



MASTERARBEIT | MASTER'S THESIS

Titel | Title

Chemische Zusammensetzung und biologische Wirkung von
ätherischem Öl aus Bitterorangenblüten: ein Literaturreview

verfasst von | submitted by

Sirine Khedhiri BSc

angestrebter akademischer Grad | in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra pharmaciae (Mag. pharm.)

Wien | Vienna, 2025

Studienkennzahl lt. Studienblatt | Degree
programme code as it appears on the
student record sheet:

UA 066 605

Studienrichtung lt. Studienblatt | Degree
programme as it appears on the student
record sheet:

Masterstudium Pharmazie

Betreut von | Supervisor:

Ass.-Prof. Mag. Dr. Iris Stappen

„Indem du es ständig versuchst, hast du schließlich Erfolg Also: Je mehr es scheitert, desto wahrscheinlicher ist es, dass es funktioniert.“

Devise Shadok

Danksagung:

Ich möchte Frau Ass.-Prof. Mag.pharm. Dr. Iris Stappen meinen herzlichen Dank aussprechen. Ihre kompetente Betreuung, wertvollen Ratschläge und die Möglichkeit, diese Masterarbeit unter ihrer Anleitung am Department für Pharmazeutische Chemie zu verfassen, haben wesentlich zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen.

Mein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, Samia und Salah, die mich während meiner gesamten Studienzeit stets unterstützt und an meiner Seite gestanden haben.

Kurzfassung:

Die traditionelle Nutzung von Neroliöl in der Volksmedizin, beispielsweise als Beruhigungsmittel bei Wechseljahresbeschwerden, leichten Schlafstörungen, Nervosität sowie zur Behandlung von Magen-Darm-Beschwerden, Atemwegserkrankungen, Nieren- und Blasenleiden oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen, ist bislang wissenschaftlich nicht belegt. In der Pharmazie beschränkt sich der Einsatz derzeit auf die Funktion als Geschmacks- und Geruchskorrigens. Die vorliegende Masterarbeit beschäftigt sich mit der Identifikation der chemischen Hauptbestandteile des ätherischen Öls aus Bitterorangenblüten, Neroliöl, der Untersuchung ihrer Variabilität und dem Aufzeigen möglicher biologischer Wirkungen bezugnehmend auf aktuelle wissenschaftlichen Publikationen. Da Neroliöl derzeit keine bedeutende Rolle als Arzneistoff spielt, zielt diese Arbeit darauf ab, eine Grundlage auf Basis bisheriger wissenschaftlicher Studien zu schaffen, die die Entwicklung neuer pharmakologischer Präparate in der Zukunft unterstützen könnte.

Abstract:

The traditional use of neroli oil in folk medicine, for example as a sedative for menopausal symptoms, mild sleep disorders, nervousness and for the treatment of gastrointestinal complaints, respiratory diseases, kidney and bladder disorders or cardiovascular diseases, has not yet been scientifically proven. In pharmacy, its use is currently limited to its function as a flavor and odor corrector.

This master's thesis deals with the identification of the main chemical components of the essential oils from bitter orange blossoms, neroli oil, the investigation of their variability and the identification of possible biological effects, according to recent scientific literature. Since neroli oil does not currently play a significant role as a medicinal substance, this thesis aims to create a foundation based on previous scientific studies that could support the development of new pharmacological preparations in the future.

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung.....	4
Abstract.....	5
1. Einleitung	
1.1. Beschreibung/Botanik der Pflanze.....	8
1.2. Herkunft/Anbau.....	10
1.3. Herstellungsverfahren.....	10
1.4. Eigenschaften von Neroliöl.....	12
2. Chemie des ätherischen Neroliöls	
2.1. Chemische Zusammensetzung.....	13
2.2. Untersuchung der verschiedenen chemischen Gruppen von Neroliöl	
2.2.1. Monoterpene.....	26
2.2.2. Sesquiterpene.....	33
2.2.3. Wichtige Inhaltsstoffe im Neroliöl.....	34
2.3 Verfälschungsproblematik.....	36
3. Biologische Wirkungen des ätherischen Neroliöls	
3.1. Anxiolytische Wirkung.....	38
3.2. Antimikrobielle und antifungale Wirkung.....	43
3.3. Antioxidative Wirkung.....	46
3.4. Entzündungshemmende, antiangiogene Wirkung bei Endometriose.....	49
3.5. Linderung von Wechseljahresbeschwerden bei postmenopausalen Frauen.....	53
4. Sicherheitsprofil von Neroliöl.....	56
5. Conclusio.....	58
6. Literaturverzeichnis.....	59
7. Tabellenverzeichnis.....	68
8. Abbildungsverzeichnis.....	69



Citrus x aurantium
[Österreichische Bundesgärten]

1. Einleitung

1.1. Beschreibung/Botanik der Pflanze:

Bitterorange, auch unter den Namen Pomeranze oder Sauerorange bekannt, zählt zu den Zitruspflanzen und gehört zur Familie der Rautengewächse (Rutaceae). Sie ist vermutlich im südlichen China als Hybrid zwischen Mandarine (*Citrus reticulata* BLANCO) und Pampelmuse (*C. maxima* (BURM.) MERR.) entstanden und wird wissenschaftlich als *Citrus x aurantium* L. bezeichnet, wobei x auf die Kreuzung, *aurantium* auf die orangene Farbe der Früchte hindeutet [1] [2] (Tab. 1; Abb.1) [3] (Abb.2) [4]. Das Wort *citrus* stammt aus dem Lateinischen und wurde ursprünglich für verschiedene Pflanzen, die als Duftstofflieferant dienten, verwendet. Man vermutet, dass der Name auf das griechische Wort *Kedros* zurückgeht, welches ursprünglich Zedernbäume bezeichnete, aufgrund ihres aromatischen Holzes. Im Laufe der Zeit wurde der Begriff jedoch mit Zitruspflanzen assoziiert, da auch diese für ihre duftenden Blätter, Blüten und Früchte bekannt sind [3]. Zitruspflanzen sind etwa zehn Meter große Bäume. Ihre Früchte sind bitterer und kleiner als die der Süßorange. Sie haben eine kugelförmige Gestalt und eine typische orangene Farbe. Die Blätter sind oval, gestielt, ganzrandig, wechselständig und ledrig. (Abb.3) [5] Die Blüten sind weiß, zwittrig, radiärsymmetrisch, stehen einzeln oder mit mehreren Blüten in den Blattachseln und duften eigenartig aromatisch stark. Fünf bis zwölf Prozent der Blüten haben nur Staubgefäße, kein Gynäzeum. Die fünf bis maximal acht Kronblätter sind weiß. Die Staubblätter sind zahlreich (mind. zwanzig) mit gelben Staubbeuteln und an der Basis findet man vier bis fünf weiße verwachsene Staubfäden. Der Fruchtknoten ist oberständig.

- Name in anderen Kulturen:
- Englisch: Sevilla Orange/ Bitter Orange
 - Deutsch: Pomeranze
 - Arabisch: Narandsch
 - Spanisch: Naranja
 - Italienisch: Arancio
 - Niederländisch: Bittere Oranje Appel

Tabelle 1 Systematik von Bitterorange [4]

Stammpflanze (Latein)	<i>Citrus x aurantium</i> L.
Stammpflanze (Deutsch)	Bitterorange
Arzneidroge (Latein)	<i>Aurantii amari flos/Aurantii amari floris aetheroleum</i>
Arzneidroge (Deutsch)	Bitterorangenblüten/Bitterorangenblütenöl=Neroliöl
Familie	Rutaceae
Gattung	Zitruspflanzen
Ordnung	Seifenbaumartige (Sapindales)

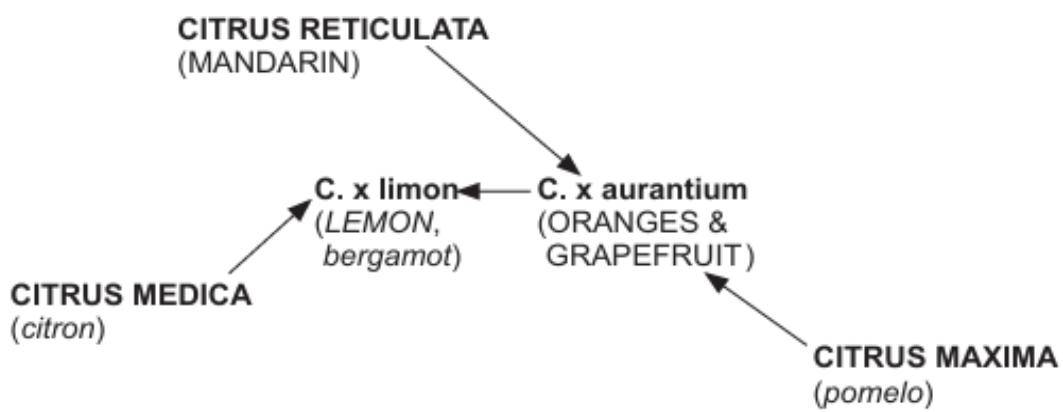


Abbildung 1 Ursprung der Bitterorange und anderer Zitruspflanzen [3]



Abbildung 2 Bitterorange [4]



Abbildung 3 Bitterorangenblüten [5]

1.2. Herkunft/Anbau:

Neroliöl wurde nach der italienischen Prinzessin Anna Maria de la Tremoille benannt, die im 16. Jahrhundert in der Stadt Nerola auf Sizilien lebte. Sie ließ das Orangenblütenöl Neroli auf ihre Badetücher und Handschuhe auftragen, weil sie diesen Duft der Überlieferung nach über alles liebte. [6] Die Bäume der Bitterorange sind spätestens im 11. Jahrhundert nach Italien gekommen. Sie wurden dann weiter von den Arabern über die Iberische Halbinsel und Sizilien nach Europa gebracht. [7] Die genaue Herkunft der Bitterorange ist heute nicht mehr exakt bekannt [8], der Ursprung liegt aber wahrscheinlich in den südlichen, tropischen Regionen von Asien, insbesondere in Ländern wie Indien, China und dem Iran [9]. Es ist jedoch eindeutig belegt, dass die Bitterorange seit über 4.000 Jahren hauptsächlich wegen ihrer Frucht angebaut wird [10]. Im Jahr 1542, kam sie als Statussymbol eines österreichischen Kaisers in die Wiener Hofburg, die Früchte wurden damals nach einer griechischen Legende als „Goldene Äpfel“ bezeichnet. [7]

Der Anbau erfolgt heute hauptsächlich in Regionen, in denen das Klima und der Boden für die Entwicklung der Pflanze günstig sind, wie zum Beispiel auf Sizilien, in Spanien, Südfrankreich und Portugal, sowie in zahlreichen tropischen und subtropischen Regionen, Heute sind vorwiegend Tunesien, Marokko, Algerien sowie Spanien und die Karibik die typischen Anbauggebiete. [11]

1.3. Herstellungsverfahren:

Im traditionellen Verfahren wird das ätherische Neroliöl durch Hydrodestillation von Bitterorangenblüten gewonnen (1000kg Blüten ergibt 1kg Neroli Öl). [12-19]

► Hydrodestillation bedeutet: Die frischen geernteten Bitterorangenblüten werden schwimmend, direkt im Wasser gekocht, anstatt - wie bei vielen anderen ätherischen Ölen - heißen Wasserdampf durch die Blütenmasse zu leiten (Abb.4) [20]. Die beste Qualität wird von Blüten erzielt, die sich gerade erst zu öffnen beginnen.

Minderwertiges Öl entsteht, wenn die Blüten durch Abschlagen von den Bäumen und nicht von Hand geerntet werden. Für ca. drei Stunden (nach dem Fallen des ersten Tropfens des Destillats) werden sie dann in einer herkömmlichen Destillationsanlage

destilliert.[13] [21] Der dabei entstehende Dampf wird mithilfe einer Kondensationsvorrichtung abgekühlt, wo er zur Flüssigkeit kondensiert. Beim Abkühlen trennen sich in zwei Phasen: Das ätherische Neroliöl, das eine geringere Dichte als Wasser aufweist, bildet die obere Phase und das Orangenblütenwasser (Hydrolat) bildet die wässrige Phase. Das Kondensat (Gemisch aus Wasser und Neroliöl) wird in einem Behälter gesammelt.[13]

Anmerkung: Da ein Teil an ätherischem Öl im Destillat vorhanden sein könnte, kann das gewonnene Orangenblütenwasser einer Liquid-Liquid-Extraktion (v/v) bei Raumtemperatur mit Cyclohexan als organischem Lösungsmittel unterzogen werden. [13] Das daraus gewonnene Produkt wird als „Orangenblütenwasser-Absolue“ bezeichnet.[21]

Aufgrund der einfachen Bedingungen und der geringeren Kosten ist diese traditionelle Methode bis heute noch bewährt. Sie weist aber leider einige Einschränkungen auf, die hauptsächlich auf die lange Erhitzungszeit zurückzuführen ist, die für die Verdampfung von ätherischem Öl aus Bitterorangenblüten benötigt wird.[22] Solche Nachteile führten zum Verlust oder zur Hydrolyse mehrerer Komponenten, die einen Einfluss auf die qualitativen Eigenschaften des Öls haben, wie eine Studie zeigte [13]. Zusätzlich besteht das Risiko von Vergiftungen durch die Lösungsmittelrückstände, die bei der Lösungsmittlextraktion entstehen können.[22] Aufgrund der Einschränkungen untersuchten die Autoren in einer Studie sieben verschiedene Extraktionsmethoden (commercial hydrodistillation (CoM), hydrodistillation (HD), steam distillation (SD), Ohmic-assisted hydrodistillation (OAHD), solvent-less microwave extraction (SLME), solvent-free microwave extraction (SFME) und microwave-assisted hydrodistillation (MAHD)) und ihre Auswirkungen auf die Ausbeute an ätherischem Öl aus Bitterorangenblüten, auf das Verhältnis von Extraktionsausbeute zur Extraktionszeit sowie die chemische Zusammensetzung des Öls.[22] Die Daten dieser Studie zeigten deutlich, dass die Destillationsmethode mittels Mikrowellenenergie eine kürzere Extraktionszeit (45 min versus 150 min), geringeren Energieverbrauch, günstigere Produktionskosten sowie ein geringeres Vergiftungsrisiko durch Lösungsmittelrückstände als bei der Hydrodestillationsmethode aufwies [23], aber die Extraktionsausbeute bei der traditionellen Hydrodestillation die höchste im Vergleich zu den anderen Extraktionsverfahren war.[22]

Eine weitere Untersuchung präsentierte den Unterschied eines alternativen Extraktionsverfahrens (Ultrasonicassisted headspace solid phase microextraction (UA-HS-SPME)) zur herkömmlichen Hydrodestillation. Bei der anschließenden GC-MS-Analyse konnten einige Komponenten (β -Cucuben, Bicycloelemen, Thymol, neo-allo Ocimen, Plinol-d und Zingiberen) in der chemischen Zusammensetzung, welche bei der UA-HS-SPME identifiziert wurden, bei der Hydrodestillation nicht nachgewiesen werden. Dies verdeutlicht, dass UA-HS-SPME mehr flüchtige Verbindungen detektieren kann. Dies spricht für die hohe Sensitivität und Selektivität der Methode, insbesondere für flüchtige und gering konzentrierte Substanzen. [16]



Abbildung 4 Heutige traditionelle Hydrodestillation in Tunesien (Region "Nabeul") [20]

1.4. Eigenschaften von Neroliöl:

Das ätherisches Öl Neroli ist eine flüchtige, blass- bis goldgelbe Flüssigkeit mit einem charakteristischen, leicht süßen, warm-weichen, frischen, blumigen Duft, der für die Orangenblüten typisch ist, sowie würzigem aromatischen Geschmack, der schwach bitter ist. [9] [12] [27] Die chemischen und physikalischen Eigenschaften des Öls sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Chemische und physikalische Eigenschaften von Neroliöl [27]

Aggregatzustand:	Flüssig
Flammpunkt:	60 – 65°C
Dichte bei 20°C:	0.865 – 0.876 [g/mL]
Löslichkeit in Ethanol:	Löslich
Löslichkeit in flüssigen pflanzlichen Fetten:	Löslich
Löslichkeit in Wasser:	Unlöslich
Stabilität:	Stabil unter normalen Bedingungen von Temperatur und Druck

2. Chemie des ätherischen Neroliöls

2.1. Chemische Zusammensetzung des ätherischen Neroliöls:

Zunächst bilden fünf Hauptgruppen die Grundlage der chemischen Zusammensetzung des ätherischen Neroliöls [28]:

- ❖ Monoterpen-Kohlenwasserstoffe
- ❖ Sauerstoffhaltige-Monoterpene
- ❖ Sesquiterpen-Kohlenwasserstoffe
- ❖ Sauerstoffhaltige-Sesquiterpene
- ❖ Sonstige Inhaltsstoffe

Gemäß den Vorgaben des EuAB sind für ätherische Öle aus Bitterorangenblüten spezifische Konzentrationen der Hauptkomponenten Linalool und Linalylacetat festgelegt (Tab.3).

Tabelle 3 Zusammensetzung von Neroliöl nach EuAB im Vergleich mit [28]

Inhaltsstoffe im EuAB	Quantitative Angaben im EuAB (%)	Quantitative Ergebnisse aus [28] (%)
(E)-Nerolidol	1,0 - 5,0	1,12
α -Terpineol	2,0 - 5,5	1,26
β -Pinen	7,0 - 17,0	9,21
<i>cis</i> - β -Ocimen	0,9 - 8,2	0,11
Farnesol	0,8 - 4,0	$\leq 0,1$
Geraniol	0,45 - 4,09	2,46
Geranyl-acetat	1,0 - 5,0	2,49
Limonen	9,0 - 18,0	5,03
Linalool	28,0 - 44,0	41,82
Linalylacetat	2,0 - 15,0	13,75
Methylantranilat	0,1 - 1,0	0,29
Myrcen	0 - 6,26	$\leq 0,1$
Nerol	0,19 - 3,43	0,34
Neryl-acetat	$\leq 2,5$	1,01
<i>trans</i> -Beta-Ocimen	0,10 - 1,0	0,36

Die Ergebnisse der Studie [28] entsprechen den Erkenntnissen des EuAB, in dem festgelegt wurde, in welchem Ausmaß Linalool und Linalylacetat, die beiden Hauptkomponenten der Neroliöle, enthalten sein müssen. Die Autoren stellten fest, dass Neroli, gewonnen aus *C. aurantium* aus der Region Monastir (Tunesien), durch einen hohen Anteil an Linalool (41,82 %) und Linalylacetat (13,75 %) gekennzeichnet war. [28]

Eine weitere vergleichende Studie [29] zur chemischen Zusammensetzung der ätherischen Öle aus *C. aurantium* aus Tunesien, zeigte einige Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung (Tab. 4). Neroliöl, das aus Bitterorangenblüten der Region Nabeul (Tunesien) extrahiert und analysiert wurde, wies keine nennenswerten Mengen der beiden Hauptverbindungen Linalool und Linalylacetat auf. (Tab. 4) Stattdessen zeigte sich bei das zyklisches Monoterpen Limonen als Hauptbestandteil des tunesischen Neroliöls (27,5 %), während es bei [28] nur in geringer Menge (5,03 %) vorhanden war. Es wurden [29] wesentlich höhere Konzentrationen von (E)-Nerolidol mit 17,5 %, alpha-Terpineol mit 14% und alpha-Terpinylacetat mit 11,7 % festgestellt. Im Gegensatz dazu konnten mehrere in der Literatur [30] aufgeführte Komponenten, wie β -Pinen und Citronellol, im tunesischen Neroliöl bei dieser Studie [29] nicht nachgewiesen werden. Weitere Monoterpene bei

[29] in hohen Mengen waren (E)- β -Ocimen (4,3 %) und d-3-Caren (2,4 %). Die Sesquiterpenverbindungen machten 30,2 % des gesamten ätherischen Öls aus, wobei (E)-Nerolidol (17,5 %) den Hauptanteil dieser Gruppe stellte, gefolgt von (E,E)-Farnesol (8 %) und γ -Elemen (3,4 %) (Tab. 4) [29].

Die Tatsache, dass die chemischen Verbindungen Linalool und Linalylacetat in der Analyse von [29] nicht nachgewiesen wurden könnte auf verschiedene Faktoren zurückzuführen sein, welche die Variabilität der chemischen Zusammensetzung des ätherischen Neroliöls beeinflussen. Darunter fallen die Saison der Ernte, der Reifegrad der Pflanzen, der geografische Standort des Anbaus (Breite, Länge, Höhe, Bodenbeschaffenheit, relative Luftfeuchtigkeit und Windverhältnisse), die Extraktionsmethode sowie die Verwendung von trockenem oder frischem Pflanzenmaterial [31] [32] [16].

Ebenfalls berichtete eine weitere Studie [17] (Tab. 4), dass die chemische Zusammensetzung des untersuchten Neroliöls hauptsächlich von sauerstoffhaltigen Monoterpenen dominiert würde, insbesondere Linalool mit einem Anteil von 14,1 %, α -Terpineol mit 4,9 %, Hotrienol mit 1,6 % und Nerol mit 1,5 %. Zusätzlich waren in vergleichbar hohen Mengen Monoterpen-Kohlenwasserstoffe wie Limonen (5,8 %), β -Pinen (2,4 %), β -Ocimen (2,3 %) und Myrcen (1,6 %) enthalten. Tetrapentacontan stellte den größten Anteil der aliphatischen Kohlenwasserstoffe dar, gefolgt von Dotriacontan. Die sauerstoffhaltigen Sesquiterpene bestanden vorwiegend aus Nerolidol (5,2 %) und Farnesol (1,6 %). Die Esterverbindungen, die in höchsten Konzentrationen vorkamen, waren Linalylacetat (4,53 %) und Nerylacetat (4,06 %). [17]

Die Ergebnisse dieser Studie entsprechen jenen von [11], [31] und [33], die ebenfalls berichteten, dass ätherisches Öl von *C. aurantium* hauptsächlich aus Linalool, Limonen, α -Terpineol, Nerolidol, Beta-Pinen, Nerylacetat, Farnesol und Linalylacetat bestand. Die in [17] ermittelten Konzentrationen von Hotrienol (1,6 %), Myristinsäure (3,7 %), Squalen (6,8 %) und Tetrapentacontan (15,2 %) lagen deutlich höher als die in der bisherigen Literatur berichteten Werte [29] [34] [12]. Einige Komponenten wie Geraniol und Citronellol, die in der Literatur erwähnt wurden, wurden im ätherischen Öl von [17] jedoch nicht nachgewiesen. Die Verbindungen β -Cholesta-5,22-dien-3-ol Herboxid-Isomer und Isochiapin B wurden erstmals nachgewiesen und sind in der bisherigen Literatur nicht beschrieben. Möglicherweise ist das Auftreten dieser

Verbindungen auf Verunreinigungen während des Extraktionsprozess zurückzuführen, was weitere Untersuchungen erfordert.

Tabelle 4 Variabilität der chemischen Zusammensetzung von verschiedenen Neroliölen [11] [17] [29] [31] [33]

Phytochemisches Profil (%)					
Autoren/Jahr der Publikation					
Bioaktive Komponenten	Degirmenci und Erkurt, 2019 [17]	Trabelsi et al., 2014 [11]	Sarrou et al., 2013 [31]	Dhifi et al., 2013 [33]	Ben Hsouna et al., 2013 [29]
β-Pinen	2,43	3,01	19,08 ± 0,18	0,03	
α-Pinen		0,46	1,35 ± 0,01	0,5	0,2
Sabinen		0,44	2,01 ± 0,20		0,5
β-Myrcen	1,61	0,36	1,59 ± 0,01	8,1	0,3
d-3-Caren			0,17 ± 0,00		2,4
Limonen	5,8	2,16	12,04 ± 0,16	6,9	27,5
<i>trans</i> -β-Ocimen	2,31		6,06 ± 0,01		4,3
<i>cis</i> -β-Ocimen			0,77 ± 0,02		0,8
Linalool	14,12	39,74	29,14 ± 0,38	25,7	
<i>cis</i> -Linalooloxid		0,53			
<i>trans</i> -Linalooloxid		0,49	0,29 ± 0,02		
Hotrienol	1,6				
Ethylbenzen					0,1
1,8-Cineol		0,54		0,3	
α-Terpineol	4,87	7,30	4,56 ± 0,05		14
α-Terpinolen			0,47 ± 0,01	0,4	
Terpinen-4-ol		0,26			0,4
γ-Terpinen			0,36 ± 0,01	0,8	0,3
α-Terpinen				1,9	
Terpendiol		0,43			
Terpin-4-ol			0,68 ± 0,02		
Nerol	1,51	0,99	0,83 ± 0,02	1,8	
Linalylacetat	4,53	25,44	3,88 ± 0,40	14,2	
p-Cymen				4,5	0,2
Benzoessäure, 2-Aminomethylester	1,68				
Methylantranilat		0,66	0,19 ± 0,00		1,2
Nerylacetat	4,06	1,74	1,30 ± 0,01	0,1	
Geranylacetat		3,03	2,59 ± 0,04	7,1	

„Tabelle 4, wird fortgesetzt“

Geranylaceton					0,1
Bornylacetat				5,5	
α -Terpinylformat					0,3
α -Terpinylacetat					11,7
Nerolidylpropionat					0,1
β -Terpinylacetat			0,20 $\pm$ 0,00		1,7
β -Elemen				8,5	0,3
γ -Elemen			0,12 $\pm$ 0,00		3,4
<i>trans</i> -Caryophyllen	1,25		0,42 $\pm$ 0,01		
α -Cadinol					0,1
β -Caryophyllenoxid					0,1
Geranial		0,43			0,3
Geraniol			4,31 $\pm$ 1,43	4,0	0,3
(E)-Nerolidol	4,41	6,91	1,76 $\pm$ 0,03		17,5
(Z)-Nerolidol					0,2
Farnesol	1,63	4,28	5,14 $\pm$ 0,02		8,0
Farnesal					0,9
Myristinsäure	3,69				
Germacren D					0,7
δ -Germacren			0,13 $\pm$ 0,01		
Squalen	6,77				
Tetrapentacontane	15,2				
Tetrateracontane					0,1
Dotriacontan	1,04				
Tridecane				0,01	
Nonadecan				0,02	
Indol		0,45			
Isopulegol					1,0
Docosane					0,1
Tetracosane				1,5	
α -Phellandren			1,1		
Camphre				0,2	
Citronellol				3,4	
p-Cymen-8-ol				0,1	
Methyl-Eugenol				0,6	

Die in Tabelle 5 zusammengefasste chemische Analyse veranschaulicht die chemische Zusammensetzung von Neroliöl aus verschiedenen Regionen.

Tabelle 5 Zusammensetzung von Neroliöl aus verschiedenen Regionen, Spuren < 0,05. [28] [35]

	Bioaktive Komponenten	Phytochemisches Profil [%] nach Region [28] [35]				
		Tunesien	Chania	Brasilien	Korsika	Roxani
Monoterpen- Kohlenwasserstoffe	α -Pinen	0,77	0,5	0,6	0,6	0,6
	β-Pinen	9,21	8,5	11,1	9,4	10,1
	α-Thujen	6,15				
	α -Terpinen	0,72	0,06	0,07	0,07	0,07
	γ -Terpinen	$\leq 0,1$	0,1	0,1	0,1	0,1
	Terpinolen	$\leq 0,1$	0,3	0,4	0,4	0,3
	Limonen	5,03	6,8	8,2	6,3	11,2
	Sabinen	$\leq 0,1$	0,8	1,1	1,1	1,3
	Camphen	1,93				
	α -Fenchon	$\leq 0,1$				
	α -Phellandren	$\leq 0,1$				
	β -Phellandren	$\leq 0,1$	0,2	0,2	0,2	0,2
	(E)- β -Ocimen	0,11	0,7	0,7	0,7	0,5
	p-Cymen	$\leq 0,1$				
	o-Cymen	$\leq 0,1$				
	Myrcen	$\leq 0,1$	1,8	1,8	1,8	1,5
	Tricyclen	$\leq 0,1$				
	(Z)- β -Ocimen	0,36	6,2	6,5	6,5	6,4
	δ -3-Caren	$\leq 0,1$				
Sauerstoffhaltige- Monoterpene	Linalool	41,82	35,9	30,1	32,6	30,5
	Geraniol	2,46	3,3	3,3	3,4	2,9
	α -Terpineol	1,26	4,8	4,7	5,3	4,4
	cis-Linalooloxid	0,28	0,06	Spuren	0,1	0,1
	Nerol	0,34	1,1	1,3	1,6	0,9
	trans-Linalooloxid	0,17	0,2	0,2	0,1	0,2
	Terpinen-4-ol	0,4	0,2	0,2	0,3	0,3
	(Z)-Sabinen Hydrat	$\leq 0,1$				
	(E)-p-Menth-2-en-1-ol	$\leq 0,1$				
	cis-p-Menth-2-en-1-ol	$\leq 0,1$				
	1,8-Cineol	$\leq 0,1$				
	Geranial	0,28				
	Neral	4,8				
	Citronellal	$\leq 0,1$				
	α -Terpinyl acetat	2,57				

„Tabelle 5, wird fortgesetzt“

	Linalylacetat	13,75	11,4	12,5	14,3	9,8
	Geranylacetat	2,49	2,7	2,9	3,8	3
	Nerylacetat	1,01	1,5	1,5	1,8	1,4
	Linalyl propionat	≤ 0,1				
	Citronellylacetat	≤ 0,1				
Sesquiterpen- Kohlenwasserstoffe	β-Caryophyllen	0,45	0,4	0,3	0,3	0,3
	β-Elementen	≤ 0,1				
	γ-Elementen	0,29				
	Cubeben	≤ 0,1				
	δ -Elementen	≤ 0,1				
	α-Copaen	≤ 0,1				
	(E)-β-Farnesen	≤ 0,1	Spuren	Spuren	Spuren	0,06
	α-Humulen	≤ 0,1				
	β-Bisabolen	≤ 0,1				
	Bicyclogermacren	≤ 0,1				
	(E,E)-α-Farnesen	≤ 0,1	Spuren	Spuren	Spuren	0,06
	δ-Cadinen	≤ 0,1				
	(E)-β-Bergamoten	≤ 0,1				
Sauerstoffhaltige- Sesquiterpene	(E)-Nerolidol	1,12	1,7	1,6	0,9	1,6
	(E,Z)-Farnesol	≤ 0,1	6,3	7,4	3,1	4,5
	(E,Z)-Farnesylacetat	0,24				
	Caryophyllenoxid	≤ 0,1				
Sonstige Inhaltsstoffe	Anthranilsäuremethylester	0,29				
	Jasmon	≤ 0,1				
	2-Phenylethylacetat	≤ 0,1				
	Indol	0,1	0,7	0,8	0,8	0,4
	Hexylacetat	≤ 0,1				
	6-Methyl-5-hepten-2-on	≤ 0,1				
	Nonal	≤ 0,1				
	alpha-p-Dimethylstyren	≤ 0,1				

Wie daraus ersichtlich ist, variierte die chemische Zusammensetzung von Neroliöl je nach Herkunft erheblich. Die Ergebnisse von [28] zeigten, dass die sauerstoffhaltigen Monoterpene, insbesondere Linalool und Linalylacetat, die Hauptbestandteile des Öls bilden, gefolgt von den Monoterpen-Kohlenwasserstoffen. Dabei traten α-Thujen (6,15 %) und β-Pinen (9,21 %) als die am häufigsten nachgewiesenen Kohlenwasserstoff-Monoterpene auf.

In der Studie [35] untersuchten die Autoren die chemische Zusammensetzung von Neroli, das aus Bitterorangenblüten von vier verschiedenen Herkunftsregionen

gewonnen wurde, wobei die Bitterorangenbäume unter identischen Boden- und Klimabedingungen sowie in derselben Anbauweise kultiviert wurden. Es lassen sich Unterschiede in den Anteilen mehrerer Komponenten zwischen den Herkünften aus Chania (Griechenland), Brasilien, Korsika (Frankreich) und Roxani (Griechenland) erkennen: Neroliöl aus den Bitterorangenbäumen aus der Region Roxani hatte einen hohen Gehalt an Limonen sowie an Sabinen, während die Anteile an β -Myrcen, Linalylacetat, α -Terpineol, Nerol, Geraniol und Indol niedrig waren. Das ätherische Öl Bitterorange aus Chania wies die geringsten Mengen an β -Pinen, Sabinen, (Z)- β -Ocimen und Geranylacetat auf, während Linalool (35,9 %) den höchsten Anteil darstellte. Das brasilianische Neroliöl zeichnete sich wiederum durch einen hohen Gehalt an β -Pinen und Farnesol aus, jedoch war der Linalool-Gehalt mit 30,1 % etwas niedriger. Im korsischen Neroliöl waren die Mengen an Linalylacetat, α -Terpineol, Nerylacetat, Geranylacetat und Nerol im Vergleich zu den drei anderen Regionen am höchsten. Diese Variabilität in der chemischen Zusammensetzung von Neroliöl könnte auf genotypische Unterschiede zurückzuführen sein.[35] (Tab.5)

Andere Studien aus verschiedenen Ländern zeigten weitere bemerkenswerte Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung von Neroliöl: In der Studie [18] (Tab. 6) identifizierten die Autoren bei der quantitativen Analyse von fünf Proben ägyptischer Neroliöle 86 potenziell aktive Komponenten, die zusammen ca. 99 % des ätherischen Öls ausmachten, wobei Linalool (43,7-53,3 %) und Limonen (7,9-11,9 %) die dominierenden Bestandteile waren. Zusätzlich zu den in der Literatur bereits erwähnten Molekülen konnten auch weitere Verbindungen identifiziert werden (siehe Tab.6, durch * gekennzeichnet). In einer weiteren Studie [36] (Tab.6) bestätigten die Autoren ebenfalls, dass Linalool mit einem Anteil von 30,0 % der am höchsten konzentrierte Bestandteil der chemischen Zusammensetzung von Neroliöl war, gefolgt von Linalylacetat mit einem Anteil von 14,9 %. Mehrere zuvor aufgeführte NebenkompONENTEN wurden in dieser Studie nicht bestätigt, dafür jedoch das Vorhandensein von drei neuen Molekülen (Eicosane, Tetracosane und Pentacosane), die in Spuren vorlagen. In der Untersuchung [13] (Tab.6) wurde auch berichtet, dass Linalool den Hauptanteil des Öls mit einem Anteil von 39,4 % ausmachte, jedoch gefolgt von β -Pinen mit 13,3 % und Limonen mit 11,5 %, während auch *trans*-Linalooloxid mit 0,3 % detektiert wurde. In einer weiteren Studie [37] (Tab.6) untersuchten die Autoren das ätherische Öl der Bitterorangenblüten aus Algerien und

fanden heraus, dass die Verbindungen mit den höchsten Konzentrationen bei der chromatographischen Analyse Limonen (50,5 %), Linalool (9,9 %), (E)- β -Ocimen (7,8 %) und Sabinen (5,0 %) waren. Die Studie [38] (Tab.6) bestätigte, dass Linalylacetat mit 42,8 % den Hauptbestandteil des Öls bildete, gefolgt von Linalool (27,4 %) und Geranylacetat (10,2 %). Zudem wurde ein Anteil von 3,5 % Limonendioxid festgestellt.

Bei der Studie [9] identifizierten die Autoren die chemische Zusammensetzung von Neroli aus Bitterorangenblüten aus dem Iran (Fasa) und fanden neben den Verbindungen Linalool, Linalylacetat und Limonen auch (E,Z)-2,6-Farnesol (2,1–9 %), (E)-Nerolidol (6,1–8,9 %), β -Pinen (5,8–8,7 %), (E)- β -Ocimen (3,7–7,9%) und Geranylacetat (4,2–5,7%) in hohen Konzentrationen. Eine Gegenüberstellung der Untersuchungen ist in Tabelle 6 abgebildet.

Eine weitere Arbeitsgruppe verglich die chemische Zusammensetzung von Neroliöl, das aus zwei verschiedenen Regionen (Shiraz und Babol) im Iran stammte, und mit zwei verschiedenen Extraktionsverfahren (UA-HS-SPME und HD) hergestellt wurde. Die Anteile der einzelnen Komponenten in den verschiedenen *C. aurantium*-Proben variierten hier ebenfalls. Beispielsweise wurden Kampfer und Borneol ausschließlich in der älteren Probe aus Shiraz nachgewiesen, während Thymol nur in der Probe aus Babol vorkam. Neo-allo-Ocimen, Plinol-D und Zingiberen wurden in allen Proben mittels SPME-Methode identifiziert, jedoch in den durch Hydrodestillation gewonnenen Proben nicht gefunden. Heptadecan, Tridecanal, Benzylbenzoat und Tritetracontan wurden nur in den neuen Proben aus Shiraz entdeckt.[16]

Tabelle 6 Variabilität der chemischen Zusammensetzung von Neroliöl [9] [13] [18] [36] [37] [38]

„Tabelle 6, wird weiter fortgesetzt“

Phytochemisches Profil (%)						
Autoren/Jahr der Publikation						
Bioaktive Komponenten	Bonaccorsi et al., 2011 [18]	Makhoul et al., 2012 [36]	Ellouze et al., 2014 [13]	Acar et al., 2021 [38]	Benzaid et al., 2021 [37]	Mohagheghiapour et al., 2022 [9]
α-Thujen	0,01-0,02	Spuren				
α-Pinen	0,15-0,26	0,22	0,95		0,63	0,44-1,74
Camphen	0,01	Spuren			0,02	
Sabinen	0,85-1,56	0,43	2,61		5,01	0,51-1,64
β-Pinen	1,89-3,70	6,09	13,26		3,00	5,76-8,06
6-Methyl-5-hepten-2-on *	0,02					
Myrcen	1,43-1,74	0,59	0,22		2,17	0,36-2,06
Citronellal					0,27	
cis-Dehydrolinalooloxid *	0,02					
α-Phellandren	0,01-0,02					
δ-3-Caren	0,03-0,09				0,86	
(E)-2-Hexenylacetat	0,01					
α-Terpinen	0,04-0,13					
p-Cymen	0,06-0,13	0,2				
Limonen	7,87-11,89	8,42	11,46		50,56	10,95-13,07
(z)- β-Ocimen	0,47-0,61		8,12		3,54	0,55-0,89
(E)- β-Ocimen	3,31-5,11	0,1	0,30		7,82	3,69-6,31
γ-Terpinen	0,11-0,28		1,11		0,64	0,76
cis-Linalooloxid	0,13-0,25	0,16	0,61			0,4-1,8
trans-Linalooloxid			0,28			0,29-1,66
Terpinen-4-ol	0,44-0,79	0,11	1,06		0,32	
Terpinolen	0,26-0,43				0,48	
α-Terpineol	5,50-6,22	2,5		3,26	0,12	0,82-1,1
Linalool	43,69-53,33	29,99	39,43	27,41	9,89	18,95-22,07
4,8-Dimethyl-1,3(E),7-nonatrien	0,03-0,05					
cis-p-Menth-2-en-1-ol	0,02-0,03					
trans-Limonenoxid *	0,01-0,10					
trans-p-Menth-2-enol *	0,01-0,03					
p-Cymen-8-ol *	0,01-0,03					
(Z)-3-Hexenylbutanoat *	0,01-0,02					

„Tabelle 6, wird fortgesetzt“

α -Terpineol	5,50-6,22		2,89			
<i>trans</i> -Piperitol	0,01-0,02					
Nerol	0,95-1,28	0,75	0,93			0,32-0,45
Neral	0,03	0,04			0,08	
Carvon	0,01-0,03					0,36
Linalylacetat	2,19-14,57	14,94	4,48	42,77	1,61	25,42-31,42
Geraniol	3,83				1,53	
<i>trans</i> -Myrtanol *	0,01-0,02					
Geranial	0,05-0,07	0,21		0,64	0,26	
Bornylacetat *	0,01					
Geranylformat *	0,01-0,04					
Methylgeranoat *	0,01-0,02					
Linalylpropanoat *	0,02					
Bicycloelemen	0,01					
β -Elemen	0,03-0,06					
Methylantranilat	0,04-0,12					
α -Terpinylacetat	0,05-0,07					
Citronellylacetat	0,02					
Nerylacetat	1,43-1,45	2,39	1,57		1,52	2,26-2,99
Geranylacetat	3,01-3,08	4,83	2,87	10,21	2,26	4,22-5,57
β -Elemen	0,09-0,18					
(E)-Jasmon *	0,01-0,02					
n-Tetradecan	0,01					
<i>cis</i> - α -Bergamoten *	0,01					
Methyl N-methylantranilat	0,01-0,04				2,35	
β -Caryophyllen	0,56-0,94		1,02		1,21	0,47-0,59
Perillylacetat	0,01					
Aromadendren	0,01					
Geranylaceton *	0,03-0,04					
(E)- β -Farnesen	0,09-0,22					
α -Humulen	0,06-0,11					
9-epi- β -Caryophyllen *	0,01					
Geranylpropanoat *	0,01					
Germacren D	0,03-0,08					
Bicyclogermacren *	0,05-0,16					
α -Muurolen	0,01-0,02					
<i>trans</i> -Pinocarveol						0,73
γ -Cadinen	0,01					
(E,E)- α -Farnesen	0,01-0,05					

„Tabelle 6, wird weiter fortgesetzt“

γ-Cadinen	0,01					
β-Sesquiphellandren *	0,01					
(E,E)- α-Farnesen	0,01-0,05					
β-Cadinen	0,02-0,04					
β-Sesquiphellandren *	0,01					
(E)-Nerolidol	1,15-2,35	4,86	4,44			6,11-7,45
Spathulenol *	0,03-0,05					
Caryophyllenoxid	0,02-0,04		0,26			0,45
Globulol *	0,01-0,02					
Cadin-4-en-10-ol *	0,01-0,02					
n-Tetradecanol *	0,02-0,03					
2,3-Dihydrofarnesol *	0,01-0,04					
β-Sinensal *	0,08-0,09					
(E,Z)-2,6-Farnesal*	0,01-0,03					0,3-0,4
(E,E)-2,6-Farnesol	1,17-2,03	9,86	1,51			
(E,E)-2,6-Farnesal	0,02-0,04	0,92				
(E,Z)-2,6-Farnesol						2,15-7,48
α-Sinensal *	0,01-0,02					
Farnesylacetat	0,02-0,04					0,27-1,37
Geranylinalool *	0,02-0,03					
Eicosane		0,03				
Tetracosane		0,09				
Pentacosane		0,02				
Indole						0,31-0,45
Tricosane						0,28-0,42
cis-Carveol *	Spuren					
trans-Carveol						0,38
Linalool-8-monooxygenase				0,80		
Limonendioxid				3,50		
Indanedione				1,25		

Die Ergebnisse all dieser genannten Studien waren nicht immer vergleichbar. Die früheren Untersuchungen konnten nur eine begrenzte Anzahl an Molekülen nachweisen, was vermutlich auf die damals weniger effizienten Analysetechniken zurückzuführen ist. Mit der Zeit und der Weiterentwicklung dieser Techniken wurde die chemische Zusammensetzung des ätherischen Neroliöls zunehmend detaillierter erforscht, und in verschiedenen Studien konnten kontinuierlich neue chemische Moleküle identifiziert und erfasst werden. Auch verschiedene Umweltfaktoren wie Klima, Bodenbeschaffenheit, Sonneneinstrahlung, Reifephase und geografische Lage sowie das Vorkommen verschiedener Chemotypen können die chemische Zusammensetzung der ätherischen Öle beeinflussen [29]. Jene Studie [16], die frische und getrocknete Bitterorangenblüten aus dem Iran (Shiraz) analysierte, zeigte einen klaren Unterschied in der chemischen Zusammensetzung zwischen den Proben. Dies deutet darauf hin, dass sich die Zusammensetzung der Blüten während des Trocknungsprozesses verändert.

In einer weiteren Untersuchung [13] wurde in der qualitativen Analyse festgestellt, dass die organoleptischen Eigenschaften von Neroliöl sowie den zurückgewonnenen Ölen durch das verwendete Destillationsverfahren beeinflusst werden. Ein wesentlicher Unterschied besteht darin, dass das aus der Hexanextraktion des Destillationswassers (= Absolue) gewonnene Öl reich an sauerstoffhaltigen Verbindungen wie Linalool und Linalylacetat war und weniger der anderen Terpenverbindungen enthielt als das traditionell gewonnene Neroliöl (Primäröl). Diese Inhaltsstoffe spielen vermutlich eine wichtige Rolle bei den charakteristischen aromatischen Duftnoten beider Öle. Eine andere Studie zeigte ebenfalls, dass das Hydrodestillationsverfahren im Vergleich zur Wasserdampfdestillation zu höheren Linalool-Konzentrationen führte [18]. Dies könnte darauf hinweisen, dass im traditionellen Wasserdampfdestillationsverfahren die Destillationsparameter wie Druck, Temperatur und Destillationszeit nicht genau reguliert werden können [13].

2.2. Untersuchung der verschiedenen chemischen Gruppen von Neroliöl:

2.2.1. Monoterpene:

Die einfachsten Verbindungen in der Terpenreihe (außer den selten vorkommenden Hemiterpenen) stellen die Monoterpene (C₁₀) dar [39]. Aufgrund ihrer geringen Molekülmasse zählen sie zu den am stärksten flüchtigen Terpenen [40]. Sie entstehen durch „Kopf-an-Schwanz“-Kondensation zweier aktiver Isopren-Einheiten (C₅, Abbildung 5) [41]. Isopentenylpyrophosphat (IPP) ist die „aktive“ Form des Isoprens [42].

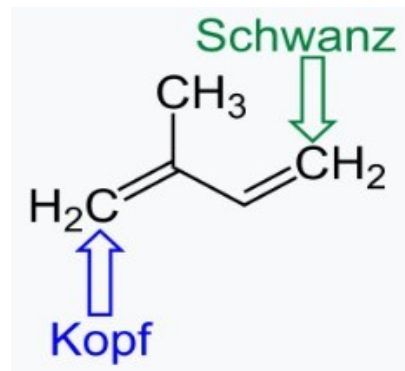
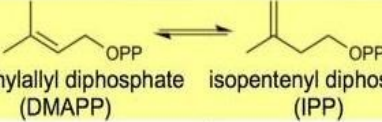
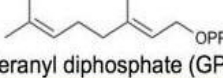
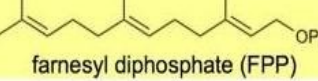
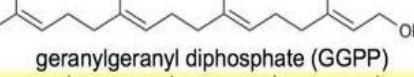
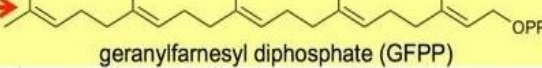
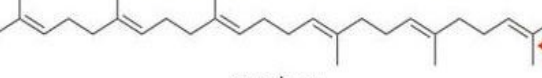


Abbildung 5 Isopren-Einheit [43]

Die Ausgangsverbindung für die Biosynthese von Monoterpenen ist Geranylpyrophosphat (GPP) (Tab. 7) [44]. Die Monoterpensynthasen bilden aus GPP eine Vielfalt an Monoterpenen [45].

Tabelle 7 Terpenbiosynthese mit Einteilung nach der Zahl der C-Atome [44]

Carbon Atoms	Terpene Prefix	Linear Isoprenoid Precursor	Synthase Class	Domain Architecture
5	hemi-	 dimethylallyl diphosphate (DMAPP) isopentenyl diphosphate (IPP)	I	$\alpha\beta$
10	mono-	 geranyl diphosphate (GPP)	I	$\alpha\beta$
15	sesqui-	 farnesyl diphosphate (FPP)	I	$\alpha, \alpha\alpha, \alpha\beta, \alpha\beta\gamma$
20	di-	 geranylgeranyl diphosphate (GGPP)	I, II	$\alpha, \alpha\alpha, \alpha\beta\gamma$
25	sester-	 geranylfarnesyl diphosphate (GFPP)	I, II	$\alpha, \alpha\alpha$
30	tri-	 squalene	II	$\beta\gamma, \alpha\beta\gamma$

GPP, das als Ausgangsverbindung für die Biosynthese von Monoterpenen dient, entsteht durch eine „Kopf-an-Schwanz“-Kondensation zwischen IPP und Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP) katalysiert durch Prenyltransferase (Geranyl Pyrophosphat Synthase (GPPS)) (Abb. 6). [46-48] Dabei gibt DMAPP seine Pyrophosphatgruppe ab, wodurch ein allylisches Carbokation entsteht, das mit der Methylengruppe des IPP reagiert. Dies führt zu einer Deprotonierung an C2 und zur Bildung einer Doppelbindung [46] (Abb. 6).

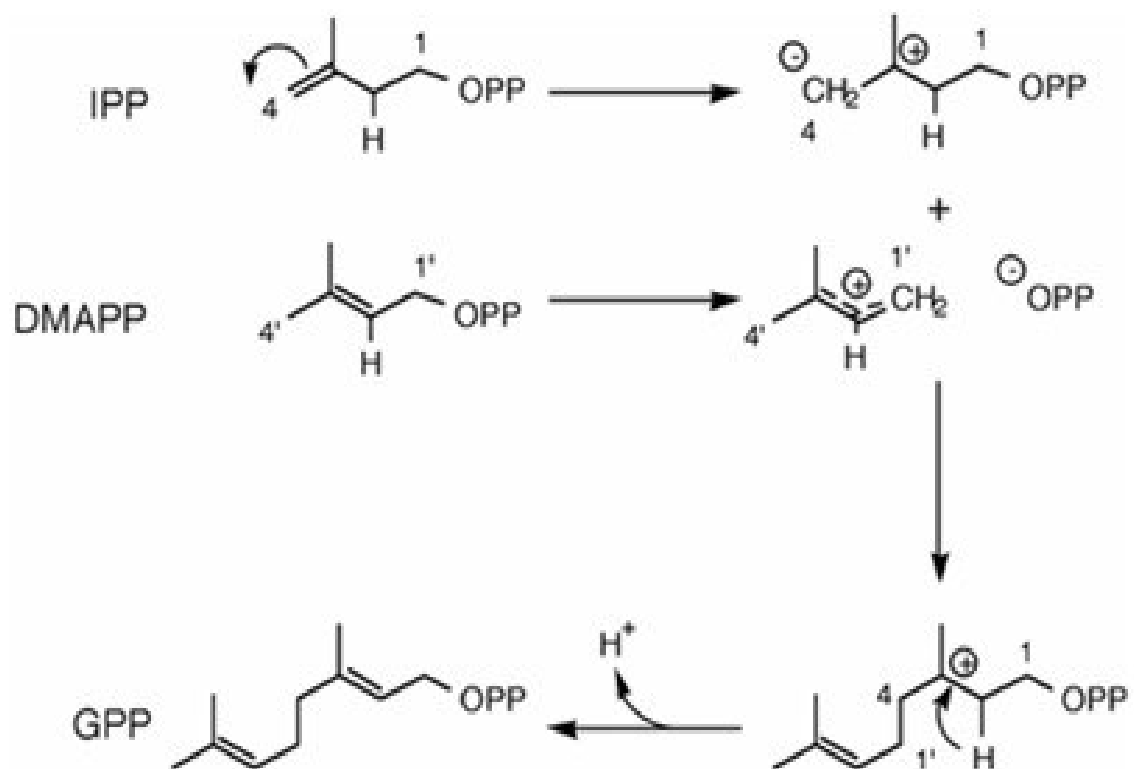


Abbildung 6 Biosynthese von Geranylpyrophosphat (GPP) [46]

Die Vorläufer Moleküle DMAPP und IPP entstehen über zwei unterschiedliche Stoffwechselwege, den Mevalonat-Weg (MVA), der im Cytosol mit drei Acetyl-CoA Molekülen stattfindet und den 2C-Methyl-D-Erythritol-4-Phosphat (MEP)-Weg, der ausschließlich in Plastiden vorkommt und auch als 1- Deoxy-D-xylulose-5-phosphat- (DXP) -Weg bekannt ist [42] [47] (Abb. 7). Über den MEP-Weg werden die Isopren-Vorläufer DMAPP und IPP für Monoterpene synthetisiert, während die Vorläufer für Sesquiterpene werden über den MVA- Weg gebildet werden [49] [50] [9].

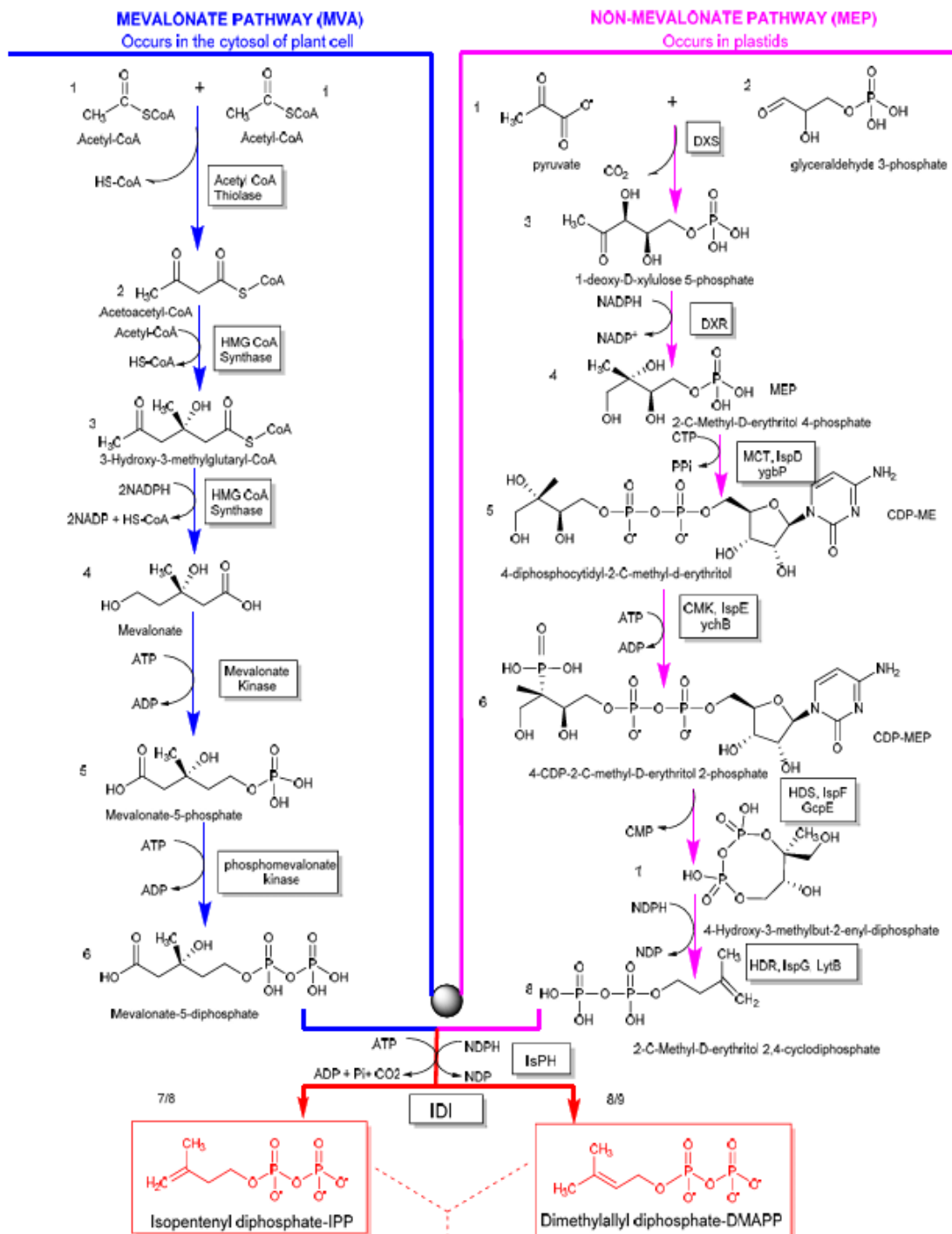


Abbildung 7 Biosynthese von Isoprenoiden-Vorstufen (IPP und DMAPP) [47]

Monoterpene können cyclisch (monocyclisch, bicyclisch) oder acyclisch sein [39]
Für die Biosynthese von cyclische Monoterpenen ist ein Isomer des GPP, wie beispielsweise Linalylpyrophosphat (LPP) erforderlich, da mittels der trans-2,3-

Doppelbindung von GPP keine direkte Zyklisierung möglich ist [42]. Alle cyclische Monoterpene entstehen durch die Isomerisierung von GPP zum tertiären, allylischen Isomer LPP, gefolgt von der enzymatischen Zyklisierung von LPP (Abb. 8) [45] [42].

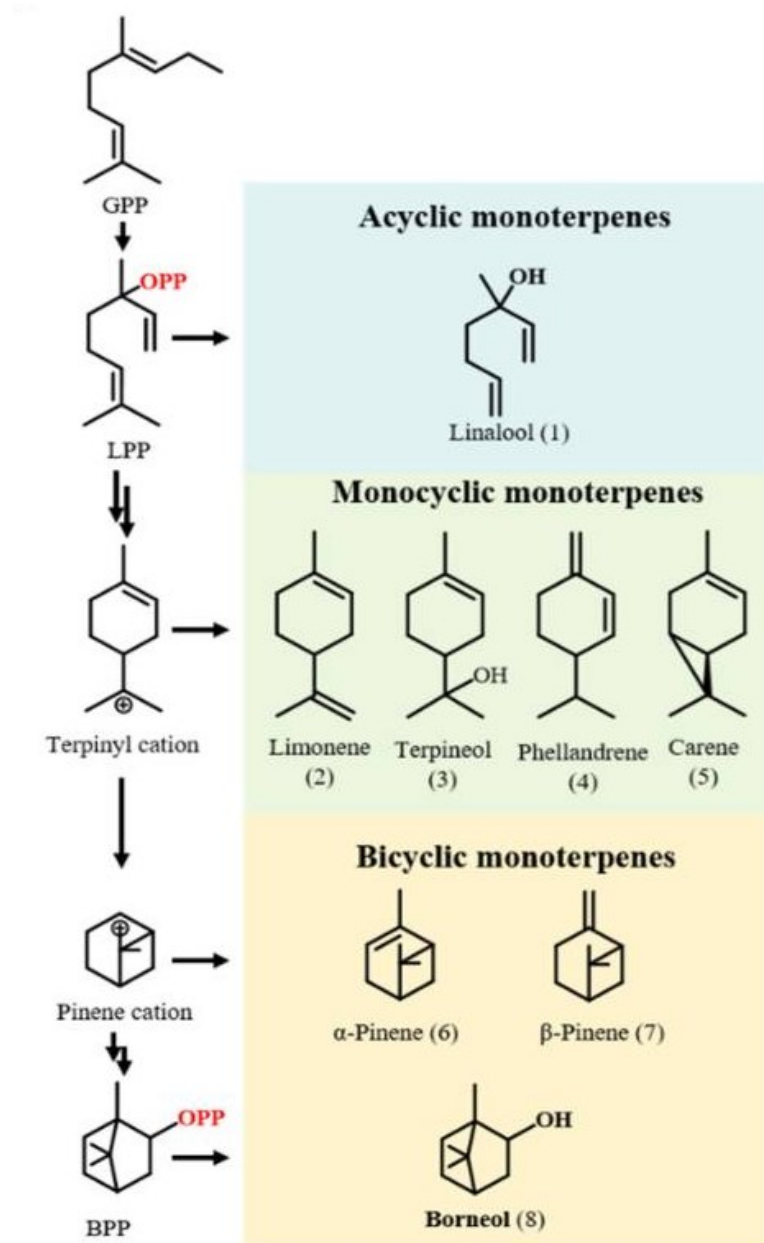


Abbildung 8 Biosynthesewege der Monoterpene [45]

Durch Isomerisierung und Zyklisierung entsteht das α -Terpinyl-Kation, welches als Ausgangsverbindung für die Bildung aller cyclischen Monoterpene gilt (Abb.9) [49]

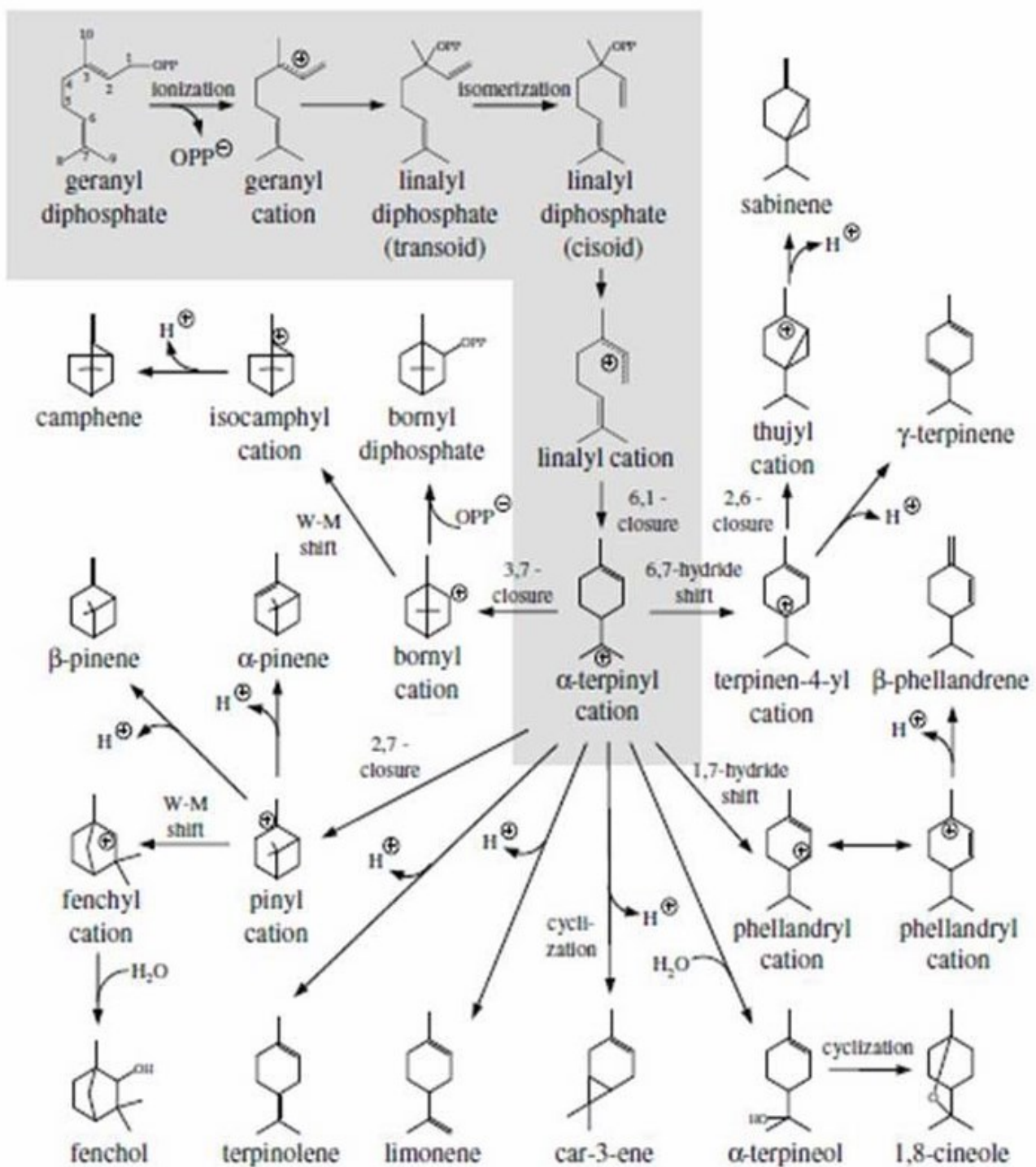


Abbildung 9 Mechanismus der Biosynthese zyklischer Monoterpene ausgehend vom Geranylpyrophosphat (GPP) [49]

Für die Biosynthese von acyclischen Monoterpenen sind verschiedene Isomere des GPP als Ausgangsverbindungen beteiligt (Abb. 10) (Abb. 11) [46].

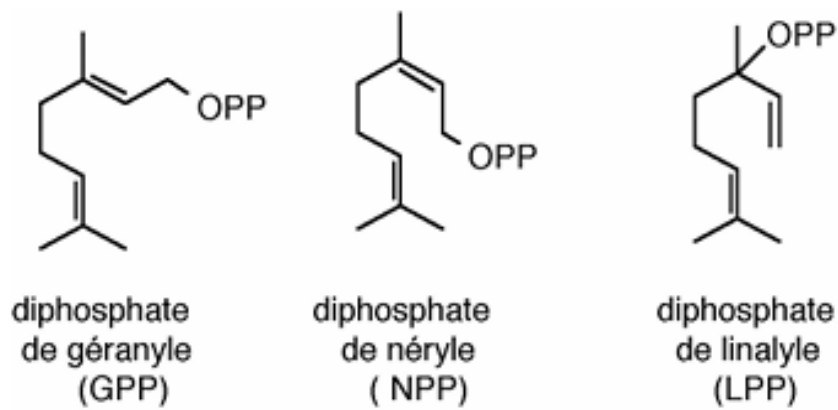


Abbildung 10 Vorläufer Strukturen der Monoterpene [46]

Zu den acyclischen Monoterpenen gehören unter anderem Linalool, Geraniol, Nerol und Myrcen. Geraniol und Nerol werden direkt aus GPP durch Hydrolyse gebildet. Eine enzymatische Oxidation dieser beiden acyclischen Monoterpen-Alkohole führt zur Bildung der acyclischen Monoterpen-Aldehyde Geranial und Neral [46] (Abb. 11).

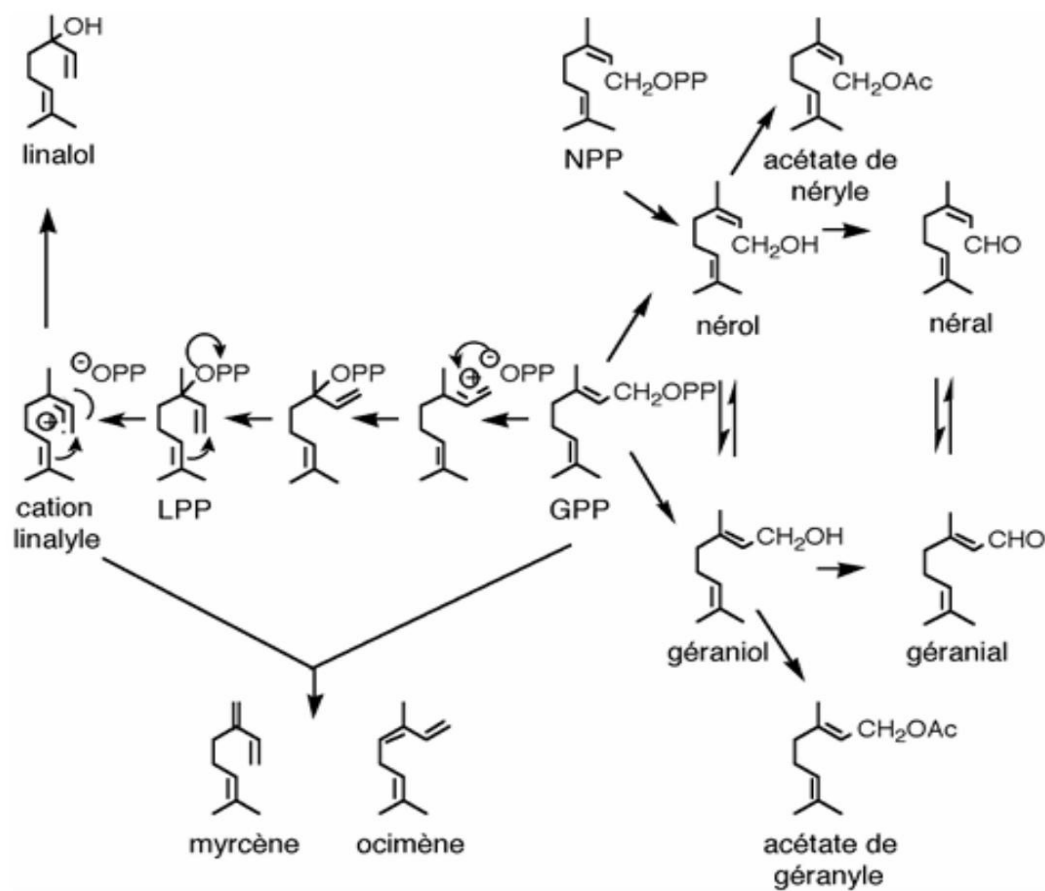


Abbildung 11 Mechanismus der Biosynthese von acyclische Monoterpenen [46]

2.2.2. Sesquiterpene:

Wie die Monoterpene zählen sie auch zu den flüchtigen Terpenen [39]. Sie entstehen aus Farnesylpyrophosphat (FPP), das durch eine Kopf-zu-Schwanz-Kondensation von GPP und IPP gebildet wird, wodurch ein C₁₅-Kohlenstoffgerüst entsteht (C₁₅H₂₄). [51] [41] Die Isomerisierung von (Z,Z)- in (E,E)-Farnesylpyrophosphat und die Ionisierung am zweiten Kohlenstoffatom des Farnesylpyrophosphats führen zur Bildung von Farnesyl-Kation und Nerolidyl-Kation. Reduktions-, Oxidations- und Zyklisierungsreaktionen dieser Kationen führen zur Bildung einer Vielzahl von acyclischen und cyclischen Sesquiterpenen (Abb. 12) [52]

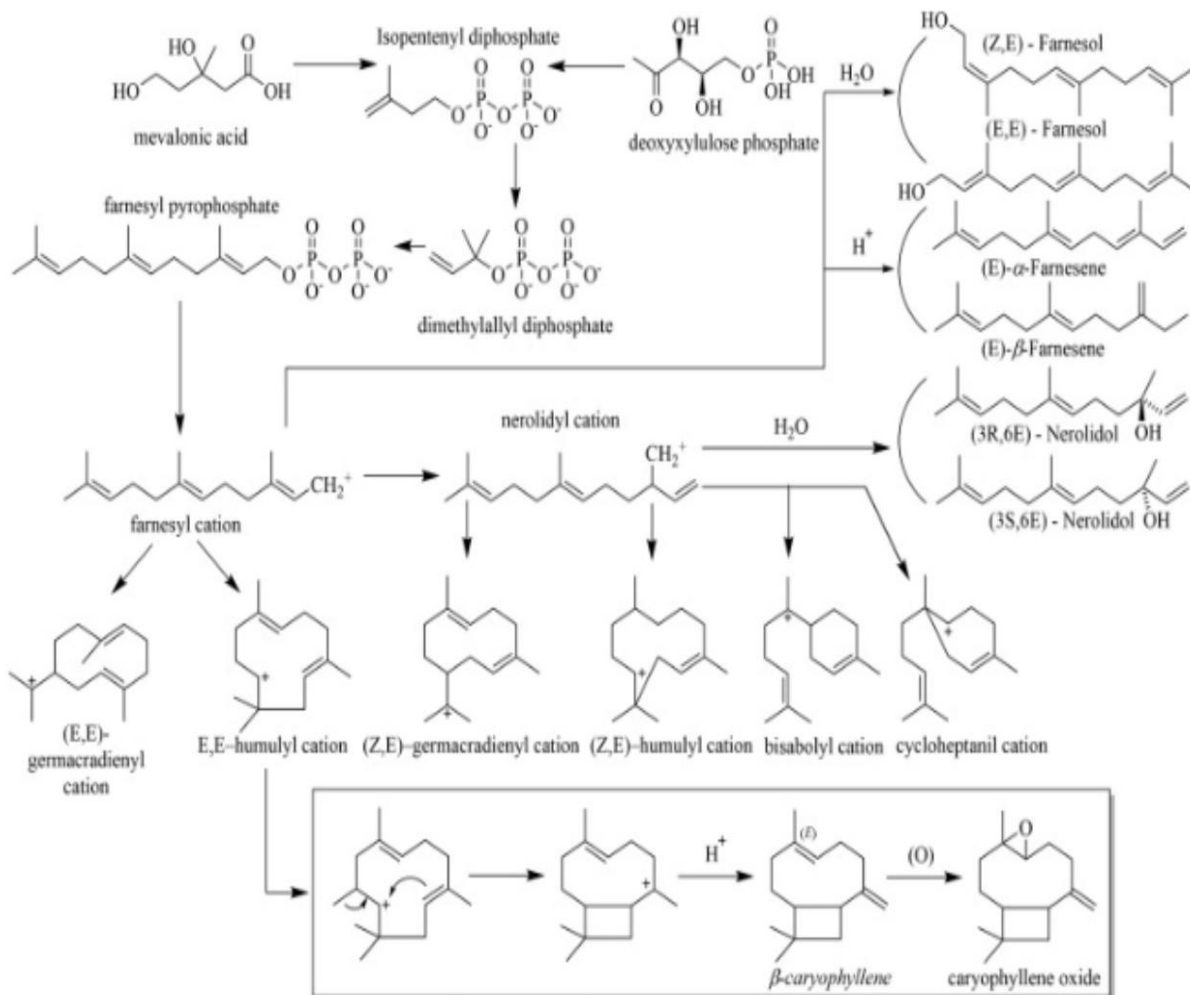
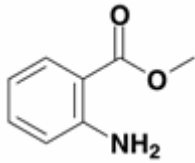


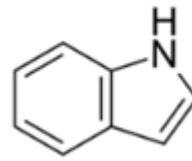
Abbildung 12 Allgemeiner Ablauf der Biosynthese von Sesquiterpenen [52]

2.2.3. Wichtige Inhaltsstoffe im Neroliöl:

➤ Aromatische stickstoffhaltige-Verbindungen:



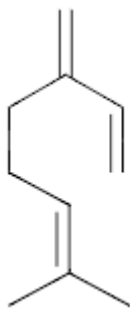
Anthranilsäuremethylester [39]



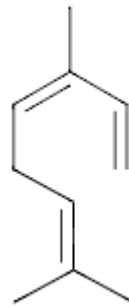
Indol [53]

Diese beiden Verbindungen stellen potenziell wichtige sensorische, florale Duftstoffe der Bitterorangenblüten dar [54] [11].

➤ Acyclische Monoterpen-Kohlenwasserstoffe [39]: z. B.

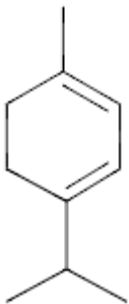


Myrcen

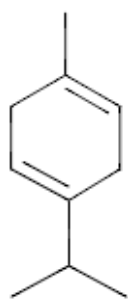


Ocimen

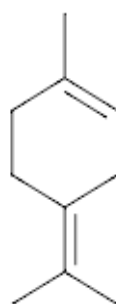
➤ Monocyclische Monoterpene [39]: z. B.



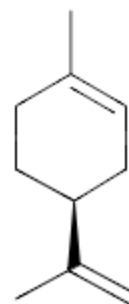
α -Terpinen



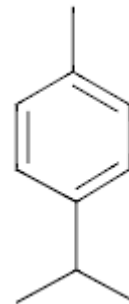
γ -Terpinen



Terpinolen

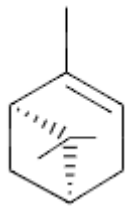


(-)-Limonen



p-Cymen

➤ Bicyclische Monoterpene [39]: z. B.



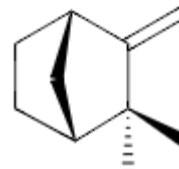
(-)- α -Pinen



(+)- β -Pinen

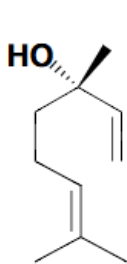


(+)-Sabinen

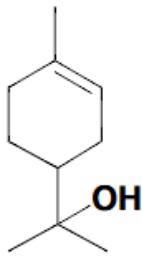


(+)-Camphen

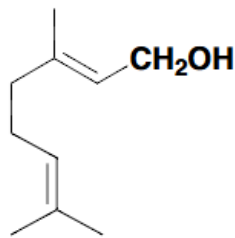
➤ Sauerstoffhaltige Monoterpene [39]: z. B.



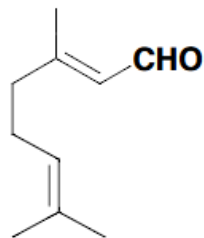
Linalool



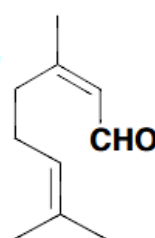
α -Terpineol



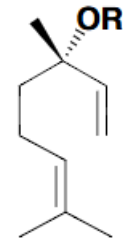
Geraniol



Geranial

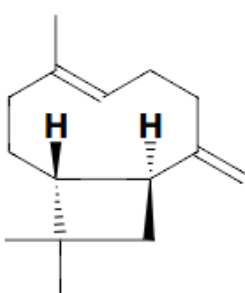


Neral

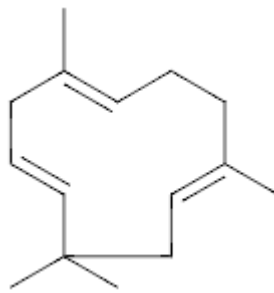


Linalylacetat
(R=COCH₃)

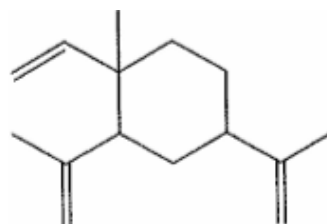
➤ Sesquiterpen-Kohlenwasserstoffe [39]: z. B.



β -Caryophyllen

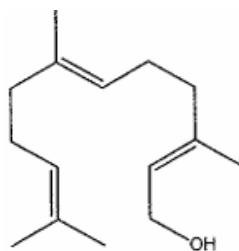


α -Humulen

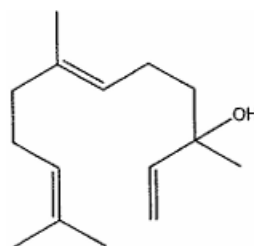


γ -Elemen

➤ Sauerstoffhaltige-Sesquiterpene [39] : z. B.

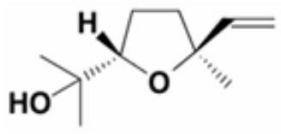


trans-Farnesol

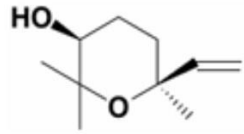


trans-Nerolidol

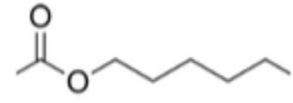
- Verbindungen, die aus dem Abbau von Fettsäuren entstehen [39]: z. B.



cis-Linalooloxid

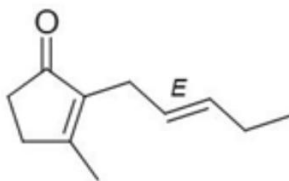


trans-Linalooloxid

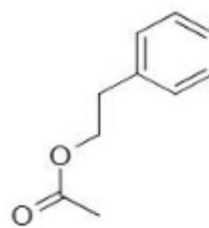


Hexylacetat [55]

- Andere Verbindungen [18]:



Jasmon



2-Phenylethylacetat

2.3. Verfälschungsproblematik:

Die Gewinnung von Neroliöl erfordert etwa 850 kg Blüten, um einen Liter ätherisches Öl zu produzieren, da die Ausbeute lediglich 0,08 % bis 0,20 % beträgt [24]. Diese geringe Effizienz führt zu einem hohen Preis von 1200 € bis 3000 € pro Kilogramm, wodurch einige verfälschte Neroliöle auf dem Markt zu finden sind. Das Mischen von Petitgrainöl ist eine bekannte Methode zur Verfälschung, da es ähnliche Duft- und Inhaltsstoffe wie Neroliöl enthält und, es aus den Blättern und Zweigen desselben Baumes stammt [24]. Petitgrainöl enthält bis zu 60 Prozent Linalylacetat, während Bitterorangenblütenöl nur 3 bis 16 Prozent aufweist. Ein typischer Inhaltsstoff des Bitterorangenblütenöls, (E)- (+) -Nerolidol, kommt im Petitgrainöl hingegen nur in

Spuren vor. Aus diesem Grund hat sich Nerolidol als verlässlicher Marker zur Überprüfung der Herkunft von Neroliöl etabliert [25].

Es ist schwierig, Verfälschungen nachzuweisen, da die meisten verwendeten Bestandteile genuine Bestandteile des Bitterorangenblütenöls sind [26]. Mischungen, die größere Mengen an Petitgrainöl enthalten, sind auf achiralen Säulen relativ gut erkennbar, während kleinere Konzentrationen nur schwer erkennbar sind. Eine chirale Trennung der Inhaltsstoffe bringt hier keinen Vorteil, da auch im Petitgrainöl sowohl (R)-Linalool als auch (R)-Linalylacetat dominieren. Darüber hinaus werden Linalool und Linalylacetat oft als Einzelkomponenten beigemischt. Solche Verfälschungen, die in der Praxis häufig existieren, sind mit den derzeitigen Methoden des Europäischen Arzneibuchs (EuAB) praktisch kaum nachweisbar. Ein Ausschluss kann nur erfolgen, wenn der Linalool-Gehalt den Grenzwert von 42 % und der Linalylacetat-Gehalt den Grenzwert von 16 % laut Europäischem Arzneibuch (EuAB) übersteigt. Die Analyse von Enantiomeren-verhältnissen liefert ebenfalls nur begrenzte Hinweise, da das ursprünglich in der Blüte vorhandene (R) (-)-Linalool bei der Wasserdampfdestillation teilweise racemisiert, sodass im echten Bitterorangenblütenöl bis zu 30 % des S-Enantiomers nachgewiesen werden können. [26] Aus diesem Grund können die Reinheitskriterien nur einen Mindestanteil von 70 Prozent des R-Enantiomers vorschreiben. Die Reinheit von (R)-Linalylacetat liegt zudem bei 95 %. Allerdings ist die parallele Trennung der Enantiomere von Linalool und Linalylacetat zeitaufwendig. Um die Analysezeit zu verkürzen, wurde die Analyse der Linalylacetat-Enantiomere ausgelassen, da unerlaubte Zusätze häufig schon durch einen erhöhten Gesamtgehalt an Linalylacetat erkennbar sind.[26]

3. Biologische Wirkungen des ätherischen Neroliöls

Basierend auf einer umfassenden Literaturübersicht wurden die beschriebenen biologischen Aktivitäten des ätherischen Neroliöls in Tabelle 8 zusammengefasst [8]. Die wichtigsten werden nachstehend diskutiert.

Tabelle 8 Biologische Aktivitäten von Neroliöl [8]

Biologische Aktivität
Beruhigend, entspannend
Anxiolytisch, antidepressiv, sedativ
Antikonvulsiv, antiepileptisch
Schmerzlindernde Effekte auf zentraler und peripherer Ebene
Entzündungshemmend
Linderung menopausaler Beschwerden
Linderung prämenstrueller Symptome (PMS)
Aphrodisiakum
Vasodilatatorisch und Relaxation der glatten Muskulatur
Blutdrucksenkend
Antioxidativ
Antibakteriell, Antimykotisch
Neuroprotektiv, antiamnestisch

3.1. Anxiolytische Wirkung:

Eine randomisierte, kontrollierte Studie evaluierte die Wirksamkeit der Aromatherapie durch Inhalation mittels Dampfdiffusion mit ätherischem Neroliöl zur Linderung von Angstzuständen und wahrgenommenem Schmerz bei 88 Frauen während der Geburt. Die Ergebnisse der Studie zeigten deutlich, dass Probandinnen, die einer Aromatherapie unterzogen wurden, in allen Phasen der Geburt sowohl eine signifikant reduzierte Schmerzintensität (Abb. 13) als auch geringere Angstaussprägungen (Abb. 14) im Vergleich zu der Kontrollgruppe aufwiesen.[56]

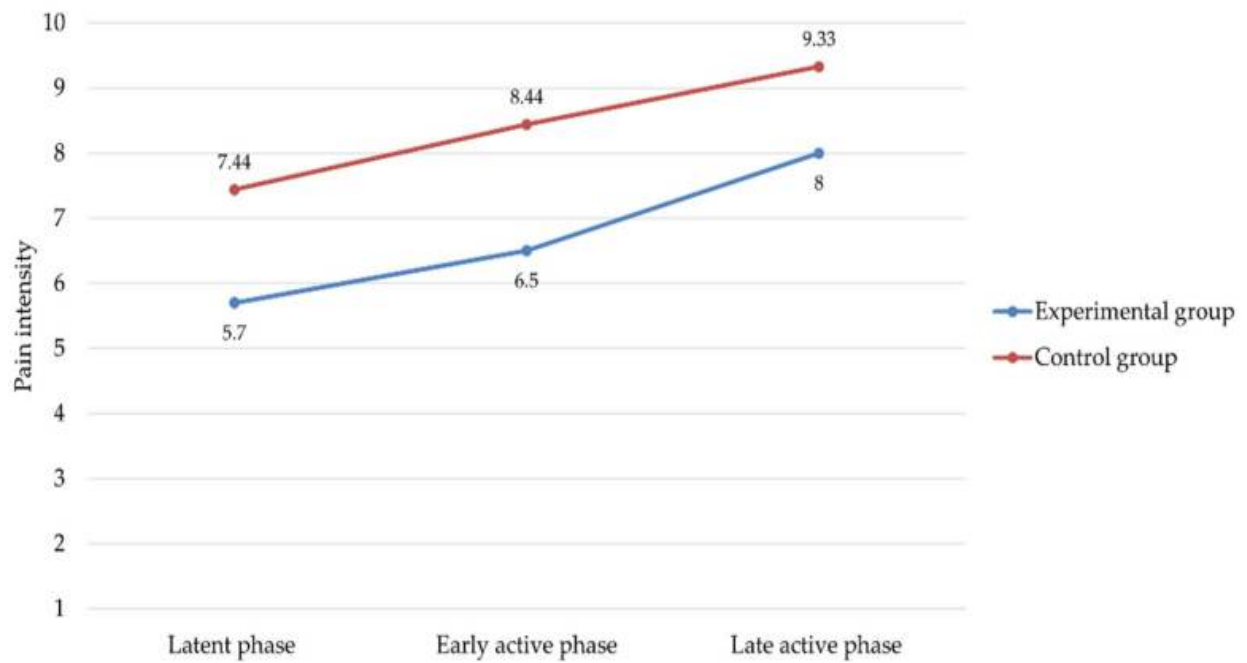


Abbildung 13 Veränderungen der Schmerzintensitätswerte während der Geburtsphasen in der Experimental- (Neroliöl) und Kontrollgruppe [56]

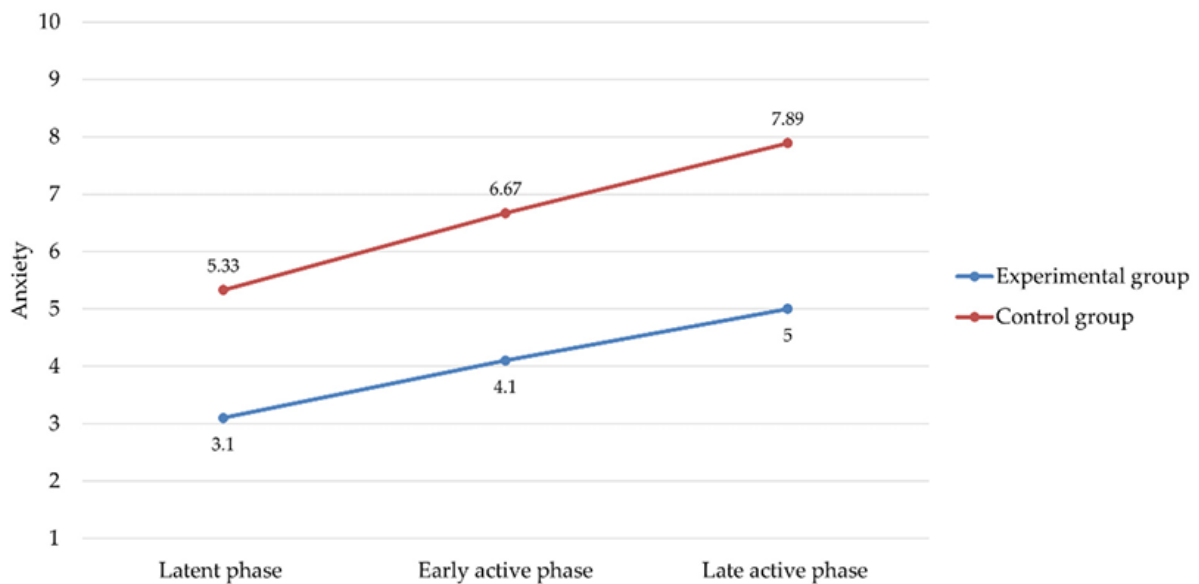


Abbildung 14 Veränderungen der Angstbewertung während der Geburtsphasen in der Experimental- (Neroliöl) und Kontrollgruppe [56]

Eine andere Studie [57] untersuchte die anxiolytischen Effekte der Neroli-Aromatherapie im Vergleich zu Xanax® (Alprazolam) bei der Behandlung von

Angstzuständen in einem Tiermodell (Gerbils). Die Tiere wurden einer Inhalationstherapie mit Neroli unterzogen und das Angstniveau wurde anhand von erzwungenen Schwimmtests und Bewertungsmuster ermittelt. Die Daten dieser Studie zeigten deutlich, dass die Schwimmdauer in der Neroli-Gruppe und den Xanax®-Behandlungsgruppen signifikant länger war (um 65 % bis 91 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe, was auf eine angstlindernde Wirkung hinweist. Zudem verbrachten die Tiere in den behandelten Gruppen mehr Zeit in den peripheren Bereichen, was ebenfalls als Indikator für eine reduzierte Angst angesehen wird. Diese Studie ergab, dass beide Behandlungen, Neroli und Xanax®, anxiolytische Effekte zeigten, jedoch blieben die genauen Mechanismen dieser Reaktionen unklar. [57]

Eine weitere randomisierte, doppelblinde Studie [58] untersuchte die anxiolytische Wirkung der Blüten von *C. aurantium* auf präoperative Angstzustände bei Patienten, die sich einer geplanten, kleineren chirurgischen Intervention unterziehen sollten. Dabei wurden die Angstwerte vor der Operation mit dem State Trait Anxiety Inventory (STAI) und der Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS) gemessen. Herzfrequenz und Blutdruck wurden ebenfalls erfasst. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Patienten in der *C. aurantium* Blüten Destillat-Gruppe- (CABd) signifikant geringere Angstniveaus aufwiesen, gemessen sowohl an der STAI- als auch an der APAIS-Skala, verglichen mit der Placebo-Gruppe. Im Gegensatz dazu zeigte die Placebo-Gruppe keine Veränderung der Angstwerte. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass CABd eine signifikante anxiolytische Wirkung hat, die präoperative Angstzustände scheinbar verringern kann [58].

In einer anderen Studie wurde das Verhalten von Mäusen hinsichtlich Angst, Aggressivität und sozialer Interaktionen nach der Inhalation von Linalool, einem der Hauptbestandteile des Neroliöls, untersucht. [59] In Abbildung 15 werden die Auswirkungen von Linalool auf das aggressive Verhalten von Mäusen veranschaulicht. Eine ANOVA-Analyse ergab signifikante Effekte der Behandlung hinsichtlich der Latenz bis zum ersten Angriff, der Anzahl der Angriffe sowie der Gesamtdauer der Angriffe ($F(4,31) = 21,4$, $p < 0,01$, $F(4,31) = 5,01$, $p < 0,01$ und $F(4,31) = 6,8$, $p < 0,01$). Sowohl Diazepam (1 mg/kg) als auch 3 % Linalool führten zu einer signifikanten Verlängerung der Latenz bis zum ersten Angriff ($p < 0,05$,

Abbildung 15A) und einer signifikanten Reduktion der Anzahl ($p < 0,05$, Abbildung 15B) sowie der Gesamtdauer ($p < 0,05$, Abbildung 15C) der Angriffe [59]. Die Daten wurden mittels ANOVA analysiert, gefolgt vom Duncans Post Hoc Test [59].

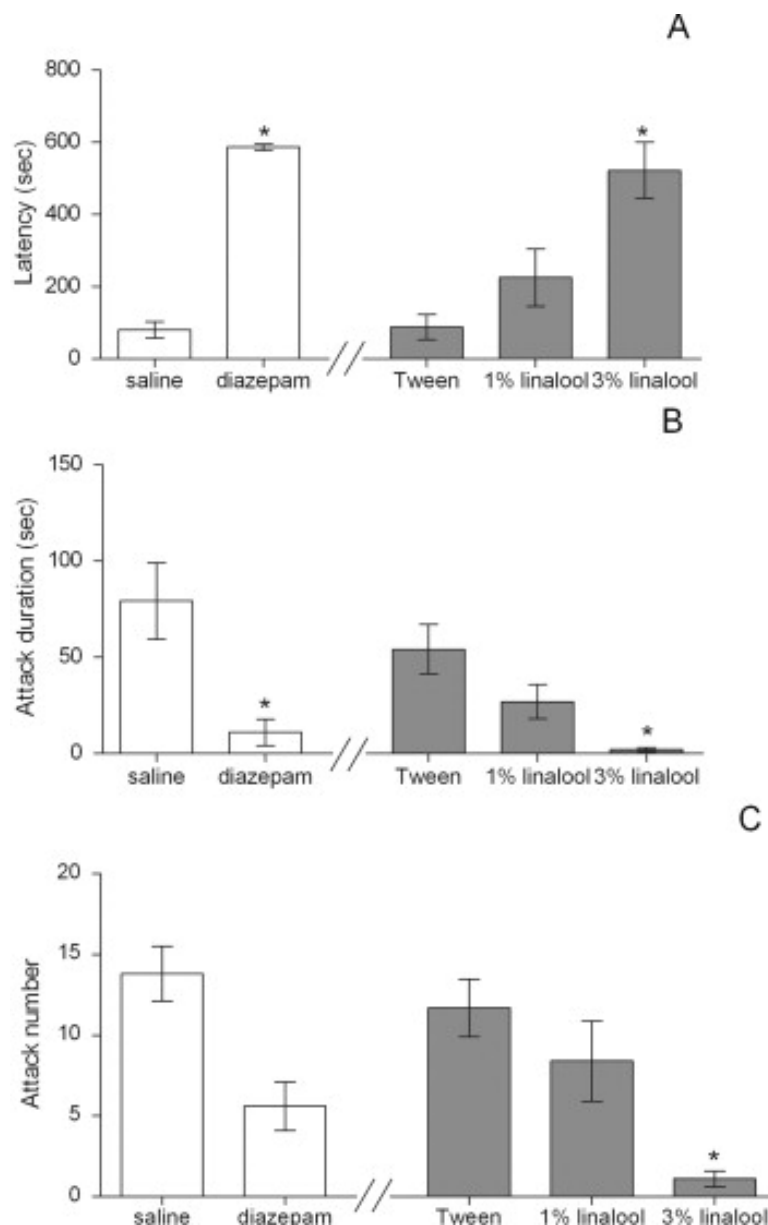


Abbildung 15 Einfluss von Linalool auf aggressives Verhalten. A) Latenz bis zum ersten Angriff. B) Häufigkeit der Angriffe. C) Gesamtdauer der Angriffe. Weiße Säulen repräsentieren Gruppen, die intraperitoneal behandelt wurden und dunkle Säulen repräsentieren Inhalationsbehandlungen. [59]

Wie in Abbildung 16 dargestellt, zeigen diese Untersuchungen, dass Linalool (3 %, jedoch nicht 1 %) bei Mäusen eine angstlösende Wirkung entfaltete. Im Hell/Dunkel-Test führte 3 % Linalool zu einer erhöhten Verweildauer in der beleuchteten Zone,

was jedoch nicht auf eine Veränderung der Fortbewegung zurückzuführen war, da keine Unterschiede in der Anzahl der Überquerungen festgestellt wurden (Abb.16). Bemerkenswert ist, dass die angstlösende Wirkung von inhaliertem Linalool in diesen Mausmodellen derjenigen von Diazepam ähnlich war [59].

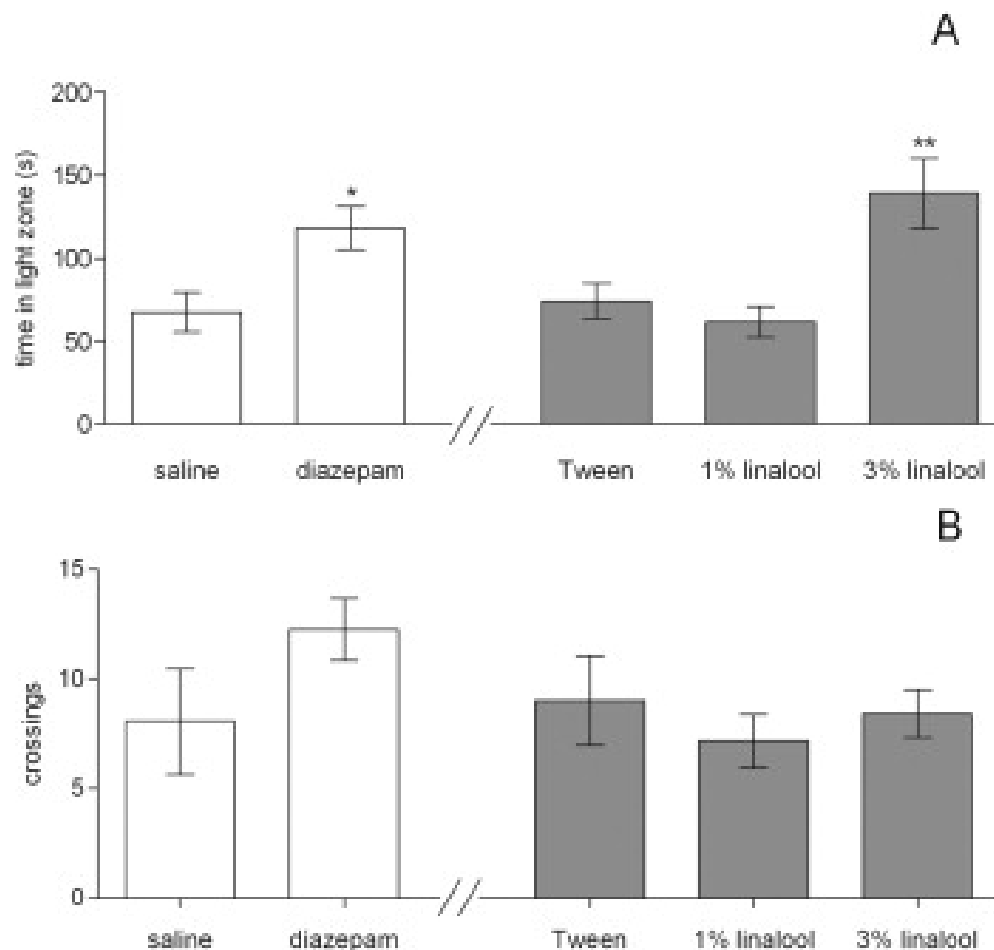


Abbildung 16 Einfluss von Linalool im Licht/Dunkel-Test. A) Verbrachte Zeit in der beleuchteten Zone. B) Anzahl der Übertritte [59]

Die anxiolytischen Effekte, die im Licht/Dunkel-Test beobachtet wurden, wurden durch die Ergebnisse zu aggressivem Verhalten und sozialer Interaktion bestätigt, die mit jenen von anxiolytischen Substanzen übereinstimmen [60]. Da NMDA-Rezeptorantagonisten wie Dizocilpine und Phencyclidin die soziale Interaktion bei Nagetieren verringerten [61] [62], könnte das Fehlen von Effekten bei 3 % Linalool im sozialen Interaktionstest auf seine Wirkung als NMDA-Rezeptorantagonist hinweisen [63].

3.2. Antimikrobielle und antifungale Wirkung:

Alle Teile der Pflanze *C. aurantium* enthalten ätherische Öle, denen verschiedene pharmakologische Wirkungen zugeschrieben werden. Eine Studie untersuchte die antimikrobiellen Eigenschaften der ätherischen Öle, die durch Wasserdampfdestillation aus den Schalen, Blättern und Blüten von *C. aurantium* extrahiert wurden. Dabei wurde die antimikrobielle Wirkung sowohl gegen drei Gram-positive Bakterien (*Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* und Methicillin-resistentes (MR) *S. aureus*) als auch gegen fünf Gram-negative Bakterien (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* und ein cefotaximresistenter (CR) Stamm von *K. pneumoniae*) sowie gegen *Candida albicans* untersucht. Die antimikrobielle in-vitro Aktivität gegen die untersuchten Mikroorganismen wurde mit dem Plattendiffusionstest bestimmt, wobei die Wirkung in Gegenwart von Ampicillin und Nalidixinsäure als positive Referenzstandards, anhand der Bildung der Hemmzonen auf den Agarplatten quantitativ gemessen wurde. Nach den in Tabelle 10 dargestellten Ergebnissen zeigte Neroli die stärkste antibakterielle Aktivität, mit Hemmzonen von 9 bis 23 mm. Neroli zeigte eine höhere antibakterielle Wirkung als Ampicillin gegen *S. aureus* mit Hemm-Zonen von 22 mm gegenüber 20 mm. Außerdem hatten Neroli und Nystatin vergleichbare Hemmzonen gegen *C. albicans* [11]. Da die antimikrobielle Aktivität des ätherischen Öls mit seiner Dosis zunimmt, wird die minimale Hemmkonzentration (MHK) für jedes ätherische Öl bestimmt, die notwendig ist, um das mikrobielle Wachstum nach der Inkubation vollständig zu hemmen [11]. Die folgenden MHK-Daten ergaben, dass Neroli im Vergleich zu den anderen getesteten ätherischen Ölen die mit 75 µg /mL niedrigste Hemm-konzentration für die meisten betrachteten Stämme hatte (Tab.9). Darüber hinaus wurde eine hemmende Wirkung gegen *P. aeruginosa* festgestellt, obwohl dieses Bakterium eine äußere Membran besitzt, die ihm eine natürliche Resistenz gegenüber einer Vielzahl von antimikrobiellen Substanzen verleiht (Tab.9) (Tab.10) [11].

Tabelle 9 MHK ($\mu\text{g} / \text{mL}$) der ätherischen Öle von *Citrus aurantium* [11]

Mikroorganismen	Blüten (ÄÖ)	Blätter (ÄÖ)	Schalen (ÄÖ)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR)	75	500	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	< 75	500	-
<i>Salmonella typhimurium</i>	75	250	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	500	75	-
<i>Escherichia coli</i>	75	250	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	75	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (CR)	75	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	75	75	500
<i>Candida albicans</i>	75	250	250

Tabelle 10 Antimikrobielle Aktivität (Hemm-Zonen Durchmesser in mm) der ätherischen Öle von *Citrus aurantium* [11]

Proben		Gram(+)-Bakterien			Gram(-)-Bakterien					Hefepilz
		L. monocytogenes	S. aureus	S. aureus (MR)	E. coli	P. aeruginosa	S. typhimurium	K. pneumoniae	K. pneumoniae (CR)	C. albicans
ÄÖ	Blüten	9	22	9	9	9	8	23	12,5	25
	Blätter	8	8	8	9	--	8	23	--	23
	Schalen	7,5	7,5	7,5	--	--	--	8	--	8
Ref.	Ampicillin	31	20	15						25
	Nalidixinsäure				30	19	17	28	18	
	Nystatin									

-- keine Hemmzone nachgewiesen; Ref. = Referenz

Eine weitere Studie [64] bestätigte ebenfalls diese Ergebnisse, da auch hier eine antimikrobielle Wirkung von Neroli nachgewiesen wurde. In dieser Analyse wurde die in-vitro antimikrobielle Aktivität von Neroliöl gegen drei Gram-positive (*S. aureus*, *Bacillus subtilis* und *L. monocytogenes*) sowie drei Gram-negative (*E. coli*, *P. aeruginosa* und *K. pneumoniae*) Bakterien und zwei Hefestämme (*Saccharomyces*

cerevisiae und *C. albicans*) mithilfe der Agardiffusionsmethode getestet [62]. In den Tabellen 11 und 12 ist deutlich zu sehen, dass das Neroliöl gegen alle getesteten Mikroorganismen eine signifikante antimikrobielle Aktivität aufwies [64]. Ein Unterschied zur zuvor diskutierten Studie [11] besteht jedoch darin, dass bei *S. aureus* keine Hemmzone beobachtet wurde (Tab 11) [64]. Zusätzlich wurde die antifungale Aktivität von Neroliöl gegen drei Pilzarten untersucht. Dabei zeigte Neroliöl eine stärkere antifungale Wirkung als das Standardantibiotikum Nystatin. Die Hemmzonen von Neroliöl waren signifikant größer, mit 27 mm im Vergleich zu 24 mm für *Aspergillus parasiticus*, 35 mm im Vergleich zu 31 mm für *Mucor ramannianus* und 35 mm im Vergleich zu 31 mm für *Fusarium culmorum* (Tab. 12) [64].

Tabelle 11 Antibakterielle Aktivität von Neroliöl [64]

Proben	<i>B.subtilis</i> [mm]	<i>E.coli</i> [mm]	<i>K.pneumoniae</i> [mm]	<i>L.monocytogenes</i> [mm]	<i>P.aeruginosa</i> [mm]	<i>S.aureus</i> [mm]
Neroliöl	12	18	11	16	19	---
Ampicillin (Referenz)	54	---	---	31	---	20
Nalidixinsäure (Referenz)	---	30	28	---	19	---

--- keine Hemmzone nachgewiesen

Tabelle 12 Antifungale Aktivität von Neroliöl [64]

Proben	<i>A.parasiticus</i> [mm]	<i>C.albicans</i> [mm]	<i>F.culmorum</i> [mm]	<i>M. ramannianus</i> [mm]	<i>S.cerevisiae</i> [mm]
Neroliöl	27	22	35	35	20
Nystatin (Referenz)	24	25	31	31	29

Die antimikrobielle Wirksamkeit von Neroliöl ist vermutlich auf die enthaltenen sauerstoffhaltigen Monoterpene zurückzuführen, die laut [65] eine ausgeprägte antimikrobielle Wirkung zeigen. Hingegen haben Kohlenwasserstoffderivate scheinbar nur schwache antimikrobielle Aktivität, da ihre begrenzte Wasserlöslichkeit ihre Verbreitung im Medium einschränkt [66]. Frühere Studien deuten darauf hin, dass die gesteigerte antimikrobielle Aktivität von ätherischen Ölen auf sauerstoffhaltige Monoterpene, in erster Linie auf phenolische Verbindungen, zurückzuführen ist [67-69].

3.3. Antioxidative Wirkung:

Die antioxidative Wirkung von Neroliöl wurde mithilfe des ABTS-Assays, bei dem die Radikalfängeraktivität des Neroliöls gegenüber dem ABTS-Radikal-Kation (2,2'-Azino-di(3-ethylbenzthiazolin-6-sulfonsäure)) gemessen wurde, untersucht [64]. Hierzu wurde eine verdünnte Methanol-Lösung des ätherischen Öls (100 µl) mit 900 µl einer frischen ABTS-Lösung gemischt. Sechs Minuten nach der Mischung wurde die Absorption gemessen und als A-sample erfasst [64]. Die antioxidative Aktivität der ätherischen Öle wurde durch den IC50-Wert [mg/L] quantifiziert, welcher die Konzentration des Testmaterials angibt, die notwendig ist, um die Anfangskonzentration des ABTS-Radikals um 50 % zu reduzieren [64]. Wie in Tabelle 13 dargestellt, zeigte sich eine mäßige antioxidative Aktivität, die das ABTS-Radikal-Kation vermindert (IC50 von 672 ± 4 mg/L) [64].

Tabelle 13 Die Radikalfängerfähigkeit des Neroli-Öls [64]

Probe	IC50-wert [mg/L]
Neroliöl	$672,0 \pm 4,0$
Vitamin C als Referenzlösung	$1,9 \pm 0,1$

Standardabweichung überschreitet nicht 5%

Reaktive Sauerstoffspezies (ROS, „reactive Oxygen species“), auch als Sauerstoffradikale bekannt, sind reaktive Verbindungen, die aus molekularem Sauerstoff entstehen können. Dazu zählt unter anderem Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$), eine besonders energiereiche und damit instabile Form von Sauerstoff [70]. Aufgrund ihrer hohen Reaktivität können ROS oxidative Schäden an zellulären Makromolekülen verursachen. $^1\text{O}_2$ greift Zellen an und verursacht pathologische Prozesse wie Hyperoxidation, Zellschädigung, eine Verringerung der antioxidativen Aktivität und lichtbedingte Hautschäden [71]. Durch biologische Radikalfänger in Pflanzen können diese aggressiven Sauerstoffverbindungen abgefangen und so deren schädliche Wirkung abgeschwächt werden.

In einer Studie wurde die antioxidative Wirkung von 12 ätherischen Ölen anhand ihrer Radikalfängeraktivität beurteilt [71]. Der $^1\text{O}_2$ wurde mittels einer Photosensibilisierungsreaktion erzeugt. Die Abfangkapazität der ätherischen Öle wurde indirekt durch Messung des Radikalpeaks mithilfe der Elektronenspinresonanz (ESR) ermittelt. Die Untersuchungsergebnisse zeigten, dass Neroliöl bei allen

getesteten Konzentrationen von 0,1 bis 2 % eine vollständige Aktivität zum Abfangen vom $^1\text{O}_2$ aufwies (Abb. 17 E) [71] .

Da Limonen und Linalool die wichtigsten Bestandteile der zwölf in der Studie untersuchten Rutaceae-ätherischen Öle waren, wurde die Radikalfängeraktivität gegenüber $^1\text{O}_2$ auch für diese beiden Monoterpene geprüft. Zwei Methoden wurden zur Gewinnung ätherischer Öle verwendet: die Expression durch Pressung (Perikarpen) und die Wasserdampfdestillation (Blüten, Blätter und Perikarpen). Die Ergebnisse dieser Messungen sind in Abbildung 18 veranschaulicht, wobei Maltol als positiver Kontrollstoff verwendet wurde [71]. Bei den getesteten Konzentrationen von 0,1 bis 2 % zeigte Limonen keine Radikalfängeraktivität, die jedoch in Kombination mit 0,1 % Linalool signifikant anstieg. Linalool alleine hingegen konnte den Singulett-Sauerstoff bei allen Konzentrationen zwischen 0,1 und 2 % vollständig abfangen (Abb. 18A). Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass ätherische Öle wie Neroli, die durch Wasserdampfdestillation gewonnen werden und eine hohe Radikalfängeraktivität gegenüber Singulett-Sauerstoff aufweisen, einen geringeren Limonengehalt enthalten. Im Gegensatz dazu enthalten ätherische Öle, die durch Kaltpressung hergestellt werden und die Produktion von Singulett-Sauerstoff fördern, einen höheren Gehalt an Limonen und niedrigere Anteile an Linalool [71].

Bezugnehmend auf die Ergebnisse der Studie könnten Limonen und Linalool die Hauptverbindungen sein, die für eine Steigerung beziehungsweise das Abfangen von Singulett-Sauerstoff verantwortlich sind. Darüber hinaus scheint es auch möglich, dass ätherische Öle, welche die Produktion von Singulett-Sauerstoff steigern und eine höhere Zytotoxizität aufweisen, einen hohen Limonengehalt aufweisen. Aus diesem Grund ist bei der Anwendung von gemischten ätherischen Ölen eine sorgfältige Berücksichtigung ihrer potenziellen Auswirkungen erforderlich. [71]

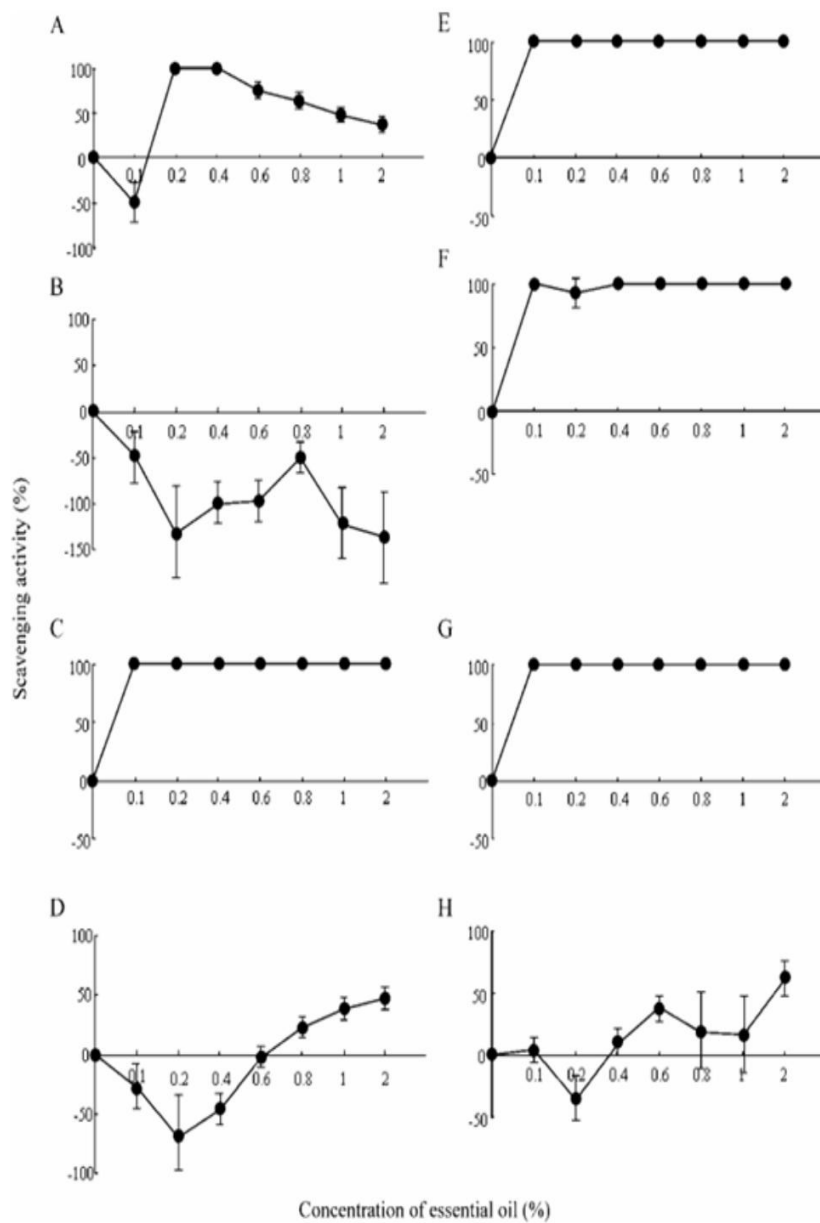


Abbildung 17 Radikalfängeraktivität von ätherischen Ölen gegenüber $^1\text{O}_2$,
A: Bergamot (E), B: Grapefruit (E), C: Limette (E), D: Yuzu (E), E: Neroli(SD)**, F: Petitgrain (SD), G: Limette (SD), H: Yuzu (SD). *E: Expression Method (Kaltpressung) **SD: Steam Distillation method [71]

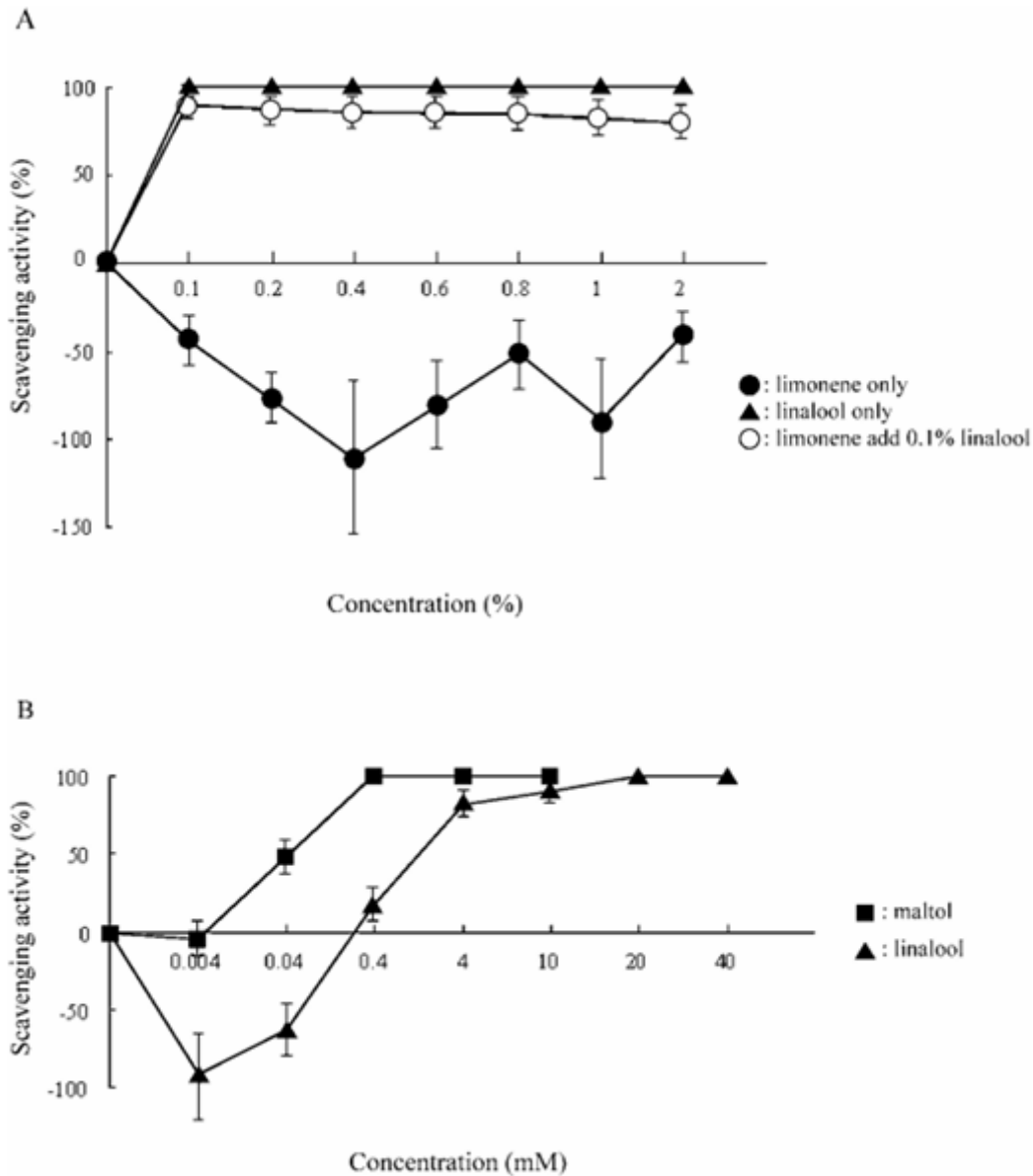


Abbildung 18 A) Radikalfängeraktivität von Singulett-Sauerstoff für Limonen und Linalool. Die Radikalfängeraktivität von negativen Prozentwerten bedeutet die Produktion von Singulett-Sauerstoff. B) Radikalfängeraktivität von Singulett-Sauerstoff für Linalool und Maltol [71]

3.4. Entzündungshemmende, antiangiogene Wirkung bei Endometriose:

Endometriose ist eine komplexe Erkrankung, die vorwiegend Frauen im gebärfähigen Alter betrifft und häufig mit chronischen Beckenschmerzen und Unfruchtbarkeit

assoziiert ist [72]. Proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), Interleukin 6 (IL-6) und Interleukin 8 (IL-8) spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und dem Fortschreiten von endometriotischen Läsionen, wobei die Vaskularisierung im Vordergrund steht. Außerdem fördert oxidativer Stress die Produktion entzündlicher Mediatoren in den endometriotischen Läsionen, wodurch er die Adhäsionsprozesse verstärkt, die mit Schmerzen und Unfruchtbarkeit in Zusammenhang stehen [72].

Eine einzelne Studie untersuchte die anti-inflammatorischen, antioxidativen, antiangiogenetischen und gewebsumbaubehindernden Effekte von Neroliöl an einem Endometriose-Rattenmodell und evaluierte diese Effekte durch biochemische Messungen und histopathologische Untersuchungen. [72] In der Studie wurden Ratten mittels Vaginalabstrichen auf die Östrusphase überprüft, um eine einheitliche Ausgangsbasis zu gewährleisten. Als Modell für die Endometriose wurde die intraperitoneale Transplantation von Gewebe gewählt, da sie für pathologische und immunologische Untersuchungen geeignet ist. Die Ratten wurden in vier Gruppen unterteilt: eine Kontrollgruppe (keine Behandlung), eine Endometriose-Modellgruppe, eine Sham-Gruppe (mit Neroliöl-Injektion) und eine Endometriose-Modellgruppe mit anschließender Neroliöl Injektion [72]. Die histopathologische Untersuchung ergab, dass die Kontrollgruppe keine Endometriose-Läsionen oder Entzündungszeichen aufwies. In der Endometriose-Modellgruppe wurden Endometriose-Läsionen, *Corpus albicans* und Follikelzysten festgestellt, begleitet von mäßigen Blutungen und Entzündungen. In der mit 40 mg/kg Neroliöl behandelten Gruppe wurden keine Endometriose-Läsionen oder andere krankhafte Veränderungen beobachtet. In der Gruppe, die nach der Endometriose-Modellierung mit 40 mg/kg Neroliöl behandelt wurde, traten *Corpus albicans* und Follikelzysten auf, ebenso wie moderate bis schwere Entzündungen. Zudem wurden bei einem Tier Verkalkungen festgestellt, die in den anderen Gruppen nicht zu sehen waren. [72]

Wie in Abbildung 19 dargestellt, traten deutliche Unterschiede in den proinflammatorischen Zytokinen und antioxidativen Enzymen zwischen den getesteten Gruppen auf. Die Vascular Endothelial Growth Factor-Werte (VEGF) waren in der Endometriose-Gruppe signifikant erhöht, während sie in der mit Neroliöl behandelten Endometriose-Modellgruppe signifikant reduziert waren. Die TNF- α -Serumspiegel waren ebenso in der Endometriose-Gruppe im Vergleich zu den Kontroll- und Sham-Gruppen signifikant erhöht. Die Serumspiegel von IL-10 waren in

der Endometriose-Gruppe deutlich erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe, während keine signifikanten Unterschiede in den IL-8-Werten zwischen den Gruppen festgestellt wurden. [72]

In der Endometriose-Gruppe wurde zudem ein deutlich niedrigerer SOD-Wert (Superoxide Dismutase) im Vergleich zur Kontrollgruppe und der mit Neroli-Öl behandelten Gruppe festgestellt. Die Katalase-Werte (CAT) waren in allen Gruppen im Vergleich zur Endometriose-Gruppe deutlich höher. Die Konzentration der Matrix-Metalloproteinase-1 (MMP-1) betrug in der Endometriose-Gruppe 1,90 ng/mL und in der mit NO behandelten Gruppe 1,34 ng/mL, was eine statistisch signifikante Reduktion ergab. Die Stickstoffmonoxid-Spiegel zeigten einen signifikanten Anstieg in der Endometriose-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, während in der mit Neroliöl behandelten Endometriose-Gruppe eine signifikante Reduktion festgestellt wurde [72]. Die entzündlichen Signalwege der Endometriose werden auch maßgeblich durch Myeloperoxidase (MPO) in der Follikelflüssigkeit sowie durch die Spiegel des Anti-Müller-Hormons (AMH) im Serum beeinflusst. Ein signifikanter Rückgang beim AMH-Wert wurde in der Endometriose-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-, Sham- und mit Neroliöl behandelten Endometriose-Gruppe beobachtet. Die MPO-Werte waren in der Endometriose-Gruppe wesentlich höher als in allen anderen Gruppen [72].

Insgesamt deuten die Ergebnisse der Studie darauf hin, dass die mit Neroliöl behandelten Gruppen eine signifikante Abnahme der Entzündungs- und Kongestionswerte aufwiesen. Histopathologische Untersuchungen belegten eine geringere Entzündungsaktivität sowie weniger ausgeprägte Hinweise auf strukturelle Gewebeveränderungen in endometriotischen Läsionen [72].

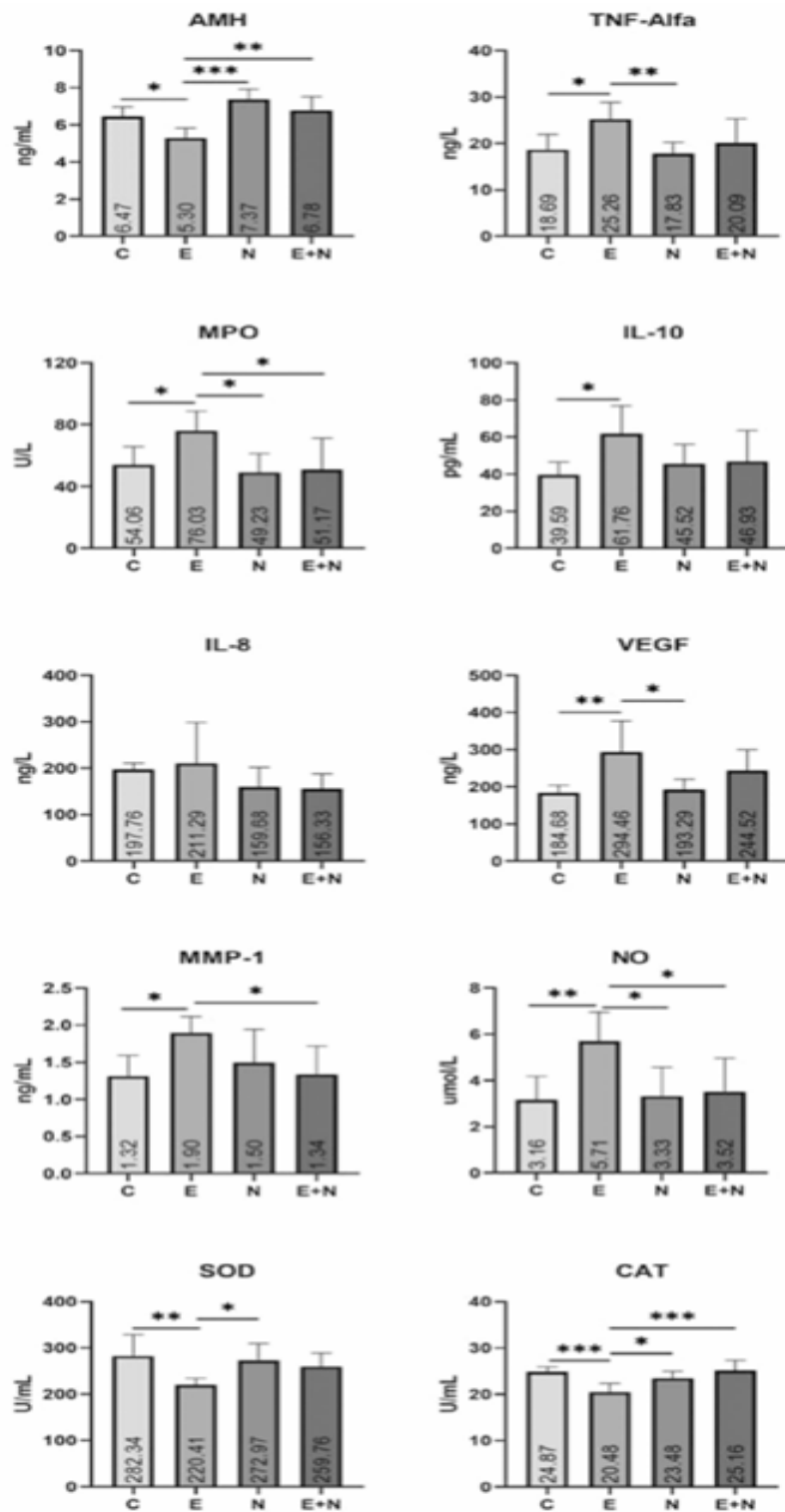


Abbildung 19 Biochemische Ergebnisse mit Mittelwerten und Standardabweichung (SD) der vier Gruppen für biochemische Parameter. $p < 0,05$, * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$ [72]

3.5. Linderung von Wechseljahresbeschwerden bei postmenopausalen Frauen:

In einer doppelt verblindeten, randomisierten Kontrollstudie [73] wurde untersucht, wie sich die Inhalation unterschiedlicher Neroliöl-Konzentrationen auf Menopause-Symptome, Stress und Östrogenspiegel bei gesunden Frauen in der Postmenopause auswirkt. Dabei wurden 81 gesunden, postmenopausalen Frauen aus Südkorea untersucht. Die Teilnehmerinnen mussten unter 65 Jahre alt sein, in den letzten sechs Wochen keine Hormon- oder Aromatherapie erhalten haben, frei von psychiatrischen Erkrankungen und der Einnahme von Medikamenten gegen Angst oder Depression sein, keine Geruchsstörungen aufweisen und keine Allergien gegen Aromatherapie haben. Das Neroliöl wurde in geruchlosem Mandelöl bei Konzentrationen von 0,1% und 0,5% (v/v) gelöst. Die Teilnehmerinnen wurden zufällig einer von drei Gruppen zugewiesen: 0,1% Neroliöl, 0,5% Neroliöl oder Mandelöl (Kontrollgruppe). Jede erhielt 10 Fläschchen (1 mL) mit Neroliöl in Mandelöl oder nur Mandelöl. Die Teilnehmerinnen sollten das Öl auf ein Duftpad träufeln, es 30 cm vor sich platzieren und fünf Minuten lang einatmen. Die Behandlung wurde selbstständig über 10 Sitzungen an 5 Tagen durchgeführt, jeweils morgens und abends. Vor der Intervention wurden Umfragen mittels MENQOL-Fragebogen zur Lebensqualität in der Menopause, Stress- und Sexualitätsskalen mittels visuellen Analogskala (VAS) sowie Messungen von Blutdruck, Puls, Cortisol- und Östrogenspiegeln durchgeführt. Nach der Intervention wurden diese Parameter erneut gemessen, mit Ausnahme der allgemeinen Daten. Alle Messungen erfolgten zwischen 9 und 10 Uhr, um zeitliche Einflüsse zu minimieren.

Wie in Tabelle 14 dargestellt, nahm nach der 5-tägigen Intervention der MENQOL-Gesamtscore in den 0,1%- ($P < 0,001$) und 0,5%-Neroliöl-Gruppen ($P = 0,03$) signifikant ab, nicht jedoch in der Kontrollgruppe. Es gab signifikante Unterschiede im Bereich „physische Symptome“ ($P = 0,04$), mit einem Unterschied zwischen der 0,1%-Neroliöl- und der Kontrollgruppe ($P = 0,008$). Änderungen in den anderen Bereichen waren ausgeprägter in den Neroliöl-Gruppen, besonders im physischen ($P < 0,001$) und vasomotorischen Bereich ($P = 0,002$) der 0,1%-Gruppe.

In der Kontrollgruppe sank der VAS-Wert für sexuelles Verlangen ($P = 0,013$), während er in den Neroliöl-Gruppen signifikant anstieg (0,1% $P = 0,049$; 0,5% $P = 0,001$). Nach der Behandlung hatten beide Neroliöl-Gruppen höhere Werte (0,1% $P = 0,001$; 0,5% $P < 0,001$). [73]

Der Stresslevel, gemessen mit der Stress-VAS, nahm in allen Gruppen ab, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. (Tab. 14)

Tabelle 14 Wirkung von Neroliöl auf Menopause-Symptome, sexuelles Verlangen und Stress [73]

MENQOL, Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire; VAS, Visual Analog Scale.
Daten werden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung dargestellt. *P < 0,05, ***P < 0,001 im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Variables	Control (n = 22)	0.1% neroli oil (n = 22)	0.5% neroli oil (n = 19)	P value
MENQOL (score)				
Overall	-0.19 $\pm$ 0.80	-0.71 $\pm$ 0.61	-0.52 $\pm$ 0.88	0.27
Physical ^a	-0.02 $\pm$ 0.81	-0.64 $\pm$ 0.57	-0.40 $\pm$ 0.97	0.04*
Psychological ^a	-0.28 $\pm$ 1.65	-0.28 $\pm$ 0.97	-0.43 $\pm$ 1.24	0.76
Sexual ^a	-0.74 $\pm$ 1.56	-1.50 $\pm$ 1.83	-1.39 $\pm$ 1.61	0.45
Vasomotor ^a	-0.20 $\pm$ 1.30	-0.92 $\pm$ 1.13	-0.35 $\pm$ 1.34	0.06
Sexual desire VAS ^a (cm)	-1.82 $\pm$ 3.03	0.81 $\pm$ 1.84	3.10 $\pm$ 3.10	<0.01***
Stress VAS ^a (cm)	-1.52 $\pm$ 2.30	-1.08 $\pm$ 1.98	-2.28 $\pm$ 2.49	0.24

Wie die Abbildung 20a zeigte, stieg der systolische Blutdruck um $6,68 \pm 16,23$ mmHg in der Kontrollgruppe zu, während er in den Neroliöl-Gruppen um $2,89 \pm 13,89$ mmHg (0,1%) bzw. $5,92 \pm 12,90$ mmHg (0,5%) sank. In den Neroliöl-Gruppen nahm der diastolische Blutdruck ab (P = 0,001), während er in der Kontrollgruppe anstieg (Abb.20b).

In der 0,5%-Neroliöl-Gruppe nahm die Pulsrate ab, während sie in der Kontroll- und der 0,1%-Neroliöl-Gruppe leicht zunahm, jedoch ohne signifikante Veränderung. (Abb. 20c)

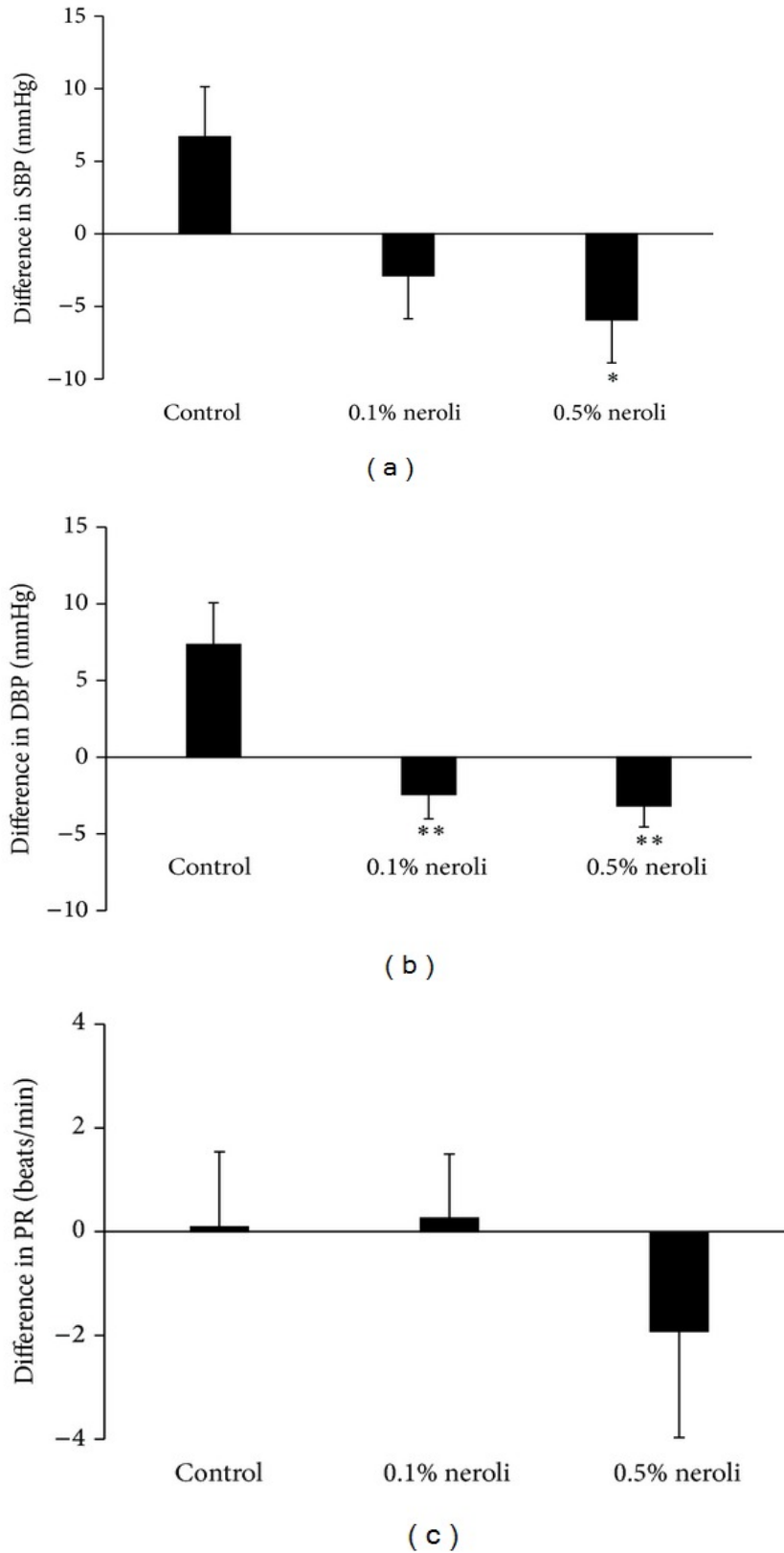


Abbildung 20 Wirkungen der Neroliöl-Inhalation auf [73] : (a) den systolischen Blutdruck, (b) den diastolischen Blutdruck und (c) die Pulsrate. Die Werte werden als Mittelwert $\pm$ SEM angegeben. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ im Vergleich zur Kontrollgruppe. SBP, systolischer Blutdruck; DBP, diastolischer blutdruck; PR, Pulsrate

Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass die Inhalation von Neroliöl in Konzentrationen von 0,1 % und 0,5 % bei postmenopausalen Frauen ihre Lebensqualität im Hinblick auf Menopausensymptome verbesserte, das sexuelle Verlangen steigerte und die Blutdruckwerte senkte [73].

4. Sicherheitsprofil von Neroliöl

Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) stuft ätherisches Neroliöl aufgrund seiner nichttoxischen Eigenschaften als eine Substanz ein, die gemäß dem GRAS-Standard (Generally Recognized As Safe) für die interne Anwendung als sicher gilt [38] [74]. Des Weiteren zeigte Neroliöl weder reizende noch sensibilisierende Eigenschaften [75]. Die akute dermale LD50 von Neroliöl wurde in Kaninchen mit >5 g/kg und die akute orale LD50 in Ratten mit 4,55 g/kg bestimmt. [75] Bei der Analyse der Sicherheit einzelner Hauptkomponenten des Neroliöls wurde festgestellt, dass oxidiertes d-Limonen toxische Eigenschaften besitzen könnte. Unoxidiertes d-Limonen ist nach der EU-Klassifikation als Allergen eingestuft und wird in Deutschland als mäßig allergen angesehen [74]. In klinischen Untersuchungen zeigten 0,2 % der Dermatitis-Patienten allergische Reaktionen auf unoxidiertes d-Limonen bei Konzentrationen von 2–3 % [74]. Bei einer Konzentration von 20 % zeigte 98 % reines d-Limonen keine positiven Hautreaktionen bei Dermatitis-Patienten [76].

Bei Kaninchen verursachte unverdünntes d-Limonen eine moderate Reizung [75]. Die Reizwirkung von d-Limonen war konzentrationsabhängig: Bei 70–80 % zeigte es eine starke Reizung, bei 50 % eine schwache Reizung und bei 20–30 % keine Reizung. Die akute dermale LD50 von d-Limonen lag bei Kaninchen bei > 5 g/kg, während die akute orale LD50 bei Ratten ebenfalls > 5 g/kg betrug [75]. Die akute dermale LD50 von d-Limonen betrug bei Kaninchen mehr als 5 g/kg, genauso wie die akute orale LD50 bei Ratten [75].

Neben Limonen ist Linalool eine der Hauptkomponenten von Neroliöl. Das Risiko für Hautreizungen wird als sehr gering für Linalool eingeschätzt [74]. Linalool verursachte weder Photoirritationen noch Photoallergien, da es UV-Licht im Bereich von 290–400 nm nicht absorbiert [77]. Bei Patienten mit Dermatitis und Ekzemen wurden keine positiven Hautreaktionen beobachtet, wenn 97 % reines Linalool (20

%) oder oxidiertes Linalool (1 %) getestet wurden [76] [78]. Es wurden weder fetale Toxizität noch karzinogene, mutagene oder genotoxische Aktivitäten nachgewiesen [74]. Die akute dermale LD50 betrug 5,61 g/kg bei Kaninchen, während die akute orale LD50 2,79 g/kg bei Ratten [79] und 2,2–3,92 g/kg bei Mäusen [80] ergab. Anhand toxikologischer Untersuchungen verursachen hohe Dosen von Linalool Ataxie und Narkose [81].

Wie bei Linalool verursacht auch Linalylacetat keine Photoirritationen oder Photoallergien, da es UV-Licht im Bereich von 290–400 nm nicht absorbiert [77]. Es wurde keine karzinogene Aktivität bei Linalylacetat beobachtet [74]. Die akute dermale LD50 bei Kaninchen lag über 5 g/kg, während die akute orale LD50 bei Ratten 14,5 g/kg und bei Mäusen 13,5 g/kg betrug [80].

Der Monoterpen-Kohlenwasserstoff β -Pinen wird allgemein als nicht reizend und nicht sensibilisierend eingestuft. Unverdünntes Pinen zeigte bei Kaninchen eine mäßige Reizung [74]. Bei Konzentrationen von 70–80 % war Pinen reizend, bei 50 % nur schwach und bei 25–30 % nicht reizend bei Patienten mit Dermatitis [82]. In Deutschland wird Pinen als Substanz der Kategorie B eingestuft, was ein moderates Allergiepotenzial bedeutet [83]. Bei Kaninchen lag die akute dermale LD50 von Pinen bei > 5 g/kg, bei Mäusen betrug die subkutane LD50 1,42 g/kg und bei Ratten war die akute orale LD50 > 5 g/kg [75]. α -Terpineol, das zu den sauerstoffhaltigen Monoterpenen von Neroliöl gehört, war bei Konzentrationen von 1–15 % nicht reizend und wies keine phototoxischen Eigenschaften auf [84]. Die akute dermale LD50 des gemischten Isomers von Terpeneol wurde bei Kaninchen mit > 3 g/kg und die akute orale LD50 bei Ratten mit 4,3 g/kg bestimmt [75].

Terpinolen zeigt bei einer Konzentration von 20 % weder reizende noch sensibilisierende Eigenschaften [75]. Es gibt begrenzte Daten, die auf eine geringe Toxizität hinweisen. Die akute orale LD50 von Terpinolen betrug 4,4 mL/kg bei Ratten und Mäusen [75]. Die Schwellenwerte für eine Hautsensibilisierung sind jedoch nicht bekannt.

Geranylacetat weist eine sehr geringe Hautsensibilisierung auf [75], es ist weder toxisch noch karzinogen [15]. Toxikologische Daten zeigten keinen genotoxischen Effekt [85]. Die akute orale LD50 von Geranylacetat lag bei 6,33 g/kg bei Ratten [86].

5. Conclusio

Das ätherische Öl der *C. aurantium*-Blüten, bekannt als Neroliöl, hat in weltweiten Studien eine bemerkenswerte pharmakologische Wirksamkeit unter in-vivo- und in-vitro-Bedingungen gezeigt. Trotz dieser Erkenntnisse und der bisherigen Analysen des Sicherheitsprofils der einzelnen Bestandteile ist es von entscheidender Bedeutung, eine umfassende Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit durchzuführen. Es sollte ebenfalls beachtet werden, dass die chemische Zusammensetzung von Neroliöl aufgrund regionaler (klimatisch, geographisch, saisonal) Unterschiede und unterschiedliche Extraktionsmethoden erheblich variieren kann [15] [16] [18] [22] [29]. Eine präzise Analyse des Einflusses dieser Faktoren ist entscheidend, um die Basis für die Entwicklung neuer pharmazeutischer Präparate und pflanzlicher Therapeutika zu schaffen.

Weitere zentrale Aspekte sind präklinische, toxikologische Untersuchungen, die erforderlich sind, um potenziell unerwünschte Wirkungen und das Risiko einer Exposition gegenüber Neroliöl für den Menschen zu evaluieren. Dabei wird auch das toxikokinetische Profil des Öls analysiert. Diese Untersuchungen müssen den festgelegten Standards und Anforderungen der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) sowie der Food and Drug Administration (FDA) der USA entsprechen [87].

Insgesamt liefern die Ergebnisse von bisherigen wissenschaftlichen Studien eine wichtige Grundlage, um das Potenzial von Neroliöl für therapeutische Anwendungen insbesondere seine entzündungshemmenden, anxiolytischen und antimikrobiellen Eigenschaften genauer zu untersuchen und es für die Entwicklung neuer pflanzlicher Arzneimittel zu nutzen.

6. Literaturverzeichnis

Ich habe mich bemüht, sämtliche Inhaberinnen und Inhaber der Rechte von Schrift und Bild ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung in dieser Arbeit eingeholt. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich höflichst um Meldung.

- [1] Benayad, Oujidane/Mohamed Bouhrim/Salima Tiji/Loubna Kharchoufa/Mohamed Addi/Samantha Drouet/Christophe Hano/Jose Manuel Lorenzo/Hasnae Bendaha/Mohamed Bnouham/Mostafa Mimouni (2021): Phytochemical Profile, α -Glucosidase, and α -Amylase Inhibition Potential and Toxicity Evaluation of Extracts from *Citrus aurantium* (L) Peel, a Valuable by-Product from Northeastern Morocco, in: *Biomolecules*, Bd. 11, Nr. 11, S. 1555, [online] doi:10.3390/biom11111555.
- [2] Wu, Guohong Albert/Javier Terol/Victoria Ibanez/Antonio López-García/Estela Pérez-Román/Carles Borredá/Concha Domingo/Francisco R. Tadeo/Jose Carbonell-Caballero/Roberto Alonso/Franck Curk/Dongliang Du/Patrick Ollitrault/Mikeal L. Roose/Joaquin Dopazo/Frederick G. Gmitter/Daniel S. Rokhsar/Manuel Talon (2018): Genomics of the origin and evolution of Citrus, in: *Nature*, Bd. 554, Nr. 7692, S. 311–316, [online] doi:10.1038/nature25447.
- [3] Mabberley, D.J. (2004): Citrus (Rutaceae): A Review of Recent Advances in Etymology, Systematics and Medical Applications, in: *Blumea - Biodiversity Evolution and Biogeography of Plants*, Bd. 49, Nr. 2, S. 481–498, [online] doi:10.3767/000651904x484432.
- [4] Köhler, Eugen (1887): *Köhler's Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen mit kurz erläuterndem Texte : Atlas zur Pharmacopoea germanica, austriaca, belgica, danica, helvetica, hungarica, rossica, suecica, Neerlandica, British pharmacopoeia, zum Codex medicamentarius, sowie zur Pharmacopoeia of the United States of America / hrsg. von G. Pabst ; Band 1: mit 88 Tafeln in Farbendruck nach Original-Zeichnungen von Walther Müller*, [online] https://publikationsserver.tu-braunschweig.de/receive/dbbs_mods_00000739;lang=en.
- [5] Hoffmann, Bianca Nina (2021): Neroliöl: Wirkung und Anwendung als Heilmittel, [online] https://praxistipps.focus.de/nerolioel-wirkung-und-anwendung-als-heilmittel_121004.
- [6] Suryawanshi, J. (2011): An overview of *Citrus aurantium* used in treatment of various diseases, [online] <https://www.semanticscholar.org/paper/An-overview-of-Citrus-aurantium-used-in-treatment-Suryawanshi/953b1a04409c1ca9b657b6e37e05bf3a0ec5daf5>.
- [7] Ramón-Laca, L. (2003): The Introduction of Cultivated Citrus to Europe via Northern Africa and the Iberian Peninsula, in: *Economic Botany*, Bd. 57, Nr. 4, S. 502–514, [online] doi:10.1663/0013-0001(2003)057.

- [8] Dosoky, Noura S./William N. Setzer (2018): Biological Activities and Safety of Citrus spp. Essential Oils, in: *International Journal of Molecular Sciences*, Bd. 19, Nr. 7, S. 1966, [online] doi:10.3390/ijms19071966.
- [9] Mohagheghniapour, Aida/Mohammad Jamal Saharkhiz/Tahereh Movahhed Haghighi (2022): A Compositional Perspective of Sour Orange (*Citrus aurantium* L.) Flowers Essential Oil under Different Storage Conditions, in: *Food Science and Engineering*, S. 154–169, [online] doi:10.37256/fse.3220221834.
- [10] Moufida, SaïDani/Brahim Marzouk (2003): Biochemical characterization of blood orange, sweet orange, lemon, bergamot and bitter orange, in: *Phytochemistry*, Bd. 62, Nr. 8, S. 1283–1289, [online] doi:10.1016/s0031-9422(02)00631-3.
- [11] Trabelsi, Dhekra/Ahlem Haj Ammar/Faten Bouabdallah/Fethi Zagrouba (2014): Antioxidant and Antimicrobial Activities of Essential Oils and Methanolic Extracts of Tunisian *Citrus aurantium* L., in: *IOSR Journal of Environmental Science Toxicology and Food Technology*, Bd. 8, Nr. 5, S. 18–27, [online] doi:10.9790/2402-08521827.
- [12] Ammar, Ahlem Haj/Jalloul Bouajila/Ahmed Lebrihi/Florence Mathieu/Mehrez Romdhane/Fethi Zagrouba (2012): Chemical Composition and in vitro Antimicrobial and Antioxidant Activities of *Citrus aurantium* L. Flowers Essential Oil (Neroli Oil), in: *Pakistan Journal of Biological Sciences*, Bd. 15, Nr. 21, S. 1034–1040, [online] doi:10.3923/pjbs.2012.1034.1040.
- [13] Ines, Ellouze/Debbabi Hajer/Chemli Rachid (2014): Aromatic Quality of Tunisian Sour Orange Essential Oils: Comparison Between Traditional and Industrial Extraction, in: *NVEO - natural volatiles & Essential Oils Journal | NVEO*, Bd. 1, Nr. 1, S. 66–72, [online] <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/nveo/article/download/5000121756/5000112145>.
- [14] Kaur, Gurpreet/Kamalpreet Kaur/Preeti Saluja (2023): Citrus essential oil (grapefruit, orange, lemon), in: *Elsevier eBooks*, S. 179–215, [online] doi:10.1016/b978-0-323-91740-7.00018-9.
- [15] Liang, Zengenni/Xue-Bo Shang/Jin Su/Gao-Yang Li/Fu-Hua Fu/Jia-Jing Guo/Yang Shan (2021): Alternative Extraction Methods of Essential Oil from the Flowers of *Citrus aurantium* L. *Var Daidai Tanaka*: Evaluation of Oil Quality and Sedative-Hypnotic Activity, in: *Natural Product Communications*, Bd. 16, Nr. 3, [online] doi:10.1177/1934578x211004061.
- [16] Rahimi, Akram/Payman Hashemi/Gholam Reza Talei/Mohammad Borzuei/Ali Reza Ghiasvand (2014): Comparative Analyses of the Volatile Components of Citrus Aurantium L. Flowers Using Ultrasonic-Assisted Headspace SPME and Hydrodistillation Combined with GC-MS and Evaluation of their Antimicrobial Activities, in: *DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals)*, [online] doi:10.22036/abcr.2014.6025.
- [17] Değirmenci, Huseyin/Hatice Erkurt (2019): Relationship between volatile components, antimicrobial and antioxidant properties of the essential oil, hydrosol and extracts of Citrus aurantium L. flowers, in: *Journal of Infection*

- and Public Health*, Bd. 13, Nr. 1, S. 58–67, [online]
doi:10.1016/j.jiph.2019.06.017.
- [18] Bonaccorsi, Ivana/Danilo Sciarrone/Luisa Schipilliti/Alessandra Trozzi/Hussein A. Fakhry/Giovanni Dugo (2011): Composition of Egyptian Neroli Oil, in: *Natural Product Communications*, Bd. 6, Nr. 7, [online]
doi:10.1177/1934578x1100600723.
- [19] Masango, Phineas (2004): Cleaner production of essential oils by steam distillation, in: *Journal of Cleaner Production*, Bd. 13, Nr. 8, S. 833–839, [online] doi:10.1016/j.jclepro.2004.02.039.
- [20] Patrickpellerin (o. D.): Patrick Pellerin, Patrick Pellerin, [online]
<https://patrickpellerin.wordpress.com/>.
- [21] Bracher, Franz/Peter Heisig/Peter Langguth/Ernst Mutschler/Tanja Schirmeister/Gerhard Scriba/Elisabeth Stahl-Biskup/Reinhard Troschütz (2022): *Arzneibuch-Kommentar: Wissenschaftliche Erläuterungen zum Arzneibuch*, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Bd. 11.0/1175.
- [22] Mohagheghniapour, Aida/Mohammad Jamal Saharkhiz/Mohammad Taghi Golmakani/Mehrdad Niakousari (2018): Variations in chemical compositions of essential oil from sour orange (*Citrus aurantium* L.) blossoms by different isolation methods, in: *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, Bd. 10, S. 118–124, [online] doi:10.1016/j.scp.2018.10.008.
- [23] Périno-Issartier, Sandrine/None Zill-E-Huma/Maryline Abert-Vian/Farid Chemat (2010b): Solvent Free Microwave-Assisted Extraction of Antioxidants from Sea Buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) Food by-Products, in: *Food and Bioprocess Technology*, Bd. 4, Nr. 6, S. 1020–1028, [online]
doi:10.1007/s11947-010-0438-x.
- [24] Halt, H. (1991): Kunde vom verlorenen Sinn: “Riechstoffe und Geruchssinn”. Von G. Ohloff. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg 1990. 250 S., 19 Abb., 16 Tab., kart. DM 64,–. ISBN 3–540–52560–2, in: *Nachrichten aus Chemie Technik und Laboratorium*, Bd. 39, Nr. 1, S. 48, [online]
doi:10.1002/nadc.19910390117.
- [25] Sandra, P./C. Bicchi (1987): *Capillary gas chromatography in essential oil analysis*, A. Hüthig, [online] <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201300603328>.
- [26] Juchelka, Dieter/Andrea Steil/Knut Witt/Armin Mosandl (1996): Chiral Compounds of Essential Oils. XX. Chirality Evaluation and Authenticity Profiles of Neroli and Petitgrain Oils, in: *Journal of Essential Oil Research*, Bd. 8, Nr. 5, S. 487–497, [online] doi:10.1080/10412905.1996.9700674.
- [27] *Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (REACH) 0000 629 Neroliöl* (2020): STYX Naturcosmetic GmbH, [online] https://www.aroma-derm.com/media/products/583_Sicherheitsdatenblatt%20Neroli%C3%B6l.pdf.
- [28] Bnina, Enis Ben/Hafedh Hajlaoui/Ikbal Chaieb/Majda Daami-Remadi/Moncef Ben Said/Hichem Ben Jannet (2019): Chemical composition, antimicrobial and insecticidal activities of the tunisian *Citrus aurantium* essential oils, in: *Czech*

- Journal of Food Sciences*, Bd. 37, Nr. 2, S. 81–92, [online] doi:10.17221/202/2017-cjfs.
- [29] Hsouna, Anis Ben/Naceur Hamdi/Nihed Ben Halima/Slim Abdelkafi (2013): Characterization of Essential Oil from *Citrus aurantium* L. Flowers: Antimicrobial and Antioxidant Activities, in: *Journal of Oleo Science*, Bd. 62, Nr. 10, S. 763–772, [online] doi:10.5650/jos.62.763.
- [30] Boelens, Mans H./Rafael Jimenez (1989): The chemical composition of the peel oils from unripe and ripe fruits of bitter orange, *Citrus aurantium* L. ssp. *amara* engl., in: *Flavour and Fragrance Journal*, Bd. 4, Nr. 3, S. 139–142, [online] doi:10.1002/ffj.2730040313.
- [31] Sarrou, Eirini/Paschalina Chatzopoulou/Kortessa Dimassi-Theriou/Ioannis Therios (2013): Volatile Constituents and Antioxidant Activity of Peel, Flowers and Leaf Oils of *Citrus aurantium* L. Growing in Greece, in: *Molecules*, Bd. 18, Nr. 9, S. 10639–10647, [online] doi:10.3390/molecules180910639.
- [32] Ellouze, Ines/Manef Abderrabba (2014): Kinetics of extraction of citrus *aurantium* essential oil by hydrodistillation: influence on the yield and the chemical composition, in: *Journal of Materials And Environmental Sciences*, S. 841–848.
- [33] Dhifi, W./W. Mnif/N. Jelali/M. El Beyrouthy/N. Ben Salem (2013): *Citrus aurantium* (Bitter Orange) Blossoms Essential Oil and methanolic Extract: composition and free radical scavenging activity, in: *Acta Horticulturae*, Nr. 997, S. 195–200, [online] doi:10.17660/actahortic.2013.997.23.
- [34] Moutaouafiq, Salma/Abdellah Farah/Alilou El Houssine/Kawtar Fikri Benbrahim/Dalila Boustia (2016): Comparison of the chemical composition and the bioactivity of the Essential Oils of three medicinal and aromatic plants, in: *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, Bd. 8, S. 537–545.
- [35] Boussaada, O./M. Skoula/E. Kokkalou/R. Chemli (2007): Chemical Variability of Flowers, Leaves, and Peels Oils of Four Sour Orange Provenances, in: *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, Bd. 10, Nr. 6, S. 453–464, [online] doi:10.1080/0972060x.2007.10643579.
- [36] Makhoul, Salim/Youssef Bakkour/Hanna El-Nakat/Fawaz El Omar (2012): The Lebanese citrus *Aurantium*: a promising future in medicinal phytochemistry, in: *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, Bd. 1, Nr. 4, S. 63–66, [online] <https://www.phytojournal.com/archives/2012/vol1issue4/PartA/8.1.pdf>.
- [37] Benzaid, Chahrazed/Amine Belmadani/Lazhari Tichati/Ryad Djeribi/Mahmoud Rouabhia (2021): Effect of *Citrus aurantium* L. Essential Oil on *Streptococcus mutans* Growth, Biofilm Formation and Virulent Genes Expression, in: *Antibiotics*, Bd. 10, Nr. 1, S. 54, [online] doi:10.3390/antibiotics10010054.
- [38] Acar, Ümit/Osman Sabri Kesbiç/Sevdan Yılmaz/Burak Evren İnanan/Fahriye Zemheri-Navruz/Funda Terzi/Francesco Fazio/Vincenzo Parrino (2021): Effects of Essential Oil Derived from the Bitter Orange (*Citrus aurantium*) on Growth Performance, Histology and Gene Expression Levels in Common Carp

- Juveniles (*Cyprinus carpio*), in: *Animals*, Bd. 11, Nr. 5, S. 1431, [online] doi:10.3390/ani11051431.
- [39] Launay, A. (2017): Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales — cinquième édition J. Bruneton, Éditions Lavoisier Tec & Doc, 2016, 1 488 p, in: *Phytothérapie*, Bd. 15, Nr. 5, S. 697-880, [online] doi:10.1007/s10298-017-1173-5.
- [40] Zielińska-Blajet, Mariola/Joanna Feder-Kubis (2020): Monoterpenes and Their Derivatives—Recent Development in Biological and Medical Applications, in: *International Journal of Molecular Sciences*, Bd. 21, Nr. 19, S. 7078, [online] doi:10.3390/ijms21197078.
- [41] Libretexts (2024): Biosynthesis_of_Monoterpene-Lognin, Chemistry LibreTexts, [online] <https://chem.libretexts.org/>.
- [42] Cikoš, Ana-Marija/Mladenka Jurin/Rozelindra Čož-Rakovac/Stela Jokić/Igor Jerković (2019): Update on Monoterpenes from Red Macroalgae: Isolation, Analysis, and Bioactivity, in: *Marine Drugs*, Bd. 17, Nr. 9, S. 537, [online] doi:10.3390/md17090537.
- [43] Wikipedia-Autoren (2012): Isoprenregel, [online] <https://de.wikipedia.org/wiki/isoprenregel>.
- [44] Christianson, David W. (2018c): Correction to Structural and Chemical Biology of Terpenoid Cyclases, in: *Chemical Reviews*, Bd. 118, Nr. 24, S. 11795, [online] doi:10.1021/acs.chemrev.8b00682.
- [45] Lu, Xiaoyun/Jie Bai/Zunzhe Tian/Congyu Li/Nida Ahmed/Xiaonan Liu/Jian Cheng/Lina Lu/Jing Cai/Huifeng Jiang/Wen Wang (2023): Cyclization mechanism of monoterpenes catalyzed by monoterpene synthases in dipterocarpaceae, in: *Synthetic and Systems Biotechnology*, Bd. 9, Nr. 1, S. 11–18, [online] doi:10.1016/j.synbio.2023.11.009.
- [46] Lamarti, A./A. Badoc/G. Deffieux/J.-p. Carde (1994): Biogénèse des monoterpènes. II: La chaîne isoprénique, in: *Bulletin De La Société De Pharmacie De Bordeaux*, Bd. 133, S. 79–99, [online] <http://www.socpharmbordeaux.asso.fr/pdf/pdf-133/133-079-099.pdf>.
- [47] Ninkuu, Vincent/Lin Zhang/Jianpei Yan/Zhenchao Fu/Tengfeng Yang/Hongmei Zeng (2021): Biochemistry of Terpenes and Recent Advances in Plant Protection, in: *International Journal of Molecular Sciences*, Bd. 22, Nr. 11, S. 5710, [online] doi:10.3390/ijms22115710.
- [48] Da Silva, Waldeyr M. C./Jakob L. Andersen/Maristela T. Holanda/Maria Emília M. T. Walter/Marcelo M. Brigido/Peter F. Stadler/Christoph Flamm (2019): Exploring Plant Sesquiterpene Diversity by Generating Chemical Networks, in: *Processes*, Bd. 7, Nr. 4, S. 240, [online] doi:10.3390/pr7040240.
- [49] Parvin, Ramak/Kazempour Osaloo Shahrokh/Sharifi Mozafar/Ebrahimzadeh Hassan/Behmanesh Mehrdad (2014): Biosynthesis, regulation and properties of plant monoterpenoids, in: *Journal of Medicinal Plants Research*, Bd. 8, Nr. 29, S. 983–991, [online] doi:10.5897/jmpr2012.387.
- [50] Dvorakova, Marcela/Irena Valterová/Tomas Vanek (2011): Monoterpenes in plants, in: *Chemicke Listy* 105:839.

- [51] J. Grassmann/E.F. Elstner (2003b): ESSENTIAL OILS | Properties and Uses, in: *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*, S. 2177–2184, [online] doi:10.1016/B0-12-227055-X/00425-9.
- [52] Da Silva Oliveira, George Laylson/Bruna Vougado Da Silva/Ana P. Dos Santos C. L Da Silva/Luciano Da Silva Lopes (2023): Safety and toxicology of the dietary cannabinoid β -caryophyllene, in: *Elsevier eBooks*, S. 481–492, [online] doi:10.1016/b978-0-323-90877-1.00043-7.
- [53] Wikipedia-Autoren (2004): Indol – Wikipedia, [online] <https://de.wikipedia.org/wiki/Indol>.
- [54] Boelens, M.H./L.J. Van Gemert (1994): Characterization and sensory properties of volatile nitrogen compounds from natural isolates, in: *Perfumer and Flavorist*, Bd. 19, Nr. 5, S. 51–65, [online] <https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai%3Atudelft.nl%3Auuid%3Aa468d171-8329-44e9-aeb9-b7b24332c7ce>.
- [55] Wikipedia-Autoren (2012a): Essigsäurehexylester, [online] <https://de.wikipedia.org/wiki/Essigs%C3%A4urehexylester>.
- [56] Scandurra, Cristiano/Selene Mezzalana/Sara Cuttillo/Rosanna Zapparella/Giancarlo Statti/Nelson Mauro Maldonato/Mariavittoria Locci/Vincenzo Bochicchio (2022): The Effectiveness of Neroli Essential Oil in Relieving Anxiety and Perceived Pain in Women during Labor: A Randomized Controlled Trial, in: *Healthcare*, Bd. 10, Nr. 2, S. 366, [online] doi:10.3390/healthcare10020366.
- [57] Chen, Ying-Ju/Fuchou Cheng/Ying Shih/Tsong-Min Chang/Ming-Fu Wang/Sen-Sen Lan (2008): Inhalation of Neroli Essential Oil and Its Anxiolytic Effects, in: *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, Bd. 5, Nr. 1, [online] doi:10.2202/1553-3840.1143.
- [58] Akhlaghi, Mahmood/Gholamreza Shabanian/Mahmoud Rafieian-Kopaei/Neda Parvin/Mitra Saadat/Mohsen Akhlaghi (2011): Citrus aurantium Blossom and Preoperative Anxiety, in: *Brazilian Journal of Anesthesiology*, Bd. 61, Nr. 6, S. 702–712, [online] doi:10.1016/s0034-7094(11)70079-4.
- [59] Linck, V.M./A.L. Da Silva/M. Figueiró/E.B. Caramão/P.R.H. Moreno/E. Elisabetsky (2009): Effects of inhaled Linalool in anxiety, social interaction and aggressive behavior in mice, in: *Phytomedicine*, Bd. 17, Nr. 8–9, S. 679–683, [online] doi:10.1016/j.phymed.2009.10.002.
- [60] File, Sandra E. (1980): The use of social interaction as a method for detecting anxiolytic activity of chlordiazepoxide-like drugs, in: *Journal of Neuroscience Methods*, Bd. 2, Nr. 3, S. 219–238, [online] doi:10.1016/0165-0270(80)90012-6.
- [61] Rung, Johan P./Arvid Carlsson/Katarina Rydén Markinhuhta/Maria L. Carlsson (2005): (+)-MK-801 induced social withdrawal in rats; a model for negative symptoms of schizophrenia, in: *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Bd. 29, Nr. 5, S. 827–832, [online] doi:10.1016/j.pnpbp.2005.03.004.

- [62] Qiao, H./Y. Noda/H. Kamei/T. Nagai/H. Furukawa/H. Miura/Y. Kayukawa/T. Ohta/T. Nabeshima (2001): Clozapine, but not haloperidol, reverses social behavior deficit in mice during withdrawal from chronic phencyclidine treatment, in: *Neuroreport*, Bd. 12, Nr. 1, S. 11–15, [online] doi:10.1097/00001756-200101220-00010.
- [63] Brum, L. F. Silva/T. Emanuelli/D. O. Souza/E. Elisabetsky (2001): Effects of linalool on glutamate release and uptake in mouse cortical synaptosomes., in: *Neurochemical Research*, Bd. 26, Nr. 3, S. 191–194, [online] doi:10.1023/a:1010904214482.
- [64] Ammar, Ahlem Haj/Jalloul Bouajila/Ahmed Lebrihi/Florence Mathieu/Mehrez Romdhane/Fethi Zagrouba (2012b): Chemical Composition and in vitro Antimicrobial and Antioxidant Activities of *Citrus aurantium* L. Flowers Essential Oil (Neroli Oil), in: *Pakistan Journal of Biological Sciences*, Bd. 15, Nr. 21, S. 1034–1040, [online] doi:10.3923/pjbs.2012.1034.1040.
- [65] Knobloch, K./H. Weigand/N. Weis/H.-m. Schwärm/H. Vogenschow (1986): Action of terpenoids on energy metabolism, in: *De Gruyter eBooks*, S. 429–446, [online] doi:10.1515/9783110855449-039.
- [66] Sokovi, Marina/Petar D. Marin/Dejan Brki/Leo J. L. D. Van Griensven (2007): Chemical composition and antibacterial activity of essential oils of ten aromatic plants against human pathogenic bacteria, in: *Chemistry, Medicine, Environmental Science*, [online] <http://herbanatura.mk/ref/divoorigano/Antibakterisko%20dejstvo%20na%20masloto%20od%20divo%20origano%20kaj%20patogeni%20bakterii.pdf>.
- [67] Soković, M./O. Tzakou/D. Pitarokili/M. Couladis (2002): Antifungal activities of selected aromatic plants growing wild in Greece., in: *Nahrung/Food*, Bd. 46, Nr. 5, S. 317–320, [online] doi:10.1002/1521-3803(20020901)46:5.
- [68] Couladis, M./O. Tzakou/S. Kujundzic/M. Sokovic/N. Mimica-Dukic (2004): Chemical analysis and antifungal activity of *Thymus striatus*, in: *Phytotherapy Research*, Bd. 18, Nr. 1, S. 40–42, [online] doi:10.1002/ptr.1353.
- [69] Soković, Marina/Dragoljub Grubišić/Mihailo Ristić (2005): Chemical Composition and Antifungal Activities of Essential Oils from Leaves, Calyx and Corolla of *Salvia brachyodon* Vandas, in: *Journal of Essential Oil Research*, Bd. 17, Nr. 2, S. 227–229, [online] doi:10.1080/10412905.2005.9698884.
- [70] Jakubczyk, Karolina/Karolina Dec/Justyna Kałduńska/Dorota Kawczuga/Joanna Kochman/Katarzyna Janda (2020): Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage., in: *PubMed*, Bd. 48, Nr. 284, S. 124–127, [online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32352946>.
- [71] Ao, Yoko/Kazue Satoh/Katsushige Shibano/Yukari Kawahito/Seiji Shioda (2008): Singlet Oxygen Scavenging Activity and Cytotoxicity of Essential Oils from Rutaceae, in: *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, Bd. 43, Nr. 1, S. 6–12, [online] doi:10.3164/jcbrn.2008037.
- [72] Canday, Mujde/Aslihan Yurtkal/Mustafa Makav/Mushap Kuru (2023): Anti-inflammatory, antioxidant, antiangiogenic, and therapeutic efficacy of neroli oil

- in rats with endometriotic lesions, in: *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, Bd. 50, Nr. 3, S. 516–525, [online] doi:10.1111/jog.15866.
- [73] Choi, Seo Yeon/Purum Kang/Hui Su Lee/Geun Hee Seol (2014): Effects of Inhalation of Essential Oil of *Citrus aurantium L. var. amara* on Menopausal Symptoms, Stress, and Estrogen in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial, in: *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, Bd. 2014, Nr. 1, [online] doi:10.1155/2014/796518.
- [74] *Essential oil safety* (2014): Elsevier eBooks, 2. Aufl., [online] doi:10.1016/c2009-0-52351-3.
- [75] Opdyke, D.L.J. (1974): Monographs on fragrance raw materials, in: *Food and Cosmetics Toxicology*, Bd. 12, Nr. 3, S. 385–388, [online] doi:10.1016/0015-6264(74)90013-3.
- [76] Christensson, Johanna Bråred/Pia Forsström/Ann-Marie Wennberg/Ann-Therese Karlberg/Mihály Matura (2009): Air oxidation increases skin irritation from fragrance terpenes, in: *Contact Dermatitis*, Bd. 60, Nr. 1, S. 32–40, [online] doi:10.1111/j.1600-0536.2008.01471.x.
- [77] Bickers, D/P Calow/H Greim/J.M Hanifin/A.E Rogers/J.H Saurat/I.G Sipes/R.L Smith/H Tagami (2003): A toxicologic and dermatologic assessment of linalool and related esters when used as fragrance ingredients, in: *Food and Chemical Toxicology*, Bd. 41, Nr. 7, S. 919–942, [online] doi:10.1016/s0278-6915(03)00016-4.
- [78] Matura, Mihaly/Maria Sköld/Anna Börje/Klaus E. Andersen/Magnus Bruze/Peter Frosch/An Goossens/Jeanne D. Johansen/Cecilia Svedman/Ian R. White/Ann-therese Karlberg (2005): Selected oxidized fragrance terpenes are common contact allergens, in: *Contact Dermatitis*, Bd. 52, Nr. 6, S. 320–328, [online] doi:10.1111/j.0105-1873.2005.00605.x.
- [79] Jenner, P.M./E.C. Hagan/Jean M. Taylor/E.L. Cook/O.G. Fitzhugh (1964): Food flavourings and compounds of related structure I. Acute oral toxicity, in: *Food and Cosmetics Toxicology*, Bd. 2, S. 327–343, [online] doi:10.1016/s0015-6264(64)80192-9.
- [80] Letizia, C.S/J Cocchiara/J Lalko/A.M Api (2003): Fragrance material review on linalool, in: *Food and Chemical Toxicology*, Bd. 41, Nr. 7, S. 943–964, [online] doi:10.1016/s0278-6915(03)00015-2.
- [81] Powers, K. A./Val Richard Beasley (1985): Toxicological Aspects of linalool: a review., in: *PubMed*, Bd. 27, Nr. 6, S. 484–6, [online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4082457>.
- [82] Pirilä, V./E. Siltanen/Louna Pirilä (1964): On the Chemical Nature of the Eczematogenic Agent in Oil of Turpentine, in: *Dermatology*, Bd. 128, Nr. 1, S. 16–21, [online] doi:10.1159/000254716.
- [83] Schlede, E./W. Aberer/T. Fuchs/I. Gerner/H. Lessmann/T. Maurer/R. Rossbacher/G. Stropp/E. Wagner/D. Kayser (2003): Chemical substances and contact allergy—244 substances ranked according to allergenic potency, in: *Toxicology*, Bd. 193, Nr. 3, S. 219–259, [online] doi:10.1016/s0300-483x(03)00266-x.

- [84] Placzek, M/W Frömel/B Eberlein/Kp Gilbertz/B Przybilla (2007): Evaluation of Phototoxic Properties of Fragrances, in: *Acta Dermato Venereologica*, Bd. 87, Nr. 4, S. 312–316, [online] doi:10.2340/00015555-0251.
- [85] Shelby, M. D./G. L. Erexson/G. J. Hook/R. R. Tice (1993): Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: Results with 49 chemicals, in: *Environmental and Molecular Mutagenesis*, Bd. 21, Nr. 2, S. 160–179, [online] doi:10.1002/em.2850210210.
- [86] Jenner, P.M./E.C. Hagan/Jean M. Taylor/E.L. Cook/O.G. Fitzhugh (1964b): Food flavourings and compounds of related structure I. Acute oral toxicity, in: *Food and Cosmetics Toxicology*, Bd. 2, S. 327–343, [online] doi:10.1016/s0015-6264(64)80192-9.
- [87] Borba, Cassia Aparecida/Gabriela Vidal Fernandes/Jaqueline Campos Campos/Thais Bueno Da Silva/Rodrigo Vieira Gonzaga (2021): Potential action on the central nervous system of neroli Oil extracted from *Citrus aurantium*, in: *Research Society and Development*, Bd. 10, Nr. 13, S. e418101321447, [online] doi:10.33448/rsd-v10i13.21447.

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Systematik von Bitterorange [4]	9
Tabelle 2 Chemische und physikalische Eigenschaften von Neroliöl [27]	13
Tabelle 3 Zusammensetzung von Neroliöl nach EuAB im Vergleich mit [28]	14
Tabelle 4 Variabilität der chemischen Zusammensetzung von verschiedenen Neroliölen [11] [17] [29] [31] [33]	16
Tabelle 5 Zusammensetzung von Neroliöl aus verschiedenen Regionen, Spuren < 0,05. [28] [35]	18
Tabelle 6 Variabilität der chemischen Zusammensetzung von Neroliöl [9] [13] [18] [36] [37] [38]	22
Tabelle 7 Terpenbiosynthese mit Einteilung nach der Zahl der C-Atome [44]	27
Tabelle 8 Biologische Aktivitäten von Neroliöl [8]	38
Tabelle 9 MHK (µg /mL) der ätherischen Öle von Citrus aurantium [11]	44
Tabelle 10 Antimikrobielle Aktivität (Hemm-Zonen Durchmesser in mm) der ätherischen Öle von Citrus aurantium [11]	44
Tabelle 11 Antibakterielle Aktivität von Neroliöl [64]	45
Tabelle 12 Antifungale Aktivität von Neroliöl [64]	45
Tabelle 13 Die Radikalfängerfähigkeit des Neroli-Öls [64]	46
Tabelle 14 Wirkung von Neroliöl auf Menopause-Symptome, sexuelles Verlangen und Stress [73]	54

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Ursprung der Bitterorange und anderer Zitruspflanzen [3].....	9
Abbildung 2 Bitterorange [4]	9
Abbildung 3 Bitterorangenblüten [5].....	9
Abbildung 4 Heutige traditionelle Hydrodestillation in Tunesien (Region "Nabeul") [20].....	12
Abbildung 5 Isopren-Einheit [43].....	26
Abbildung 6 Biosynthese von Geranylpyrophosphat (GPP) [46]	28
Abbildung 7 Biosynthese von Isoprenoiden-Vorstufen (IPP und DMAPP) [47]	29
Abbildung 8 Biosynthesewege der Monoterpene [45]	30
Abbildung 9 Mechanismus der Biosynthese zyklischer Monoterpene ausgehend vom Geranylpyrophosphat (GPP) [49].....	31
Abbildung 10 Vorläufer Strukturen der Monoterpene [46]	32
Abbildung 11 Mechanismus der Biosynthese von acyclische Monoterpenen [46] ...	32
Abbildung 12 Allgemeiner Ablauf der Biosynthese von Sesquiterpenen [52].....	33
Abbildung 13 Veränderungen der Schmerzintensitätswerte während der Geburtsphasen in der Experimental- (Neroliöl) und Kontrollgruppe [56]	39
Abbildung 14 Veränderungen der Angstbewertung während der Geburtsphasen in der Experimental-(Neroliöl) und Kontrollgruppe [56].....	39
Abbildung 15 Einfluss von Linalool auf aggressives Verhalten. A) Latenz bis zum ersten Angriff. B) Häufigkeit der Angriffe. C) Gesamtdauer der Angriffe. Weiße Säulen repräsentieren Gruppen, die intraperitoneal behandelt wurden und dunkle Säulen repräsentieren Inhalationsbehandlungen. [59].....	41
Abbildung 16 Einfluss von Linalool im Licht/Dunkel-Test. A) Verbrachte Zeit in der beleuchteten Zone. B) Anzahl der Übertritte [59]	42
Abbildung 17 Radikalfängeraktivität von ätherischen Ölen gegenüber ¹ O ₂ , A: Bergamot (E), B: Grapefruit (E), C: Limette (E), D: Yuzu (E), E: Neroli(SD)** , F: Petitgrain (SD), G: Limette (SD), H: Yuzu (SD). *E: Expression Method (Kaltpressung) **SD: Steam Distillation method [71]	48
Abbildung 18 A) Radikalfängeraktivität von Singulett-Sauerstoff für Limonen und Linalool. Die Radikalfängeraktivität von negativen Prozentwerten bedeutet die Produktion von Singulett-Sauerstoff. B) Radikalfängeraktivität von Singulett- Sauerstoff für Linalool und Maltol [71]	49
Abbildung 19 Biochemische Ergebnisse mit Mittelwerten und Standardabweichung (SD) der vier Gruppen für biochemische Parameter. p<0,05, *p<0,01, **p<0,001, ***p<0,0001 [72]	52
Abbildung 20 Wirkungen der Neroliöl-Inhalation auf [73] : (a) den systolischen Blutdruck, (b) den diastolischen Blutdruck und (c) die Pulsrate. Die Werte werden als Mittelwert ± SEM angegeben. *P < 0,05, **P < 0,01 im Vergleich zur Kontrollgruppe. SBP, systolischer Blutdruck; DBP, diastolischer blutdruck; PR, Pulsrate.....	55

