte eine antimikrobielle Wirkung bereits bei 12 der 16 Harze und Balsame festgestellt werden, die anderen 4 Harze und Balsame wurden neben ihrer antimikrobiellen Wirkung noch nicht untersucht. Diese Wirkung lässt sich auf das Vorhandensein von Phenolen, Flavonoiden und Sesquiterpenen zurückführen und hat voraussichtlich in der zukünftigen medizinischen Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen einen hohen Stellenwert. 6 Harze und Balsame zeigten eine antitumorale Wirkung. Auch hier waren vor allem Flavonoide und Phenole wirksame Substanzgruppen und könnten für den Einsatz als Zytostatika, die zudem auch arm an Nebenwirkungen wären, in Zukunft eine bedeutende Rolle spielen. Außerdem zeigten 7 der 16 Harze und Balsame, durch beispielsweise pentazyklische Triterpene, eine anti-ulcerogene Wirkung, indem sie Entzündungen hemmten und Wundheilungsprozesse förderten. Harze und Balsame sind folglich interessante pflanzliche Ressourcen für eine Bandbreite an medizinischen Einsatzgebieten.

In this diploma thesis a literature research concerning selected resins and balsams was carried out. The focus lies on the volatile and non-volatile compounds and their relevant medicinal effects. Sixteen resins and balsams were selected, fully described and their versatile active profiles, like the antimicrobial, anti-carcinogenic or anti-ulcerogenic effects, were verified by publications.

The literature review revealed that 13 out of 16 resins and balsams have been studied and their volatile and non-volatile compounds were the reason for their therapeutic effects. Furthermore 12 out of 16 resins and balsams showed antimicrobial activity, the antimicrobial activity of the other 4 resins and balsam were not tested yet. This effect is mainly associated with the presence of phenols, flavonoids and sesquiterpenes. This antimicrobial activity is of high interest, since it could be a potential medicinal resource to combat antibiotic resistance. Six resins and balsams also showed an anti-carcinogenic effect. The existence of flavonoids and phenols is the main reason for that activity. Due to the extremely low cytotoxicity and side effects of these compounds, future cytostatic drugs based on these natural compounds could be developed. Aside from that, 7 resins and balsams delivered an anti-ulcerogenic activity due to their anti-inflammatory and wound-healing properties, attributed to compounds such as pentacyclic triterpenes. Resins and balsam are therefore interesting plant resources for a wide medicinal application-field.

Lebenslauf

Name: Rodaina El Batnigi

Geburtsdatum, -ort: 6. Dezember 1988, Wien

Nationalität: Österreich



Ausbildung

1994-1998	Volksschule; Wien
1998-2006	AHS, Abschluss mit ausgezeichnetem Erfolg; Wien
seit Oktober 2006	Studium der Pharmazie, Universität Wien

Bisherige Berufserfahrung

2009	Trainerin auf Honorarbasis; „Bildung macht Schule“ Empowerment und Weiterbildung von Eltern, vor allem Eltern mit Migrationshintergrund, im Hinblick auf Kind und Schule – Vorbereitung auf den Schuleintritt/Förderung von Lernpotential und Lernstrategien/Stärkung der Eltern in ihren Handlungskompetenzen; Interface Wien und MA 17
2009	Leitung eines Frauenqualifikationsprojektes, BMWFJ (Bundesministerium für Wirtschaft, Familie und Jugend)
01.11.2010-31.01.2011	Pharmazeutische Mitarbeiterin; Marienapotheke Wien 16
2010-2011	Jugenddelegierte zur UNO-Generalversammlung, New York • Beratung der österreichischen ständigen Vertretung in Jugendangelegenheiten • Arbeit an den Resolutionen der UNO • Lobbying
1.04.2013-30.06.2014	Leitung des Mentoring-Projektes für junge Frauen, BMWFJ

Engagement

01.04.2009-31.03.2013	Vorsitzende der BJV • Geschäftsführender Vorsitz • Presse- und Öffentlichkeitsarbeit • Teilnahme an öffentlichen Veranstaltungen und Medienauftritten • Gespräche und Verhandlungen mit Ministerien und EntscheidungsträgerInnen • Vorbereitung und Leitung bzw. Teilnahme von/an Sitzungen, Steuerungsgruppen, Arbeitsgruppen oder Projektgruppen
-----------------------	---

- Strategieentwicklung der BJV Arbeit und Themenschwerpunktsetzung
- Mitwirken an Positionspapieren der BJV
- Mitverwaltung des Budgets der BJV
- Wahrnehmung von Vertretungsaufgaben
- Teilnahme an internationalen Konferenzen

1.08.2009-31.03.2013 **Mitglied des UNESCO Jugendfachbeirates**
 2011-2013 **Mitglied des Nationalen Ausschusses zur Bekämpfung von Armut**
 2011/2012/2013 **Nationales Jurymitglied des Europäischen Karlspreises der Jugend**

Auslandsaufenthalte und Konferenzen

Ägypten , Italien, Saudi Arabien, USA, Ungarn, Tschechien, Deutschland, Frankreich, Niederlande, Türkei, VAE, Bosnien und Herzegowina, Schweiz, Jordanien, Palästina/Israel, Tunesien, Kroatien, Oman, Russland