



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„BIOLOGISCHE WIRKUNGEN VON
MONO-
UND
SESQUITERPEN-
KOHLENWASSERSTOFFEN“

Verfasserin

Barbara Cerny

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, im April 2008

Studienkennzahl lt. Studienblatt:
Studienrichtung lt. Studienblatt:
Matrikelnummer:
Betreuer:

A449
Pharmazie
9806789
Prof. Dr. Gerhard Buchbauer

DANKSAGUNG

Allen voran möchte ich mich bei meinem Betreuer, Prof. Dr. Gerhard Buchbauer, dafür bedanken, dass ich die Möglichkeit hatte, meine Diplomarbeit auf seinem Institut zu machen und ich bin dankbar, dass er mir immer hilfreich zur Seite stand.

Weiters möchte ich meinem Mann und meiner Familie für ihre Unterstützung und Begleitung auf meinem Weg durchs Studium danken.

ABSTRACT

Die vorliegende Arbeit befasst sich ausschließlich mit den biologischen Wirkungen von Mono- und Sesquiterpenkohlenwasserstoffen. Wirkungen die nur auf andere Inhaltsstoffe von Ätherischen Ölen, nicht aber auf die Mono- und Sesquiterpene zutreffen, werden hier nicht angeführt.

Die Literatur für diese Diplomarbeit wurde aus den Datenbanken Medline, Chemical Abstracts, Biosis und Biological Abstracts bezogen. Das gesammelte Quellmaterial stammt aus den Jahren 1998 bis Anfang 2007.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	Seite 1
2. MONOTERPENE	Seite 2
a. azyklische Monoterpene	Seite 2
Myrcen	Seite 2
Ocimen	Seite 5
b. monozyklische Monoterpene	Seite 7
p-Cymen	Seite 7
Limonen	Seite 9
Phellandren	Seite 19
Terpinen	Seite 21
Terpinolen	Seite 25
c. bizyklische Monoterpene	Seite 27
Camphen	Seite 27
Caren	Seite 28
Pinen	Seite 31
Sabinen	Seite 37
3. SESQUITERPENE	Seite 38
a. monozyklische Sesquiterpene	Seite 38
Curcumen	Seite 38
Elemen	Seite 40
Humulen	Seite 46
b. bizyklische Sesquiterpene	Seite 48
β -Caryophyllen	Seite 48
Valencen	Seite 52

c. trizyklische Sesquiterpene

Seite 54

Cedren

Seite 54

Longifolen

Seite 56

4. ZUSAMMENFASSUNG

Seite 57

5. LITERATURVERZEICHNIS

Seite 58

6. LEBENSLAUF

Seite 69

1. EINLEITUNG

Terpene:

Als Terpene werden chemische Verbindungen bezeichnet, die sich von Isopren (C_5H_8) ableiten lassen. Je nach Anzahl der vorhandenen Isoprenyleinheiten unterscheidet man unter anderem Monoterpene und Sesquiterpene. Außerdem kann man sie anhand ihrer funktionellen Gruppen unterscheiden.

Monoterpene:

Diese bestehen aus jeweils 2 Isoprenyleinheiten. In der Natur kommen vor allem a-, mono-, di- und selten auch trizyklische Monoterpene vor. Es sind über 900 Verbindungen bekannt. Zusammen mit den Sesquiterpenen bilden sie die Hauptbestandteile der Ätherischen Öle vieler Pflanzen.

Sesquiterpene:

Aus jeweils 3 Isoprenyleinheiten aufgebaut, kommen auch die Sesquiterpene als a-, mono- und polyzyklische Verbindungen vor. Es sind mehr als 3000 Substanzen dieser Gruppe bekannt, wobei viele davon als Aroma- und Riechstoffe von Bedeutung sind.

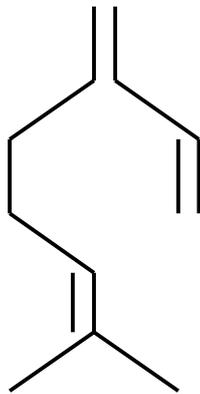
2. MONOTERPENE

a. azyklische Monoterpene

MYRCEN:

Synonym: 7-Methyl-3-methyliden-1,6-octadien; C₁₀H₁₆

Vorkommen: *Carum carvi*, *Foeniculum vulgare*, *Lippia alba*,...



Zentrale Wirkungen:

Myrcen zeigt, neben Limonen und Citral als Hauptbestandteil des ätherischen Öls von unterschiedlichen Chemotypen von *Lippia alba*, antikonvulsive Effekte. An Mäusen wurde nach intraperitonealer Gabe von 200mg/kg β -Myrcen eine Erhöhung der Latenzzeit der Konvulsion und der Überlebenschance nach Injektion von Pentylentetrazol beobachtet. Auch nach per oraler Verabreichung zeigte sich diese Wirkung, allerdings nur bei höheren Konzentrationen (400 mg/kg). Anschließend wurde das ätherische Öl, dessen Hauptbestandteil β -Myrcen ist, mit Diazepam kombiniert, was zu einer Potenzierung des Effekts führte. Das lässt darauf schließen, dass bei beiden ein ähnlicher Wirkmechanismus vorliegt und das Monoterpen der aktive Bestandteil des Öls ist [1].

Ebenfalls an Mäusen zeigte sich durch die Gabe von 100 mg/kg bzw. 200 mg/kg Myrcen sowohl eine muskelrelaxierende Wirkung, als auch eine Verlängerung der Schlafdauer unter Barbiturateinfluss um das 2.6-fache. Dabei konnte allerdings kein anxiolytischer Effekt nachgewiesen werden. Lediglich eine schwach anxiogene Wirkung wurde beobachtet [2].

Antiinflammatorische Wirkung:

Porophyllum ruderale (Bolivianischer Koriander) zeigt an Mäusen mit durch Zymosan und Lipopolysaccharid induzierter Pleuritis, entzündungshemmende Wirkung.

Nach dem Ätherischen Öl wurde der Hauptbestandteil Myrcen getestet. Dieser hemmt, bei einer nicht zytotoxischen Konzentration, die Produktion von Stickstoffoxid (NO), γ -Interferon und Interleukin-4, die bei Entzündungen freigesetzt werden [3].

Antimikrobielle Wirkung:

Die antimikrobielle Wirkung von Myrcen wird in mehreren Studien gezeigt. So hemmt es das Wachstum von *Staphylokokkus aureus* indem dessen Zellmembran zerstört wird.

Der Effekt wird durch die Kombination mit Terpinen-4-ol verstärkt. Damit ist es zumindest einer der aktiven Bestandteile von Teebaumöl [4].

Außerdem konnte die Wirksamkeit gegen *Bulinus truncatus* (Süßwasserschnecke) nachgewiesen werden. Myrcen ist einer der Hauptinhaltsstoffe verschiedener Pinus-Arten die alle gegen den Erreger wirksam sind. Es wurde ein LC₅₀-Wert von 0.56 ppm bestimmt. Diese Studie unterstreicht die Bedeutung natürlicher Produkte zur Bekämpfung der Schistosomiasis [5].

Weitere Wirkungen:

Wichtig ist auch die Erwähnung der antioxidativen Wirkung. So wird in Gegenwart von Myrcen die Bildung von N-Nitrosodimethylamin (aus NaNO₂ + Dimethylamin / pH 3.6) um 80 % verringert [6].

Außerdem wirkt Myrcen penetrationsfördernd. Der Zusatz des Monoterpens zu einem Piroxicam-hältigen Gel erhöht die Absorption des Wirkstoffs durch Mäusehaut deutlich [7].

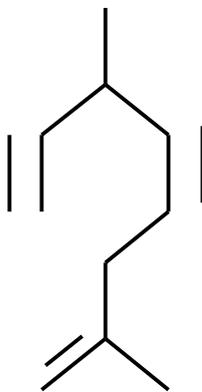
OCIMEN:

Synonym: $C_{10}H_{16}$; 3,7-Dimethyl-1,3,7-octatrien (α -Ocimen) ;

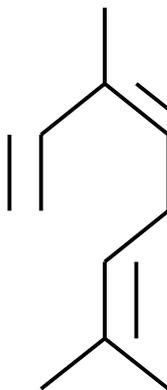
3,7-Dimethyl-1,3,6-octatrien (β -Ocimen) ;

Vorkommen: *Lavandula angustifolia*,...

(z)- α -Ocimen (synthetisch):



(z)- β -Ocimen (natürlich):



Wirkung:

Zum Schutz vor Schädlingen produzieren viele Pflanzen Stoffe, die natürliche Feinde der Pflanzenfresser anziehen. In einem Versuch konnte gezeigt werden, dass die Leguminose *Lotus japonicus* durch eine Terpen-Synthetase bei gleichzeitiger Infektion mit der gemeinen Spinnmilbe (*Tetranychus urticae*) (e)- β -Ocimen (98%) und (z)- β -Ocimen produziert. Da das aber beispielsweise nicht durch eine Verletzung induziert werden konnte, nimmt man an, dass die Pflanze auf den Schädlingsbefall mit einer indirekten Abwehr reagiert, indem sie Lockstoffe, in diesem Versuch die Ocimen-Isomeren, für Feinde der Schädlinge produziert [8].

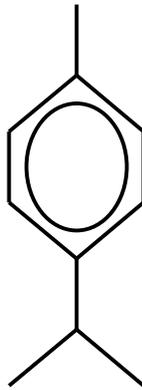
In einem anderen Versuch wurde die Resistenzsteigerung der Schottenkresse (*Arabidopsis thaliana*) gegen Graufäule, ausgelöst durch *Botrytis cinerea*, durch allo-Ocimen untersucht. Die Pflanzen reagieren auf eine Infektion mit einer Verholzung der Zellwände und Gefäße der Blätter und einer Anreicherung mit antifungalen Substanzen (Camalexin). Bei den Versuchsobjekten, die mit allo-Ocimen behandelt wurden, war dieser Effekt wesentlich stärker als bei der unbehandelten Gruppe. Außerdem kam es zu einer Unterdrückung der Hyphen-Penetration in die Epidermis. Selbst bei Salizylsäure-, Ethylen- und Jasmonsäure-resistenten Versuchspflanzen war die Behandlung mit allo-Ocimen wirksam [9].

b. monozyklische Monoterpene

p-CYMEN:

Synonym: 1-Methyl-4-isopropylbenzol; p-Cymol; Camphogen;
Dolcymen; C₁₀H₁₄;

Vorkommen: *Peumus boldus*, *Satureja hortensis*



Antioxidative Wirkung:

p-Cymen hat als Anteil ätherischer Öle in der Nahrung einen hohen Stellenwert. Viele Bestandteile ätherischer Öle, unter anderem eben auch p-Cymen, verhindern die Oxidation von LDL im Blut. In vitro wurde nachgewiesen, dass diese Substanzen die Cu-induzierte Oxidation hemmen. Wichtig ist dieser Effekt vor allem bei der Prävention von Herz-, Kreislauferkrankungen [10].

Antibakterielle und desinfizierende Wirkung:

Auch industriell gesehen ist p-Cymen von Bedeutung. In Kombination mit Kohlendioxid zeigte p-Cymen, getestet an *Frankliniella occidentalis* (Kalifornischer Blütenthrips) die gleiche desinfizierende Wirkung wie die üblichen verwendeten chemischen Desinfektionsmittel [11].

An *Listeria monocytis* wurde eine wachstumshemmende Wirkung festgestellt. Verstärkt wurde dieser Effekt bei 30 °C bzw. in Kombination mit Carvacrol. In der Lebensmittelindustrie gäbe es somit potentiell Verwendung für p-Cymen [12]. Auch das Wachstum von *Escherichia coli* in Apfelsaft konnte durch p-Cymen gehemmt werden [13].

Weitere Wirkungen:

p-Cymen dient auch als Grundbaustein für verschiedene Ruthenium-p-Cymen-Komplexe. Beispielsweise $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-Cymen})_x\text{Cl}_2]_2$ ($x=\text{Cl, Br, I, NCS}$), das eine antimikrobielle Wirkung hat. Dieser Effekt wird charakterisiert durch eine spezifische Interaktion mit Proteinen. Wirksam ist diese Verbindung unter anderem gegen *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Herpes simplex* und *Polio-Viren* [14].

Auch in der Krebsforschung wurden solche synthetischen Komplexe untersucht. So zeigten sich z. B. bei $[\text{RuCl}_2(\text{p-Cymen})]_2(\eta\text{-BESE})$ (BESE ist ein Disulfoxid) in vitro, an menschlichen Brustkrebszellen, deutliche antitumorale Eigenschaften [15].

LIMONEN:

Synonym: 1-Methyl-4-isopropenyl-1-cyclohexen;

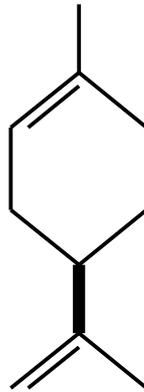
Carven; Dipenten; C₁₀H₁₆

Vorkommen: (R)-(+)-Limonen: *Citrus limon*,..

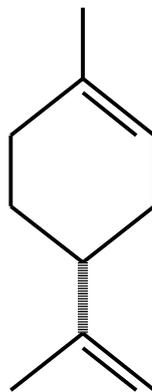
(S)-(-)-Limonen: *Mentha pipertita*,..

Racemat: Neroliöl, Picea-Arten, ..

(+)-Limonen:



(-)-Limonen:



Chemopräventive Wirkung:

Freie Radikale sind oft zumindest mitverantwortlich bei der Entstehung von Tumoren. Im Körper sind Enzyme vorhanden, die für deren Inaktivierung sorgen. So zum Beispiel die Glutathion-Peroxidase. Diese schützt vor freien Radikalen und hat somit eine präventive Wirkung.

D-Limonen, als Ergänzung zur Nahrung verabreicht, erhöht bei männlichen Ratten effektiv die Enzymaktivität der Glutathion-Peroxidase. Im Ösophagus werden die totale, die selenabhängige und die selenunabhängige, in den Leberzellen die totale und die selenabhängige Enzymaktivität erhöht. Dadurch kommt es zu einer effizienten Erniedrigung der Konzentration an Hydroperoxiden, also zu einem verstärkten Schutz vor freien Radikalen. Dieser Effekt ist vor allem zur Verhinderung von gastrointestinalen Tumoren von Bedeutung [16].

Weiteres zeigte sich, ebenfalls an männlichen Ratten, eine Induktion der hepatischen α -Glutathion-S-Transferase und der π -Glutathion-S-Transferase im Darm durch die Zufütterung von D-Limonen über 2 Wochen. Außerdem kam es zu einer geringfügigen Erhöhung der intestinalen Glutathion-S-Transferase-Enzymaktivität und des π -Glutathion-S-Transferase-Levels [17].

Die präventive Wirkung von D-Limonen wurde noch weiter untersucht. Durch die Gabe von N-Nitrosodiethylamin ist es möglich, Hepatokarzinogenese zu induzieren. 15 Tage vor der Behandlung mit dem Karzinogen wurde den Mäusen D-Limonen mit der Nahrung verabreicht. Dadurch konnte die chemisch induzierte Hepatokarzinogenese bei den Mäusen verhindert werden. Die Wirkung zeigte sich auch bei der Kombination von N-Nitrosodiethylamin mit Phenobarbital. Bei der Kontrollgruppe, die nicht mit dem Monoterpen behandelt wurde, konnte 60 Tage nach der Behandlung eine 2- bis 3-fache Erhöhung der Onkoproteinexpression gemessen werden. Durch die Behandlung mit D-Limonen kam es zu einer vollständigen Hemmung der Proteinfreisetzung. Das verdeutlicht den antitumoralen Effekt von D-Limonen, durch Beeinflussung der Onkoproteinexpression [18].

Weiters verringert D-Limonen die durch N-Methyl-N'-nitro-N-nitroso-guanidin induzierte und durch Kochsalz (NaCl) verstärkte Entstehung von Tumorzellen im Rattenmagen. 25 Wochen lang wurde den Ratten das Karzinogen verabreicht. Anschließend bekamen sie Pellets mit 10 % Kochsalz und 1 % D-Limonen. In Woche 52 nach dem Beginn der Behandlung mit dem Karzinogen wurden die Ratten untersucht. Das Auftreten von Magenkrebs war signifikant seltener als in der Gruppe, in der die Ratten nur Kochsalz verabreicht bekamen. Außerdem konnte eine verringerte Ornithindecaboxylase-Aktivität und eine verstärkte apoptotische Aktivität festgestellt werden [19].

Weiters fand man heraus, dass auch die DNA-Synthese der Magenkrebszellen durch die Gabe von D-Limonen verringert werden kann [20].

Die chemopräventive Wirkung von D-Limonen wurde auch bei Brust-, Haut-, Leber-, Lungen- und Magenkrebs sowie bei Pankreastumoren an Nagetieren nachgewiesen. Man beobachtete dabei mehrere Wirkmechanismen:

- Es kam zu einer Blockade der Karzinogene in der Initiationsphase der Brustkrebs-Karzinogenese, vor allem durch die Induktion von Phase-II-metabolisierenden Enzymen und dadurch zur Detoxifikation der Karzinogene.
- In der Post-Initiationsphase wurde Apoptose induziert und die Bildung zellwachstumsregulierender Proteine wurde verhindert.
- Die Therapie chemisch induzierter Brusttumore mit D-Limonen führte zu Tumordifferenzierung in Verbindung mit erhöhter Expression von Mannose-6-Phosphat/“insulin-like-growthfactor“-II-Rezeptor und Wachstumsfaktor β_1 [21].

Es gibt noch weitere Mechanismen der chemopräventiven Wirkung. In gesunden Leberzellen kann der Yin Yang 1-Transkriptionsfaktor an die Zellen binden. In N-Nitrodiethylamin-induzierten Leberkrebszellen wird die Bindung allerdings unterdrückt. Durch die gleichzeitige Gabe von D-Limonen kann die Bindungsmöglichkeit des Yin Yang 1-Transkriptionsfaktors wieder normalisiert werden. Dadurch kommt es zu einer verminderten Bildung von Onkoproteinen [22].

Eine Studie in Arizona, USA, zum Zusammenhang des Zitrusfrüchte-Konsums der Bevölkerung und der Entstehung von Hautkrebs zeigte, dass der Konsum der Zitruschalen einen protektiven Effekt hat. Allerdings hatte der Konsum der Früchte bzw. des Saftes allein keinen Einfluss auf die Hautkrebsrate [23].

Chemotherapeutische Wirkung:

Limonen hat nicht nur eine vorbeugende Wirkung auf die Kanzerogenese, sondern zeigt auch seine Wirkung bei der Therapie von Tumoren. Dies wurde sowohl in vitro, an Nagetieren, als auch beim Menschen dokumentiert.

Bei Pankreastumorzellen verhindert D-Limonen die Expression von p21-ras und deren post-translationale Isoprenylierung. Mittels Western Blot- und Northern Blot-Untersuchungen zeigte sich, dass D-Limonen die Bildung des Proto-Onkogens p21-ras hemmt, indem es die Farnesyl-Proteintransferase-Aktivität vermindert [24].

Ratten mit N-Nitrosomorpholin-induzierten Lebertumoren, zeigten nach der Behandlung mit entweder 1 % oder 2 % Limonen-hältigen Futterpellets bei der histologischen Untersuchung eine signifikante Reduktion der Größe und Zahl der zellulär veränderten Stellen, der neoplastischen Knötchen und der Leberkarzinome. Außerdem kam es zu vermehrter Apoptose. Allerdings konnte hier kein Einfluss auf die Produktion von membranassoziiertem p21-ras festgestellt werden [25].

Auch die Gabe von Orangenschalenöl, das zu 90 – 95 % aus Limonen besteht, wirkt sich bei Ratten mit Leberkrebs positiv aus. Es wurde der Effekt des Monoterpens auf die Unterdrückung der präneoplastischen Leberläsionen, die bei der N-Nitrosodiethylamin-induzierten Hepatokarzinogenese entstehen, untersucht. Zuerst wurde den Ratten 1 Monat lang das Karzinogen verabreicht. Nach 2-wöchiger Pause bekamen sie 5.5 Monate lang das Orangenöl zugeführt. Anschließend wurden die Tiere untersucht. Man fand ein verringertes Lebergewicht, vermehrt interzelluläre gap-junction-Komplexe und erhöhte Zelldichte im Vergleich zu den nur mit N-Nitrosodiethylamin behandelten Ratten [26].

Die Bildung von Lungenmetastasen bei Mäusen mit B16F-10 Melanomzellen konnte durch die Gabe von D-Limonen (100 $\mu\text{M}/\text{kg}$; 10 Dosen i.p.) um mehr als 60 % verringert werden. Auch die Konzentration von Sialinsäure und Uronsäure im Serum war signifikant verringert [27].

D-Limonen induziert in-vitro die Bildung von Apoptose-Parametern aus BGC-823 Magenkrebszellen. So fand man einen verringerten Wert an bcl-2-Protein und eine gesteigerte Konzentration des proapoptotischen p53-Proteins [28].

In einer weiteren Studie wurden Mäusen menschliche Magenkrebszellen in die Magenschleimhaut implantiert. Danach wurde ihnen 8 Wochen lang täglich D-Limonen (1 % Lösung; 15 ml/kg Körpergewicht), entweder alleine oder in Kombination mit dem Zytostatikum 5-Fluorouracil, verabreicht. Untersuchungen ergaben anschließend ein verringertes Tumorgewicht, erhöhte Inhibitionsrate und verringerte Metastasenbildung. Somit wurden auch hier anti-angiogenetische und pro-apoptotische Effekte nachgewiesen. Die Kombination von D-Limonen und 5-Fluorouracil ergab in jedem Fall eine Steigerung des positiven Effekts [29].

Zur Untersuchung der Toxizität und Pharmakokinetik von D-Limonen wurden Phase I- und II-Studien an Krebspatienten durchgeführt. Eine Gruppe von 32 Personen, alle an hartnäckigen soliden Tumoren erkrankt, bekam 99 mal, im Zyklus von 21 Tagen, Dosen von 0.5 bis 12 g/m^2 D-Limonen oral verabreicht. Zusätzlich durchliefen 10 Brustkrebspatientinnen 15 Zyklen, in denen sie 8 g/m^2 D-Limonen verabreicht bekamen. Als maximale Tagesdosis fand man 8 g/m^2 , wobei Nausea, Vomitus und Diarrhöe dosisabhängig waren. Als Metaboliten fand man hauptsächlich Perillasäure, Dihydroperillasäure, Limonen-1,2-diol, Uroterpenol und ein Isomer der Perillasäure. Es zeigten sich also ein günstiges Toxizitätsprofil und eine gute Verträglichkeit, auch bei therapeutisch wirksamen Dosen [30].

Immunstimulierende Wirkung:

Anhand von Mäusen mit Lymphomen wurde durch Beimengung von D-Limonen zur Nahrung die Überlebensrate signifikant erhöht. Außerdem konnte die Empfindlichkeitsreaktion auf 2,4-Dinitrofluorobenzen verzögert werden. Weiters konnten in-vitro bei Makrophagen eine verstärkte Stickstoffoxid-Produktion und Lymphozytenproliferation festgestellt werden. Dieser Versuch zeigt, dass D-Limonen auch die Fähigkeit besitzt, das Immunsystem zu aktivieren [31].

Auch bei gesunden Mäusen wirkt sich Limonen positiv auf das Immunsystem aus. So konnte bei einer täglichen Gabe von 100 µmol/kg Körpergewicht nach 9 Tagen ein Maximalwert an weißen Blutkörperchen von etwa 14 Zellen/mm³ gezählt werden. Limonen steigerte die Antikörperproduktion, die Zahl der produzierenden Zellen in der Milz, die Zahl der Knochenmarkszellen und der α-Esterase-positiven Zellen signifikant [32].

Um Genaueres über die immunsteigernde Wirkung zu erfahren, wurde Ratten in einer weiteren Studie zuerst über einen Magenschlauch eine einmalige Dosis Limonen oral verabreicht. Nach 3 Stunden konnte in der Lymphe und in der Lunge der Maximalwert an der Untersuchungssubstanz festgestellt werden. Weiters wurde ein Anstieg der bronchoalveolären Flüssigkeit, sowie der alveolären Makrophagenanzahl verzeichnet.

Im zweiten Versuch wurde den Ratten an 8 aufeinanderfolgenden Tagen je 250, 500 bzw. 1000 mg/kg/d oral gegeben. Es kam in Folge zu einer verstärkten Phagozytose-Tätigkeit der alveolären Makrophagen. Zusammenfassend kann man sagen, dass Limonen über die Lymphe in die Lunge transportiert wird und dort das Immunsystem aktiviert. Zusätzlich kommt es auch zu einer Aktivierung der Lymphozyten [33].

Bedeutung hat dieser Effekt nicht nur in Bezug auf die Krebstherapie, sondern auch, wie später noch ausführlich erwähnt, bei der Behandlung und Vorbeugung von Asthma.

Antiinflammatorische Wirkung:

Conyza bonariensis (Südamerikanisches Berufkraut) zeigte bei Mäusen mit Zymosan- bzw. Lipopolysaccharid-induzierter Pleuritis, entzündungshemmende Wirkung. Als Hauptkomponente des ätherischen Öls wurde Limonen gefunden. Sowohl das reine Öl, als auch Limonen alleine, hatten nach oraler Verabreichung, ebenfalls antiinflammatorische Wirkung. Außerdem senkte Limonen in einer nicht zytotoxischen Konzentration die Stickstoffoxid-Produktion, den γ -Interferon-Wert und die Produktion von IL-4 [34].

Wirkung auf die Atemwege:

In einer Studie an Mäusen, hat man den Effekt von inhaliertem Limonen untersucht. So fand man heraus, dass S-(-)-Limonen (1.467 ppm) und R-(+)-Limonen (1.076 ppm) innerhalb der ersten 10 Minuten zu einer Reduktion der Atemzugrate um 50 % führen. Das Atemzugsvolumen verändert sich erst bei mehr als 629 ppm R-(+)-Limonen bzw. über einer Konzentration von 1900 ppm S-(-)-Limonen. Zusätzlich wirken beide Enantiomeren ab einer Menge von 1000 ppm in der Atemluft leicht bronchokonstriktorisch. Bei Konzentrationen bis 1599 ppm R-(+)-Limonen bzw. 2421 ppm S-(-)-Limonen kommt es weder zu einer Irritation der Atmungsorgane, noch zu einem generell anästhetischen Effekt [35].

Limonen und dessen Oxidationsprodukte können bei Mäusen bei längerer Exposition (30 Minuten und länger) aber auch zu Irritationen der oberen Atemwege und der Lunge führen. Diese sind zwar reversibel (nach 6 Stunden), sind aber von Bedeutung vor allem für Arbeiter, die in industrielle Reinigungsprozesse involviert sind [36].

Auf der anderen Seite kann Limonen aber auch einen positiven Einfluss auf Asthma und vor allem auf dessen Entstehung nehmen. Man fand bei einem Versuch heraus, dass von Ratten inhaliertes Limonen diese vor Bronchoobstruktion schützt und entzündungshemmend wirkt. Im Zusammenhang mit Asthma ist Ozon ein wichtiger Entzündungsfaktor. Es kommt zu einem Teufelskreis, da Ozon eine Entzündung in der Lunge verursacht. Dabei entstehen wiederum Ozon-Radikale, es kommt zu einer Vermehrung der weißen Blutkörperchen und wiederum zu einem Anstieg der Ozon-

Radikale. Dieser Zyklus kann durch die Gabe eines „Ozon-Fängers“ unterbrochen werden. Ungesättigte Monoterpene, wie zum Beispiel Limonen, sättigen die Lungenmembran und schützen diese vor den schädlichen Ozon-Radikalen [37].

Weitere Wirkungen:

Die ätherischen Öle verschiedener Chemotypen von *Lippia alba* zeigten im Tierversuch gute antikonvulsive Effekte. Zur genaueren Untersuchung wurden anschließend die 3 Hauptkomponenten Citral, β -Myrcen und Limonen extra untersucht. 200 mg/kg i.p. verabreichtes Limonen führte bei weiblichen Mäusen zu einer signifikanten Erhöhung der Latenzzeit zur ersten Konvulsion nach Injektion von Pentylentetrazol (80 mg/kg, i.p.). Auch der Prozentsatz der überlebenden Mäuse hat sich, im Vergleich zur Kontrollgruppe, erhöht. Bei oraler Gabe kam es nur bei Dosen über 400 mg/kg zu einer Wirkung. In Kombination mit Diazepam kam es zu einem verstärkten Effekt, was auf einen ähnlichen Wirkmechanismus schließen lässt [1].

Weiterführend wurde auch die muskelrelaxierende Wirkung untersucht. Im „rota-rod-Test“ an Mäusen zeigte sich schon bei geringen Dosen (50 mg/kg) Limonen ein deutlicher Effekt. Bei höheren Dosen (200 mg/kg) verlängerte sich die Schlafdauer nach Barbiturat-Gabe um das 2.6-Fache [2].

Auch auf das autonome Nervensystem hat Limonen eine Wirkung. Eine Studie an 20 gesunden Probanden führte zu der Erkenntnis, dass die Inhalation von Limonen zu einer Änderung physiologischer und subjektiver Parameter führt. Als Parameter des autonomen Nervensystems wurden Temperatur und Leitfähigkeit der Haut, Atmungsrate, Puls, Sauerstoffsättigung des Blutes und der Blutdruck gemessen.

R-(+)-Limonen erhöhte den systolischen Blutdruck und führte bei den Testpersonen zu verstärkter Ruhelosigkeit und Wachsamkeit. S-(-)-Limonen hatte zwar auch einen höheren systolischen Blutdruck zur Folge, allerdings veränderten sich die subjektiven Parameter nicht [38].

Auch an Ratten hat man die Wirkung auf das Nervensystem untersucht. Urethan-anästhesierte Ratten wurden dem Geruch von Grapefruitöl und dessen Hauptkomponente Limonen ausgesetzt. Währenddessen wurden die physiologischen Parameter untersucht. Es kam zu einer gesteigerten Tätigkeit der renalen sympathischen Nerven und zu einem Blutdruckanstieg. Gleichzeitig nahm die parasympathische (gastrovagale) Nervenaktivität ab. Durch Zinksulfat bzw. die intracerebrale Gabe von Diphenhydramin konnten die Effekte aufgehoben werden. Das lässt darauf schließen, dass die Wirkung durch eine Stimulation der histaminergen Nerven und des suprachiasmatischen Nucleus zustande kommt [39].

Weiters wurde nachgewiesen, dass Limonen bei olfaktorischen Rezeptorzellen die Kalzium-Kanäle vom L- und T-Typ unterdrückt. Dies ähnelt dem Mechanismus vieler Lokalanästhetika und dem Effekt der Duftstoffe auf Natriumkanäle [40].

Man hat auch den genauen zellulären Mechanismus der Wirkung auf Geruchsrezeptor-Neuronen von Wirbeltieren untersucht. Hohe Konzentrationen von Limonen verringerten die Membrandurchlässigkeit und blockierten die Depolarisation, führten also zur Hyperpolarisation der Zellen, die durch cAMP depolarisiert werden. Das führt dazu, dass die Zelle durch andere Duftstoffe erregt werden kann. Es wird vermutet, dass dieser Effekt eine Rolle bei der Aufschlüsselung von Gerüchen in den Geruchsrezeptor-Neuronen hat [41].

In zahlreichen Studien konnte auch die penetrationsfördernde Wirkung von Limonen bewiesen werden. Anhand einer Franz-Zelle konnte eine erhöhte Penetration von Aceclofenac durch die Membran dokumentiert werden [42].

Auch in vivo wurde experimentiert. So zeigte sich bei Ratten durch 4 % Limonen eine verstärkte Penetration von Nicardipin aus einem Hydroxypropylcellulose-Gel [43]. Bei Mäusen führte der Zusatz von 5 % des Monoterpens zu einer gesteigerten Aufnahme von Glibenclamid bzw. Glipizid aus einer topischen Zubereitung [44]. 6.6 % Limonen erhöhten die Permeation von Nicorandil aus einem Hydroxypropylmethylcellulose-Gel um das 2.6-Fache [45]. Auch die Aufnahme von Sumatriptan-Succinat in die Schweinehaut konnte durch R-(+)-Limonen gesteigert werden [46]. Ebenfalls an

Schweinen zeigte sich eine verbesserte Aufnahme von Insulin [47] und an Ratten eine bessere Permeation von Melatonin [48].

Bei Versuchen am Menschen wies man die penetrationsfördernde Wirkung von Limonen bei Nicorandil aus einem transdermalen therapeutischen System nach [49]. Und auch bei einer Zubereitung mit Nicardipin-HCl bewirkte Limonen eine bessere Aufnahme in die Haut [50].

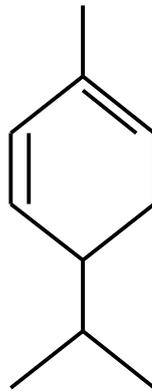
Limonen hat aber auch eine allergene Wirkung. Es wurden an 4 Kliniken in Europa insgesamt 2273 Personen getestet. Dabei löste oxidiertes R-(+)-Limonen bei insgesamt 63 Probanden eine Hautreaktion aus. Dies ist vor allem deshalb von Bedeutung, da Limonen in einer Vielzahl von Produkten als Zusatzstoff enthalten ist [51].

PHELLANDREN:

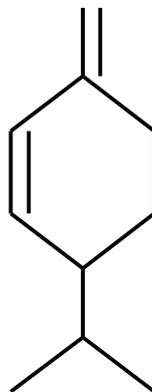
Synonym: $C_{10}H_{16}$

Vorkommen: *Carum carvi, Foeniculum vulgare,...*

α -Phellandren:



β -Phellandren:



Antifungale Wirkung:

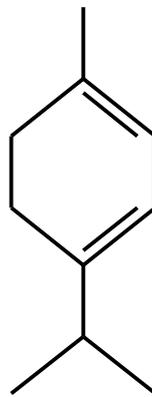
Nachdem man in einer in vitro-Studie die ätherischen Öle von *Origanum vulgare*, *Satureja hortensis*, *Mentha piperita*, *Cinnamomum verum* und *Cymbopogon flexuosus* auf deren antifungale Wirkung gegen *Candida albicans* testete, fand man β -Phellandren als den am stärksten wirksamen Bestandteil. Mit einer MIC von 50ppm (MIC = minimal inhibitory concentration) war die Substanz wirksamer als alle anderen untersuchten Bestandteile [52].

TERPINEN

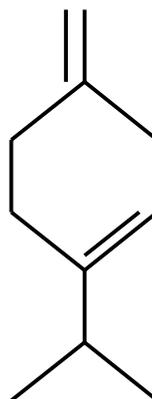
Synonym: 1-Methyl-4-(1-methylethyl)-1,3-cyclohexadien;
Moslen; C₁₀H₁₆

Vorkommen: Zahlreiche Gewürzpflanzen (*Foeniculum vulgare*,
Majorana officinalis,...), *Melaleuca alternifolia*,...

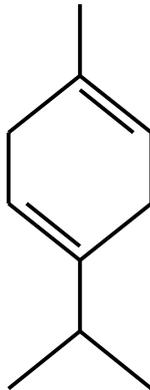
α -Terpinen:



β -Terpinen:



γ -Terpinen:



Antioxidative Wirkung:

Ähnlich wie Myrcen, weist auch α -Terpinen eine antioxidative Wirkung auf, indem es die Bildung von N-Nitrosodimethamin um etwa 80 % verringert. Zwar waren alle getesteten Inhaltsstoffe der Öle verschiedener Citrus-Arten wirksam, doch Myrcen und α -Terpinen zeigten den stärksten Effekt [6].

In weiterer Folge wurde mittels LC-MS der Mechanismus der Reaktion studiert. Es zeigte sich, dass sich durch die Reaktion von α -Terpinen mit Nitrit ein neues α -Terpinen-Derivat mit Nitroso-Gruppen bildet und damit die Entstehung der kanzerogenen Verbindung verhindert wird [53].

Bei der Verminderung des Arteriosklerose-Risikos ist γ -Terpinen von Bedeutung, da es die Oxidation von LDL verhindert. LDL-hältiges Plasma wurde mit verschiedenen Terpenen, unter anderem mit γ -Terpinen, inkubiert. Anschließend wurde das LDL isoliert und untersucht. Es zeigte sich eine wesentliche Verlangsamung der Cu-induzierten Oxidation des LDL [54].

In einer weiteren Studie wurde durch die Zugabe von γ -Terpinen, 30 bzw. 60 Minuten nach Inkubation mit Cu^{2+} , eine Hemmung der Cu-induzierten und auch eine Inhibition der AAPH-(2,2'-Azobis(2-amidinopropan)-dihydrochlorid)-induzierten Oxidation nachgewiesen [55].

Weiters zeigte sich ein synergistischer Effekt durch die Kombination von Rutin mit γ -Terpinen. Die antioxidative Wirkung beruht dabei auf einer Verteilung nicht nur in, sondern auch um das LDL-Partikel, wodurch der Angriff des Cu^{2+} - Moleküls verhindert wird [56].

Im Zusammenhang mit Arteriosklerose hat man interessanterweise festgestellt, dass γ -Terpinen, nach Gabe von Triton WR 1339, die Serumkonzentrationen von Cholesterol und Triglyzeriden signifikant um 18.3 % bzw. 30.3 % senkt [57].

Auch das ätherische Öl von *Melaleuca alternifolia* hat eine antioxidative Wirkung. Als aktive Bestandteile des Teebaumöls konnten α -Terpinen und γ -Terpinen isoliert und bestimmt werden [58].

Antiinflammatorische Wirkung:

α -Terpinen ist einer der 3 Hauptbestandteile des ätherischen Öls der Blüten von *Magnolia siboldii*. In einer Studie wurde durch die Gabe von Lipopolysaccharid die Freisetzung von Stickstoffoxid und Prostaglandin E_2 aus Ratten-Makrophagen induziert. Sowohl das gesamte ätherische Öl der Blüten, als auch α -Terpinen alleine, senkte die Produktion der Entzündungsmediatoren signifikant [59].

Antifungale Wirkung:

Saccharomyces cerevisiae-Kulturen wurden 2 Stunden lang 0.02 % α -Terpinen ausgesetzt. Als man dann deren DNA untersuchte, fand man bei 793 Genen Unterschiede zu nicht behandelten Kulturen. Diese Veränderungen sind für die antifungale Wirkung des Monoterpens verantwortlich, denn die jeweiligen Gene beeinflussen unter anderem die Ergosterol-Synthese, die Zellwandstruktur, die

Entgiftung der Zellen und den zellulären Transport. Damit ähnelt α -Terpinen in seinem Wirkmechanismus anderen bekannten antifungalen Drogen [60].

Weitere Wirkungen:

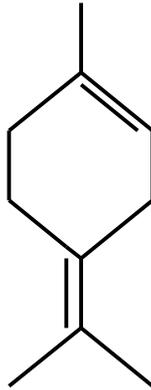
Die Wirkung von *Thymus spicata*, dessen ätherischen Öls und dessen Hauptbestandteilen, darunter auch α -Terpinen, wurde auf genotoxisches Potential an menschlichen Lymphozyten untersucht. Bei niedrigen Konzentrationen zeigte sich kein Effekt. Bei Konzentrationen über 0.2 mM stellte man allerdings eine Erhöhung der DNA-Zerstörung fest. Interessanterweise konnte α -Terpinen bei geringer Konzentration aber auch signifikant die durch 2-Amino-3-methylimidazo[4,5-1]-chinolin und Mitomycin C verursachten DNA-Strangbrüche reduzieren [61].

Auch als Repellent hat α -Terpinen eine gute Wirkung. Eine 2%ige Spraylösung hat sowohl an Mäusen, als auch an Menschen eine stärkere Wirkung als das herkömmlich verwendete N-N-Diethyl-m-methylbenzamid [62],[63].

TERPINOLEN:

Synonym: 1,4-p-Terpinolen; C₁₀H₁₆;

Vorkommen: *Vitis vinifera*



Antioxidative Wirkung:

Terpinolen ist ein Bestandteil des ätherischen Citrus-Öls. Es wurde in einem Versuch auf seine hemmende Wirkung bei der Entstehung freier Radikale getestet. Als Testsubstanz diente 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl, das mittels HPLC untersucht wurde. Terpinolen zeigte im Vergleich zu Trolox eine gute Effektivität [64].

Auch im ätherischen Öl der Latschenkiefer (*Pinus mugo*) ist Terpinolen zu einem geringen Anteil enthalten. Hier konnte für das Terpen eine auffallend gute Wirksamkeit im Schutz gegen die Oxidation von LDL nachgewiesen werden. In hydrophilen Tests zeigte sich kaum ein Effekt [65]. Weiters konnte neben der Wirkung auf den lipophilen Teil des LDL auch ein Schutz der Proteinstruktur nachgewiesen werden. In dieser

Untersuchung wurde LDL aus mit Terpinolen angereichertem Blut entnommen. Verantwortlich für die Wirkung ist eine retardierte Oxidation der intrinsischen Carotenoide [66].

Noch in zahlreichen weiteren Untersuchungen wurde der antioxidative Effekt von Terpinolen nachgewiesen. Als Testmethoden wurden unter anderem die β -Carotin-Bleichmethode, die Thiobarbitursäure-Methode und der 2,2-Diphenyl-2-picrylhydrazyl-Test verwendet [67, 68, 69, 70].

Verschiedene Citrus-Öle wurden auch auf ihre hemmende Wirkung bei der Entstehung von N-Nitrosodimethylamin getestet. Als einen der aktiven Bestandteile fand man Terpinolen, das die Bildung von N-Nitrosodimethylamin um etwa 80 % verringert [71].

Insektizide Wirkung:

Mehrere Bestandteile des Öls der Hinoki-Scheinzypresse (*Chamaecyparis obtusa*) wurden auf ihre insektizide Wirkung gegen *Callosobruchus chinensis* und *Sitophilus oryzae* hin untersucht.

Im Test mit Papier, das mit 0.1 mg/cm² Terpinolen imprägniert war, kam es einen Tag nach dem Kontakt zu einer Sterberate von 87 % bei *Callosobruchus chinensis*. Bei 0.05 mg/cm² Substanz lag die Mortalität immerhin noch bei 55 %. Gegen *Sitophilus oryzae* wirkten 0.26 mg/cm² Terpinolen nach zwei Tagen bei 93 % tödlich. In geschlossenen Versuchsbehältern war der Effekt größer als in ungeschlossenen, was darauf schließen lässt, dass die Wirkung vor allem auch von der Konzentration in der Luft abhängig ist [72].

Weitere Wirkung:

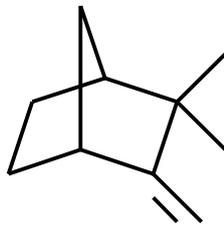
In einer Studie wurden die Interaktionen zwischen pflanzlichen und konventionellen Arzneimitteln untersucht. Anhand von Zellen mit menschlichem P-Glykoprotein konnte ein Anstieg der intrazellulären Akkumulation von [(3)H]-Digoxin in Anwesenheit von Terpinolen nachgewiesen werden. Somit zeigte sich eine Verminderung des P-Glykoprotein vermittelten Transports [73].

c. bicyklische Monoterpene

CAMPHEN:

Synonym: $C_{10}H_{16}$; Racemat der Enantiomere d-Camphen,
l-Camphen;

Vorkommen: *Satureja hortensis*, *Thymus vulgaris*, *Juniperus communis*,...



Wirkung:

(-)-Camphen beeinflusst laut einer Studie das Wachstum des Schleimpilzes *Dictostelium discoideum*. Dabei zeigte sich, dass das Razemat von Camphen in sehr geringer Konzentration (0.01 $\mu\text{g/ml}$) das Wachstum des Pilzes fördert, das reine Enantiomere (-)-Camphen dagegen in allen getesteten Konzentrationen (1, 0.1, 0.01, 0.001 $\mu\text{g/ml}$) das Wachstum verhindert. Bei höheren Konzentrationen (1 $\mu\text{g/ml}$) waren alle getesteten Substanzen wachstumshemmend [74].

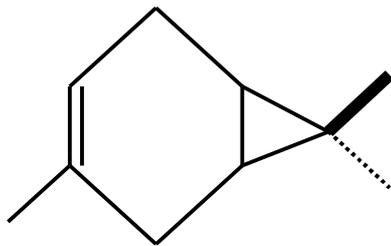
CAREN:

Synonym: 3,7,7-Trimethyl-bicyclo[4.2.1]hepta-3-en; Δ^3 -Caren;

$C_{10}H_{16}$

Vorkommen : Terpentin, *Piper nigrum*, *Abies*-Arten, *Juniperus*-Arten,...

Δ^3 -Caren :



Antimikrobielle Wirkungen:

Bei der Untersuchung verschiedener ätherischer Öle, Extrakte und deren Bestandteile war (+)-3-Caren eine der wenigen Substanzen, die gegen alle getesteten Keime (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia* und *Candida albicans*) wirksam war [75].

Caren wurde auch als eine der aktiven Komponenten der Gelbwurz (*Curcuma longa*) identifiziert. Es wies im Test bei einer Konzentration von 20 mg/ml eine starke antibakterielle Wirkung und in höheren Konzentrationen auch eine antifungale Wirkung gegen *Aspergillus flavus* auf [76].

Im Zusammenhang mit Nahrungsmittel-pathogenen Keimen wurde ätherisches Wacholderöl verschiedener Species auf Sardinien getestet. Δ^3 -Caren konnte in unterschiedlichen Konzentrationen nachgewiesen werden, doch vor allem bei *Juniperus turbinata* war es ausschlaggebend für die Wirkung. Δ^3 -Caren zeigte im Test das breiteste Wirkungsspektrum. Vor allem die Aktivität gegen *Aspergillus flavus*, ein Produzent des Aflatoxin B1, ist von Interesse in der Nahrungsmittelindustrie [77].

Auf der Suche nach therapeutischen Alternativen zur Behandlung von Dermatophyten-Infektionen erwies sich das ätherische Öl des Zedernwacholder als wirksam. Die Forscher konnten Δ^3 -Caren als einen maßgeblich an der Aktivität beteiligten Inhaltstoff bestimmen [78].

Wirkung auf die Atemwege:

Mittels Standard-Maus-Bioassay wurde das Irritationspotential von Terpentin untersucht. Es handelt sich dabei um eine Mischung verschiedener Monoterpene (hauptsächlich d- Δ^3 -Caren, Pinen und Limonen) die vor allem in der Holzindustrie und Innenraumgestaltung Verwendung findet. Schon im Vorfeld wurde die Irritation der Atemwege durch Pinen nachgewiesen. In einer neueren Untersuchung wurde d- Δ^3 -Caren getestet. Man stellte fest, dass 1345 ppm d- Δ^3 -Caren die Atemfrequenz um 50 % senken. Das zeigt, dass auch d- Δ^3 -Caren maßgeblich an den negativen Auswirkungen des Terpentins auf die Atmung beteiligt ist [79].

Die Wirkung von 3-Caren wurde an Hand von Meerschweinchenlungen genauer untersucht. Bei einer Konzentration von 3000 mg/m³ kam es zu einer Verringerung der Volumsdehnbarkeit und der Leitfähigkeit der Lungen. Die Reaktion fiel bei den Organen, deren Träger zuvor über die Haut sensibilisiert wurden, um das 2,5- 3-fache stärker aus [80].

Es wurde auch untersucht, welche Faktoren weiter eine Rolle bei der Wirkung von 3-Caren auf die Lungenfunktion spielen. Meerschweinchen-Lungen wurden einem Luftgehalt von 1900 mg/m^3 ausgesetzt. Die Lungen wurden mit einem Lymphozytenhäftigen Puffer perfundiert. Dabei war kein Unterschied erkennbar, ob die Versuchstiere vorher über die Haut sensibilisiert wurden oder nicht. Wurden die Versuchsorgane allerdings mit verdünntem Plasma perfundiert kam es zu einem signifikanten Anstieg der Wirkung auf die Lungen zuvor sensibilisierter Tiere. Dies lässt auf einen Zusammenhang der Reduktion der Lungenfunktion durch 3-Caren und der im Blut vorhandenen Mediatoren sensibilisierter Tiere schließen [81].

Weitere Wirkungen:

Δ^3 -Caren beeinflusst nicht nur die Lungenfunktion negativ, sondern es konnte auch eine Reizung der Augen und der Nasenschleimhaut beobachtet werden [82].

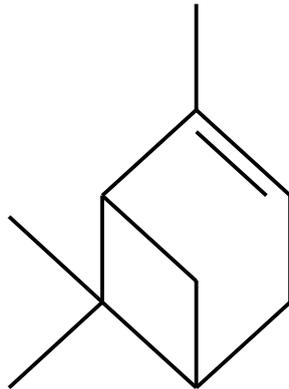
Außerdem wurde auch eine starke Fähigkeit zur Hemmung der Acetylcholinesterase festgestellt [83].

PINEN:

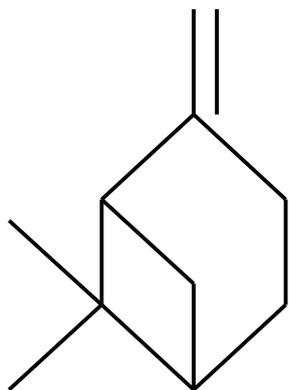
Synonym: $C_{10}H_{16}$, α -Pinen, β -Pinen

Vorkommen: *Coriandrum sativum*, *Picea abies*,..

α -Pinen:



β -Pinen:



Antimikrobielle Wirkung:

In einem Versuch konnte die antibakterielle Wirkung von α -Pinen nachgewiesen werden. Zuerst hat man Keime von *Escherichia coli* und *Staphylokokkus aureus* auf Agarplatten appliziert. Diese wurden dann zuerst alleine in die Nähe einer brennenden Kerze gestellt. Daraufhin verringerte sich die Zahl der *Escherichia coli*-Bakterien, auf Staphylokokken hatten die Ionisationsprodukte der Kerzenflamme allerdings keinen Einfluss. Anschließend wurde der Kerze β -Pinen bzw. Orangenöl zugesetzt. Dadurch konnte die Anzahl beider Bakterien reduziert werden [84].

Das ätherische Öl von *Ostericum koreanum* weist in vitro antibakterielle Wirkung bei Antibiotika-empfindlichen und auch Antibiotika-resistenten Bakterienstämmen von *Salmonella enteridis* und *Salmonella typhimurium* auf. Als Hauptbestandteil fand man im Gaschromatographen α -Pinen (41.12 %) und daneben auch Kresol (17.99 %) und 4-Methylacetophenon (7.90 %). Auch die Bestandteile alleine waren gegen die 2 Salmonella-Arten wirksam [85].

α -Pinen hat aber auch antifungale Wirkung. So hemmt es das Wachstum von *Candida albicans* und kann den Pilz sogar abtöten. Als Mechanismus fanden die Forscher eine Veränderung des morphologischen Aufbaus und der Ultra-Struktur. Die Zellwand und die Zytoplasmamembran waren zerstört, intrazelluläre Bestandteile wurden freigesetzt. Weiters kam es zu einer Hemmung der DNA-, und RNA-Synthese, der Polysaccharid-Synthese und der Ergosterol-Synthese [86].

Positiver Einfluss auf die Alzheimer-Erkrankung:

Salbei (*Salvia* spp) hat, unter anderem, eine gedächtnisfördernde Wirkung. In einer englischen Studie wurden die Hauptbestandteile des ätherischen Öls von *Salvia lavandulaefolia* auf deren Effekt und den zugrunde liegenden Mechanismus untersucht. Im in vitro-Versuch wurden α -, und β -Pinen und weiters auch Kampfer, 1,8-Cineol und andere Terpene getestet. Vor allem α -Pinen erwies sich (neben 1,8-Cineol) als sehr potenter Cholinesterase-Hemmer. Es zeigte sich aber auch bei den anderen Substanzen eine unkompetitive reversible Hemmung. Es konnte allerdings bei keiner der untersuchten Substanzen alleine ein ausreichender Effekt festgestellt werden, sondern

nur durch die synergistische Wirkung aller Bestandteile kommt es durch die Inhibition der Cholinesterase zu einer erhöhten cholinergen Aktivität, was eine verbesserte Gedächtnisleistung zur Folge hat [87].

Auch in einer weiteren amerikanischen Studie konnte die Acetylcholinesterase-hemmende Wirkung von α - und β -Pinen nachgewiesen werden [88].

Die Bestandteile des ätherischen Öls von *Salvia lavandulaefolia* weisen aber auch noch andere positive Effekte auf die Alzheimer-Erkrankung auf. So zeigten 0.1M α - und β -Pinen antioxidative Wirkung indem sie die Liposomenperoxidase im Rinderhirn inhibierten. Außerdem hemmten beide Monoterpene die Eicosanoide in Ratten-Leukozyten, womit auch eine antiinflammatorische Wirkung belegt wurde [89].

Zentrale Wirkungen:

Ferula gummosa (Riesenfenchel) wird in der traditionellen iranischen Medizin zur Behandlung von intestinalen Beschwerden verwendet. In einer Studie wurde versucht, die pharmakologische Effektivität nachzuweisen. Bei isolierten Ratten-Ilei wurden mit KCl und Acetylcholin Kontraktionen ausgelöst. Verschiedene Extrakte von *Ferula gummosa*, das ätherische Öl und dessen Hauptbestandteile α - und β -Pinen wurden auf ihre antikonvulsive Wirkung getestet. Sowohl α - als auch β -Pinen hatten einen spasmolytischen Effekt, wobei β -Pinen die KCl-induzierte Kontraktion stärker hemmte. Interessanterweise zeigte sich kein synergistischer Effekt, im Gegenteil, die Kombination wirkte schwächer als die einzelnen Substanzen.

Außerdem wurde auch die Wirkung von α - und β -Pinen auf ein Ileum in Abwesenheit eines Spasmogens getestet. Es stellte sich heraus, dass die Monoterpene in diesem Fall selbst Kontraktionen auslösen [90].

Auch im ätherischen Öl von *Plectranthus barbatus* ist α -Pinen enthalten. In diesem Fall wurde die spasmolytische Wirkung am Ileum von Meerschweinchen getestet. Sowohl das ätherische Öl an sich, also auch α -Pinen waren wirksam. Es kam zu einer Senkung des basalen Tonus der Kalium-induzierten Kontraktion. Weiters verringerten beide Substanzen die phasische Kontraktion von Acetylcholin und auch bei Zellen, die mit

60mM Kalium prä-kontrahiert wurden, kam es zu einer Relaxation. Als Wirkmechanismus fanden die Forscher einen verminderten Kalzium-Einstrom und einen verstärkten Kalzium-Ausstrom durch α -Pinen bzw. durch das ätherische Öl [91].

α -Pinen hat aber auch eine beruhigende Wirkung. In einer Studie wurden männliche Ratten aus ihrer gewohnten Umgebung in einen neuen Käfig umgesiedelt. In Folge dieses Umzugs erhöhte sich die Körpertemperatur um 1 °C. Bei einem Teil der Versuchstiere hat man die neuen Käfige teilweise mit 200 μ l 0.03 % α -Pinen-Lösung besprüht. Dadurch konnte die stress-induzierte Körpertemperaturerhöhung verhindert werden [92].

In einem weiterführenden Versuch wurde entdeckt, dass dieser Effekt konzentrationsabhängig ist. Die Forscher testeten jeweils Lösungen mit 0.3 %, 0.03 % und 0.003 % α -Pinen. Nur bei einer Konzentration von 0.03 %, nicht aber bei höheren oder niedrigeren Mengen der Substanz, stellte sich die beruhigende Wirkung ein [93].

In einer anderen Studie untersuchte man die Wirkung verschiedener Substanzen auf GABA_A-Rezeptoren. 10 bis 30 μ M Pinen erhöhten die Rezeptorantwort in Gegenwart von GABA. Bei genauerer Untersuchung fand man heraus, dass Pinen an den GABA_A-Rezeptor bindet und dadurch die Affinität von GABA erhöht wird. Damit hat Pinen eine ähnliche anxiolytische, antikonvulsive, sedative und anästhesierende Wirkung wie Benzodiazepine, Barbiturate etc. [94].

Antinozizeptive Wirkung:

Das ätherische Öl von *Psidium guajava* (Echte Guave) zeigte bei Mäusen antinozizeptive Wirkung. Es wurden auch die Hauptkomponenten untersucht, wobei allerdings nur α -Pinen einen Effekt erzielte. In verschiedenen chemisch induzierten Schmerztests an Mäusen wirkten beide Substanzen nach oraler Verabreichung. Wurde der Schmerz allerdings durch Hitze verursacht, war keine Veränderung zu beobachten. Um den Wirkmechanismus herauszufinden, wurde den Mäusen vor dem Versuch Koffein (20 mg/kg i.p.) injiziert. Dadurch wurde der antinozizeptive Effekt verhindert. Der Opioid-Antagonist Naloxon (1 mg/kg s.c.) hatte keinen wirkungsmindernden

Effekt. Daraus lässt sich schließen, dass die antinozizeptive Wirkung von Pinen auf eine endogene Freisetzung von Adenosin zurückzuführen ist [95].

Weitere Wirkungen:

α - und 2- β -Pinen sind wirksam gegen weibliche Kopfläuse (*Pediculus humanus capitis*) und deren Eier. Bei einem in vitro-Versuch wurden die beiden Monoterpene und andere Komponenten des *Eucalyptus globulus*-Öl getestet. Es zeigte sich sowohl für α -, als auch für 2- β -Pinen eine deutliche ovizide und adultizide Wirkung, die etwa der Effektivität von δ -Phenothrin und Pyrethrum entspricht. Da die Substanzen auch in der Dampfphase wirksam sind, wurden bei geschlossenen Versuchsreihen bessere Ergebnisse erzielt [96].

Bei Pinen wurden aber auch negative Wirkungen auf die Atemwege beobachtet. Bei Mäusen löste (+)- α -Pinen, ab einem Grenzwert von 70 ppm, persistierende sensorische Irritationen der Atemwege aus. Gleichzeitig nahm ab einer Konzentration von 200 ppm das Atemzugsvolumen ab. Bei mehr als 2600 ppm kam es sogar zu Anästhesie und plötzlichem Tod der Versuchstiere. Weniger negative Reaktionen löste (-)- α -Pinen aus. Hier kam es erst ab einer Konzentration von 2900 ppm zu Irritationen. Auffällig war allerdings eine starke Verringerung des Atemzugvolumens, schon bei etwas mehr als 1000 ppm [97].

In einer weiteren Studie fand man heraus, dass α -Pinen auch den Transkriptionsfaktor NF- κ B (nuclear factor-kappa B) beeinflusst. Dieser besteht aus den Untereinheiten p50 und p65, die in den Zellkern wandern können und dort die Transkription proinflammatorischer Zytokine starten. Die Aktivität von NF- κ B wird über seinen Inhibitor (I κ B- α) beeinflusst.

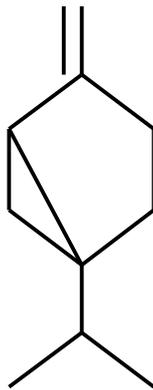
Bei dem Versuch wurden menschliche THP-1-Monozyten 30 min. mit jeweils 1, 10 bzw. 100 mg/l α -Pinen inkubiert und danach mit Lipopolysaccharid (1 mg/l, 30 min.) stimuliert. Danach beobachtete man die Expression der p65-Untereinheit und die Freisetzung von I κ B- α ins Zytoplasma. Lipopolysaccharide stimulierten eigentlich die Freisetzung der NF- κ B/p65-Untereinheit im Nukleus. Bei den mit α -Pinen behandelten Zellen war diese Entzündungsreaktion allerdings unterbunden. Durch die

Vorbehandlung mit α -Pinen konnte auch die Menge des ins Zytoplasma freigesetzten Inhibitors erhöht werden, was zum Teil das Fehlen des Transkriptionsfaktors im Zellkern erklärt [98].

SABINEN:

Synonym: 1-Isopropyl-4-methylen-bicyclo[3.1.0]hexan;
4(10)-Thujen; C₁₀H₁₆

Vorkommen: *Elletaria cardamomum*, *Piper cubebe*;



Wirkung:

In einer Studie wurden 60 verschiedene ätherische Öle auf ihre bakterizide Wirkung gegen *Helicobacter pylori* P1 untersucht. Dabei beeinflussten 30 davon das Wachstum der Bakterien. 15 ätherische Öle hatten sogar eine starke bakterizide Wirkung bei nur geringer MBC (minimal bactericidal concentration). Infolgedessen wurden auch die Bestandteile der ätherischen Öle getestet. Dabei wies Sabinen die stärkste Aktivität auf. Bei weiteren in vivo-Tests an Mäusen zeigte sich durch die orale Verabreichung ätherischer Öle leider keine Wirksamkeit. Die Infektion mit *Helicobacter pylori* konnte nicht beeinflusst werden. Nichts desto trotz wären weitere Untersuchungen zur Verwendung natürlicher Substanzen, zumindest als adjuvante Therapie, interessant [99].

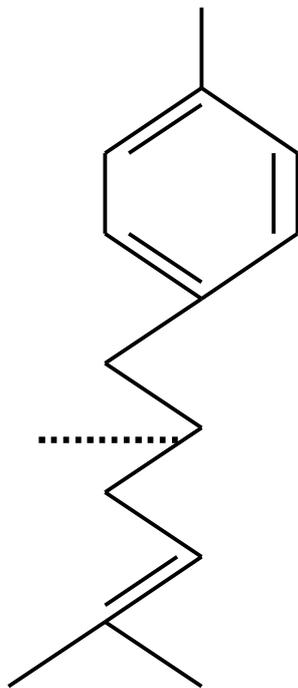
3. SESQUITERPENE

a. monozyklische Sesquiterpene

CURCUMEN :

Synonym: $C_{15}H_{22}$; α -Curcumen;

Vorkommen : *Commiphora molmol*, *Zingiber officinalis*,...



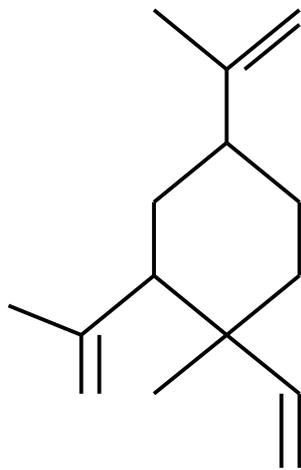
Hautaufhellende Wirkung:

α -Curcumen, aus dem Stamm der Myrrhe (*Commiphora molmol*) extrahiert, wurde auf seine hautaufhellende Wirkung untersucht. Aus Mäuseschwanzhaut wurden Melanozyten gewonnen und mit der tautomeren Mischung behandelt. Es zeigte sich eine dosisabhängige Hemmung des Dendrit-Wachstums in den Melanozyten und damit ein aufhellender Effekt [100].

ELEMEN:

Synonym: $C_{15}H_{24}$

Vorkommen: Java-Citronellöl; *Kadsura japonica*; *Oleum curcumae aromatica*



Antitumorale Wirkung:

Vor allem in der traditionellen chinesischen Medizin finden pflanzliche Heilmittel, auch in der Krebstherapie, Verwendung. In zahlreichen Studien wurde die Wirksamkeit von Elemen, einem Inhaltsstoff einiger verwendeter Pflanzen, untersucht.

Eine dieser Arzneien ist zum Beispiel *Oleum curcumae aromatica*. Als einer der wichtigsten Inhaltsstoffe wurde β -Elemen isoliert und in einer Studie untersucht. Zuerst wurde an H22-Zellen die Freisetzung des Hitzeschockproteins HSP70 nach Behandlung mit β -Elemen, Mitomycin C oder beiden gemeinsam getestet. In allen Fällen stieg die Expression von HSP70 signifikant an, wobei die Kombination der beiden Untersuchungssubstanzen zum höchsten Ergebnis führte. Eine zusätzliche Steigerung ergab sich durch Stressfaktoren, wie zum Beispiel Hitze.

Im Anschluss wurde die antitumorale Wirkung an Mäusen getestet. Dazu wurden den Mäusen H22-Zellen eingepflanzt, die zuvor mit β -Elemen behandelt wurden. Bei diesen Versuchstieren entwickelten nur 3 von 11, bei der unbehandelten Kontrollgruppe aber alle Mäuse einen Tumor. Auch das Gewicht der entstandenen Tumore war in der mit β -Elemen behandelten Gruppe signifikant geringer. Dies zeigt also, dass β -Elemen, durch die vermehrte Expression von HSP70 an der Tumorzelloberfläche, die Immunogenität erhöht [101].

In einer anderen Studie wurden K562-Leukämiezellen für 48 Stunden 65 - 520 $\mu\text{mol/l}$ Elemen ausgesetzt, was zu einem Wachstumsstopp führte. Die IC50 lag bei 220 $\mu\text{mol/l}$ (152 - 319). Es wurden eine verminderte Konzentration des bcl-2-Proteins, eine vermehrte Bildung proapoptotischer Elemente und von DNA-Strängen festgestellt, was auch der Grund für die verstärkte Apoptose war [102][103].

Ebenfalls an K562-Leukämiezellen wurde der Effekt von β -Elemen auf das Telomer-Telomerase-System untersucht. Telomere sind spezifische DNA-Sequenzen, die die Chromosomenenden bilden. Bei jeder DNA-Replikation werden sie verkürzt, was irgendwann zum Tod der Zelle führt. Telomerasen sind in der Lage, diesen Alterungsprozess aufzuhalten, indem sie die Telomerlänge stabil halten. In gesunden Zellen gibt es in der Regel keine Telomerasen, in stark proliferierendem Gewebe (z.B.

Tumorgewebe) sind diese Enzyme allerdings vorhanden, was dazu führt, dass diese Zellen quasi unsterblich sind. In dieser Studie wurden die Zellen zuerst mit β -Elemen kultiviert und anschließend nach 24, 48 und 72 Stunden gesammelt um sie näher zu untersuchen. Mittels PCR-ELISA stellte man fest, dass die Telomeraseaktivität, abhängig von Konzentration und Dauer der Behandlung, wesentlich verringert war. Bei höheren Dosen Substanz und einer längeren Inkubationszeit konnte die Aktivität des Enzyms auch gänzlich inhibiert werden. Die Lebensfähigkeit der Tumorzellen wurde dadurch verringert. Das ist sichtlich ein weiterer Wirkmechanismus von β -Elemen. Es wurde aber auch festgestellt, dass nach 72 Stunden Kultivierung die Telomere trotzdem etwas verlängert waren, was darauf schließen lässt, dass die Telomeraseaktivität nicht der einzige Mechanismus zur „Unsterblichkeit“ der Tumorzellen ist [104].

Auch bei der in vitro-Behandlung von Brustkrebszellen war β -Elemen wirksam. Für diesen Versuch wurde es aus der chinesischen Pflanze *Curcuma chaecocaulis* isoliert.

Im Versuch wurden menschliche MCF-7/ADM-Zellen, die bereits Resistenz gegen Adriamycin entwickelt hatten, mit β -Elemen behandelt. Sowohl bei einer nichttoxischen Dosis (6 $\mu\text{g/ml}$) als auch bei einer schwach zytotoxischen Dosis (13 $\mu\text{g/ml}$) kam es zu einer verbesserten Wirkung von Adriamycin. Die intrazelluläre Konzentration von Adriamycin wurde erhöht und die Expression des bcl-2-Proteins wurde gehemmt. β -Elemen hat also nicht nur selbst zytotoxische Eigenschaften, sondern führt auch zu einer partiellen Reversion von Resistenzen, zumindest bei Adriamycin [105].

Aber auch bei anderen chemoresistenten Tumorzellen zeigt β -Elemen gute Erfolge. Bei humanen Cisplatin-resistenten Eierstockkrebszellen und deren Mutterzellen verhinderte die Substanz die Proliferation, wobei es aber die gesunden Eierstockzellen nur gering beeinflusst. Es stellte sich sogar heraus, dass die Verbesserung der Wachstumshemmung bei resistenten Zellen höher war, als die von sensiblen Zellen. Die Kombination von Cisplatin und β -Elemen hatte einen synergistischen Effekt. In der G2-M-Phase wurde damit das Wachstum sogar zum Stillstand gebracht. Die Phosphorylierung von Cyclin B1, Cdc2 und Cdc25C wurde inhibiert, was zu einer Reduktion der Cdc2-Cyclin B1-Aktivität führt. Auch die Freisetzung von Cyclin B1 und Cdc2 konnte verringert und die Konzentration proapoptotischer Proteine erhöht werden [106].

Auch aus *Rhizoma zedoariae* (Zittwerwurzel), bei der es sich ebenfalls um eine chinesische Heilpflanze handelt, konnte Elemen als wirksamer Bestandteil isoliert werden. Um die antiproliferative und apoptotische Aktivität von Elemen zu untersuchen, wurden menschliche SHG-44-Gliomzellen und C6-Gliomzellen von Ratten mit der Substanz behandelt. Bei beiden Zellkulturen zeigte sich ein merklicher antiproliferativer Effekt. Die IC50 lag bei C6-Zellen zwischen 7.33 und 11.02 mg/l, abhängig von der Behandlungsdauer. Bei SHG-44-Zellen lag die IC50 bei 13.29 bis 27.16 mg/l, somit waren bei der gleichen Konzentration die menschlichen Krebszellen weniger sensibel als die der Ratten. Außerdem induzierte Elemen auch Apoptose in den Hirntumorzellen [107].

In einer weiteren Studie wurde die Wirkung von Elemen auf die Proteinexpression von C6-Gliomzellen von Ratten genauer untersucht. Dazu wurden die Zellen mit je 20, 40, 60 oder 80 mg/ml Elemen, unterschiedlich lang behandelt. Ein Teil der Tumorzellen diente ohne Zusatz der Untersuchungssubstanz als Kontrollgruppe. Die Proteinexpression der Bcl-2/Bcl-x/l-Gene wurde, konzentrations- und zeitabhängig, signifikant verringert. Die Freisetzung des Bax-Proteins war auch geringer als in der Kontrollgruppe, allerdings ohne Korrelation zu Dosis oder Behandlungsdauer. Proportional zur Steigerung der verabreichten Menge Elemen wurden eine verringerte Anzahl von C6-Gliomzellen und eine gesteigerte Apoptose beobachtet [108].

Elemen weist auch unterschiedliche inhibitorische Effekte auf nicht-kleinzellige-Lungenkrebszellen, Lungenfibroblasten und Bronchialepithelzellen auf. Für diese Studie wurde β -Elemen aus einem Ingwergewächs isoliert und untersucht.

Es zeigte sich, dass β -Elemen das Wachstum der Krebszellen in der G2-M-Phase hemmt. Dieser Effekt ging mit einer verringerten Konzentration von Cyclin B1 und Phospho-Cdc2 und einer erhöhten Anzahl von proapoptotischen Proteinen einher. Zu beobachten war dabei vor allem eine gesteigerte Freisetzung der Chk2-Kinase. Diese inaktiviert (phosphoryliert) Cdc25C, ein Enzym, das wiederum für die Aktivierung (Dephosphorylierung) von Cdc2 zuständig ist. Es kam auch zu vermehrter Apoptose der Krebszellen. Der Zelltod wurde durch die Freisetzung von Cytochrom C aus den Mitochondrien verursacht [109].

Auch in weiteren Studien wurden die Effekte von β -Elemen auf Enzymaktivitäten untersucht. Hep-2 Zellen (Speiseröhrenkrebszellen) wurden mit Elemen behandelt und anschließend analysiert. Man stellte eine wesentlich erhöhte Aktivität der Caspase-3 fest. Die Freisetzung verschiedener Proteine, zum Beispiel VEGF (Wachstumsfaktor der Angiogenese) und bFGF, wurden gehemmt und auch die mRNA-Expression der beiden wurde verringert [110].

Anschließend wurde auch in vivo geforscht. Zuerst wurden Mäusen humane Hep-2-Zellen subkutan transplantiert, damit sie Tumore entwickelten. Anschließend wurden Größe, Gewicht und Inhibitionsrate der Tumore analysiert und festgehalten. An 7 Gewächsen wurden auch immunohistologische Untersuchungen durchgeführt um die Expression der Proteine eIF4E, eIF4G (beide eukaryotische Initiationsfaktoren), bFGF und VEGF (Angiogenesefaktoren) zu bestimmen. Anschließend wurden die Mäuse mit Elemen (50 mg/kg, 100 mg/kg und 200 mg/kg) behandelt. Die Tumor-Inhibitions-Raten (IR) lagen, entsprechend der Steigerung der Dosis, bei 5.2 %, 41.7 % bzw. 50.5 %. Der Wert von 100 mg/kg Elemen entsprach etwa dem, bei einer Behandlung mit 3 mg/kg Cisplatin (IR 44.6 %). Im Vergleich zur Kontrollgruppe war die Expression der Proteine signifikant verringert. Auch die Dichte der Mikrogefäße in den Tumoren war niedriger als bei den nichtbehandelten Mäusen. Bei Kombination von 100 mg/kg Elemen und 3 mg/kg Cisplatin stellte man einen synergistischen Effekt fest (IR 51.2) [111].

Die Pharmakokinetik von β -Elemen wurde im Tierversuch an Ratten studiert. Nach intravenöser Verabreichung von 50, 75, und 100 mg/kg stellte man eine gute Permeabilität durch die Blut-Hirn-Schranke fest. β -Elemen wurde fast ausschließlich biotransformiert und als Metabolit ausgeschieden. Nur ein sehr geringer Prozentsatz (0.61 %, 0.06 % und 0.003 %) wurden direkt ausgeschieden [112].

In China wurde auch schon eine in vivo-Studie am Menschen durchgeführt. Dazu teilte man Patienten mit Gehirntumoren in 2 Gruppen:

G1: 29 Personen mit primären, malignen und 11 Probanden mit metastasierenden Tumoren;

G2: Kontrollgruppe bestehend aus 22 Probanden mit primären und 7 mit metastasierenden Tumoren;

G1: In einem Zeitraum von 01/1994 bis 05/1998 wurden die Patienten in 2 bis 6 therapeutischen Zyklen (im Abstand von 1 bis 1.5 Monaten zwischen den Zyklen) mit einer totalen Dosis von 6 bis 12 g Elemen behandelt. Die einzelnen Dosen (0.4 bis 1.2 g/d) wurden intravenös (per Tropfinfusion und/oder Infusionspumpe), direkt in die Carotis oder durch eine Pumpe via Katheter in die Carotis verabreicht.

G2: Die Kontrollpersonen wurden einer Chemotherapie mit 2 bis 3 Zyklen mit einem Intervall von ebenfalls 1 bis 1.5 Monaten unterzogen. Nach der Therapie wurden bei allen Patienten Tumorgröße, Karnofsky-Performance Status (KPS) und die Überlebenszeit untersucht und verglichen.

G1: Die Tumorgröße konnte im Durchschnitt um 61 % von 6.7 cm³ auf 2.67 cm³ verringert werden (effektive Rate: 75 %). Der KPS betrug vor der Behandlung 94.7 Punkte und konnte auf 88.2 Punkte gesenkt werden. Die Überlebenszeit betrug im Durchschnitt 25.4 Monate.

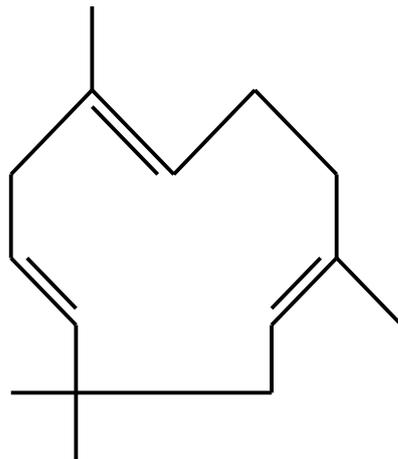
G2: Die effektive Rate der Tumorverkleinerung lag bei 41.4 %. Die Überlebenszeit lag bei 17.4 Monaten im Durchschnitt.

Elemen scheint also nicht nur die Lebenszeit von Tumorpatienten signifikant zu verlängern, sondern vor allem auch zu einer höheren Lebensqualität zu führen [103].

HUMULEN:

Synonym: α -Caryophyllen ; C₁₅H₂₄

Vorkommen: *Humulus lupulus*, *Cananga odorata* (Ylang Ylang),



Antitumorale Wirkung:

Das ätherische Öl von *Abies balsamea* wurde auf seine Wirkung auf verschiedene Tumorzellen (MFC-7, PC-3, A-549, DLD-1, M4BEU und CT-26) getestet. Das Öl zeigte bei allen Zelllinien, bei einer GI50 (growth inhibition) zwischen 0.76 und 1.7 mg/ml, Aktivität. Von den untersuchten Hauptkomponenten waren alle Substanzen inaktiv, außer α -Humulen (GI50 = 55 bis 73 μ M). Zum genaueren Verständnis der Wirkung wurden der Effekt auf das zelluläre Glutathion und die Entstehung reaktiver Sauerstoff-Spezies untersucht. Sowohl das ätherische Öl, als auch α -Humulen alleine, verringerten den verstärkten Verbrauch von Glutathion und erhöhten die Anzahl reaktiver Sauerstoff-Moleküle, was zu einer Hemmung des Wachstums der Tumorzellen führte [114].

Wirkung auf das Immunsystem:

α -Humulen erhöht auch die Sekretion von Interleukin-8. Es wurden verschiedene Nahrungsmittel auf ihre immunstimulierende Wirkung untersucht.

Dabei fand man vor allem bei den Extrakten aus Pfefferminze (*Mentha piperita*) und der asiatischen Arzneipflanze Dokudami (Chamäleonpflanze, *Houttuynie cordata*) eine Wirkung. Diese waren in der Lage, aus humanen intestinalen Epithelzellen (Caco-2-Zellen) Interleukin-8 freizusetzen. Als wirksamer Bestandteil stellte sich α -Humulen heraus, das spezifisch die Sekretion von Interleukin-8, und die Menge an Interleukin-9-mRNA erhöht. Allerdings konnte die Stimulation anderer Zytokine (Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-1 β , etc.) durch die Behandlung mit α -Humulen nicht verstärkt werden [115].

Weitere Wirkung:

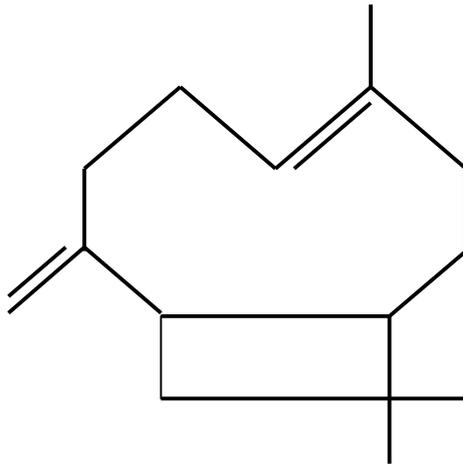
Es wurde auch die positive Wirkung von α -Humulen in Bezug auf Arteriosklerose untersucht. Als Grundlage der Untersuchung dient die Tatsache, dass Arteriosklerose eine Gefäßkrankheit darstellt, die mit einer Entzündung, einer Verengung des Gefäßlumens und einer verringerten Elastizität der Arterienwände einhergeht. Man fand heraus, dass *Chlamydia pneumoniae* humanes HSP60 (Hitzeschockprotein) nachahmt. Dieses begünstigt das Wachstum glatter Gefäßmuskelzellen. Anhand von arteriellen Gefäßmuskelzellen von Ratten konnte man schon bei sehr geringen Konzentrationen Humulen (IC50 = 122 η M) eine effektive Hemmung der HSP60-induzierten Zellproliferation beobachten [116].

b. bizyklische Sesquiterpene

β-CARYOPHYLLEN:

Synonym: β-Humulen, C₁₅H₂₄

Vorkommen : *Carum carvi*, *Piper nigrum*, *Syzygium aromaticum*,...



Lokalanästhetische Wirkung:

Das Öl der Gewürznelke (*Syzygium aromaticum*) ist bekannt für seine schmerzlindernde Wirkung und wird aus diesem Grund auch oft in der Zahnmedizin eingesetzt. Bei β -Caryophyllen, einem der Hauptbestandteile des ätherischen Öls, wurde dieser Effekt genauer untersucht.

In einer Studie wurde dazu eine Zwerchfellnervenmembran von Ratten untersucht. β -Caryophyllen (1-10 $\mu\text{g/ml}$) konnte die durch elektrische Impulse verursachte Kontraktion der Zwerchfellnervenmembran drastisch reduzieren. Dieser Effekt war dosis-abhängig.

Weiters stellte man bei Hasen, denen zuvor eine Lösung mit 10-1000 $\mu\text{g/ml}$ β -Caryophyllen verabreicht wurde, fest, dass eine wesentlich höhere Anzahl an Stimulationen nötig war, um einen Reflex der Bindehaut zu provozieren. Diese Untersuchungen zeigen, dass β -Caryophyllen lokalanästhetisch wirkt, wobei die Struktur der Substanz eine große Rolle spielt, da das chemisch verwandte Caryophyllenoxid in beiden Tests keine Wirkung zeigte [117].

Antibakterielle Wirkung:

Caryophyllen wurde auch auf seine antibakterielle Wirkung getestet. Als Ausgangssubstanz diente das ätherische Öl von *Lantana xenica*, dessen antimikrobielle Wirkung genauer untersucht wurde. Als Hauptkomponente fanden die Forscher mit 35.2 % (E)-Caryophyllen. Wie auch das ätherische Öl an sich, hemmte (E)-Caryophyllen das Wachstum von *Bacillus cereus* und *Proteus mirabilis*.

Ebenfalls wirksam war das Sesquiterpen gegen *Staphylococcus epidemidis*, *Staphylococcus aureus* und *Enterococcus faecalis*, allerdings in geringerem Ausmaß.

Andere Mikroorganismen (*Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Micrococcus luteus* und *Klebsiella* sp.) konnten nicht beeinflusst werden [118].

Weitere Wirkungen:

Wie auch schon bei α -Pinen beschrieben, wurde das ätherische Öl von *Plectranthus barbatus* auf seine spasmolytische Wirkung untersucht. Als entscheidender Bestandteil stellte sich neben α -Pinen auch Caryophyllen heraus. Am Ileum von Schweinen zeigte sich zwar nur eine schwache Verringerung des basalen Tonus durch Caryophyllen, allerdings konnte die von Acetylcholin ausgelöste Kontraktion, gemildert werden. Auf sonstige chemisch induzierte Kontraktionen hatte die Substanz kaum einen Einfluss. Auch wenn Caryophyllen damit nicht so effektiv ist wie α -Pinen oder das ätherische Öl an sich, so trägt es doch zu dessen Wirksamkeit bei [91].

Caryophyllen hemmt auch die HSP60-induzierte Zellproliferation, ein Co-Faktor der Arteriosklerose. Bei einer IC_{50} (inhibition concentration) von 110 nM ist Caryophyllen sogar noch stärker wirksam als Humulen ($IC_{50} = 122$ nM). Verantwortlich für die Wirkung dürfte damit vor allem die verwandte Struktur sein [116].

In einer weiteren Studie konnte die positive Wirkung von Caryophyllen, als wirksamer Bestandteil einer Mischung, die zur Aromatherapie verwendet wurde, nachgewiesen werden. Als Grundlage der Untersuchung dient die Tatsache, dass ein sinkender Progesteronspiegel sowohl für prämenstruelle Beschwerden, Wochenbettdepressionen nach der Geburt, als auch für menopausale Beschwerden verantwortlich ist.

Frauen mit normalen Zyklen in unterschiedlichen Zyklusphasen inhalierten 30 Minuten lang eine bestimmte Menge Caryophyllen. Anschließend wurden 8 physiologische Parameter gemessen. In der zweiten Zyklushälfte, die durch einen Abfall von Progesteron charakterisiert ist, führte diese Aromatherapie zu einem gesteigerten Glücksgefühl, verringerter depressiver Verstimmung, Ermüdung und Aggressivität. Auch der Appetitverlust konnte gemildert werden und es wurden weniger Angstzustände beobachtet.

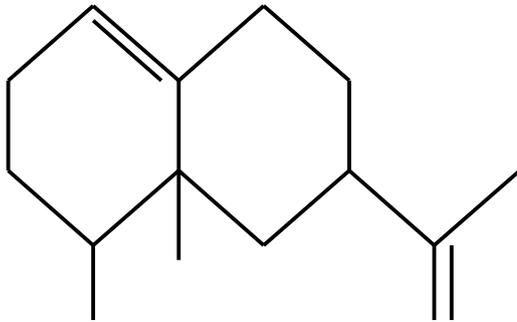
Die Wirkung von Caryophyllen wurde auch an Frauen kurz nach der Geburt untersucht. Kurz nach der Entbindung kommt es oft durch den rapiden Abfall des Progesterons zu Wochenbettdepressionen. Um diesen vorzubeugen, wurden die Probanden 1 bis 2 Tage

nach der Geburt mittels Diffuser 1 Stunde lang mit Caryophyllen behandelt. Die betroffenen Frauen beschrieben anschließend weniger Angstzustände und wiesen geringere Merkmale von Beunruhigung auf als die Kontrollgruppe. Diese Studie zeigt die positiven Effekte von Caryophyllen als Bestandteil von aromatherapeutisch angewandten Mischungen, vor allem bei Veränderungen, die mit Schwankungen des Progesteronspiegels einher gehen [119].

VALENCEN:

Synonym: C₁₅H₂₄;

Vorkommen: *Citrus species*



Wirkung:

In einem Versuch wurde unter anderem die aus Citrusfrüchten gewonnene Substanz Valencen, auf ihre Wirkung als Repellent getestet. Untersucht wurden die Anwendung im Innenraum als Aerosol, imprägnierte Blätter, Überzüge, retiniert in Flüssigkeit, Gel, Gas oder Feststoff. Die Wirksamkeit gegen Mosquitos (*Culex pipiens palens*, *Aedes albapictus*,..) zeigte sich schon bei einer Konzentration von 0.4 µg/cm³. Bei 0.7 µg/cm³ und mehr wurde ein ausgesprochen guter Effekt erzielt [120].

Eine Untersuchung an Termiten (*Coptotermes formosanus Shiraki*) zeigte zwar auch die Wirksamkeit von Valencen als Repellent, allerdings war der Effekt wesentlich schwächer als der anderer untersuchter Valencen-Derivate [121].

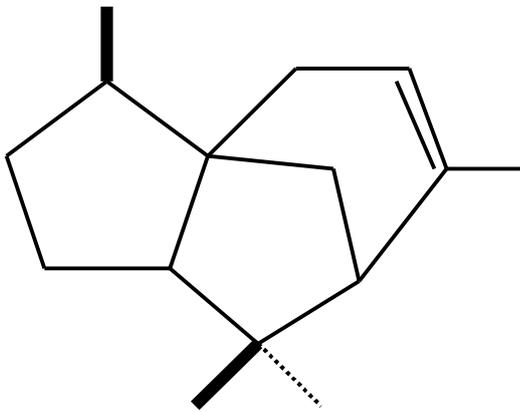
c. trizyklische Sesquiterpene

CEDREN:

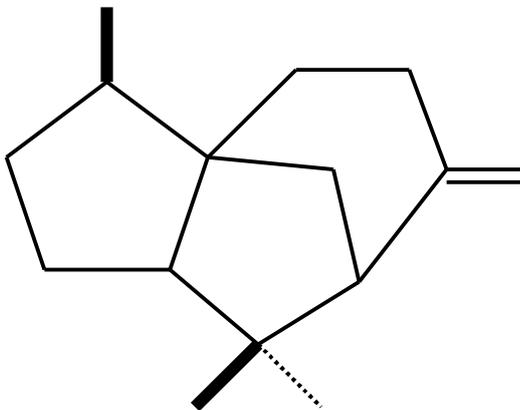
Synonym: $C_{15}H_{24}$;

Vorkommen: *Juniperus mexicana*, *Juniperus virginiana*,...

α -Cedren:



β -Cedren:



Antimikrobielle Wirkung:

Das ätherische Öl des Westlichen Wacholders (*Juniperus occidentalis*) wurde auf seine antimikrobielle Wirkung untersucht. Getestet wurde gegen anaerobe Bakterien (*Fusobacterium necrophorum* und *Clostridium perfringens*) und Pilze (*Actinomyces bovis* und *Candida albicans*), die für verbreitete Infektionen verantwortlich sind. Nachdem das ätherische Öl gegen alle getesteten Mikroben wirksam war, wurden auch die Hauptbestandteile untersucht. α - und β -Cedren konnten als die aktiven Inhaltsstoffe nachgewiesen werden [122].

Auch im ätherischen Öl der Bleistiftzeder (*Juniperus virginiana*) wurde α -Cedren als der aktive Bestandteil isoliert. Es wurde die antibakterielle Wirkung auf *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* und *Streptococcus mutans* getestet. Schon bei einer geringen Konzentration von α -Cedren kam es zu einer starken Wachstumshemmung von *Clostridium perfringens* und zu moderater Hemmung von *Escherichia coli* und *Streptococcus mutans* ohne aber das Wachstum der vier Milchsäurebakterien ungünstig zu beeinflussen [123].

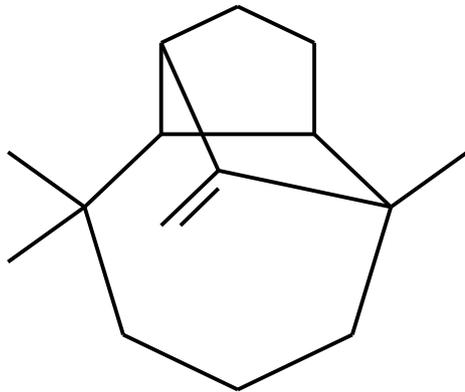
Weitere Wirkung:

Neben Nootkaton konnte auch α -Cedren als ein wirksamer Bestandteil des ätherischen Süßgrasöls (*Chrysopogon zizanoides*), das als Repellent und Gift gegen Ameisen, Schaben und Zecken wirksam ist, nachgewiesen werden [124].

LONGIFOLEN :

Synonym: C₁₅H₂₄; Junipen

Vorkommen : Terpentinole, *Juniperus communis*,
Pinus longifolia,...



Wirkung :

In einer in vitro-Studie wurde die Wirkung des ätherischen Öls von *Pinus oocarpa* (Ocote Pinie) und von dessen Hauptbestandteilen gegen *Trypanosoma cruzi* untersucht, Flagellaten, die für die Chagas-Erkrankung verantwortlich sind.

Es zeigte sich eine starke Wirksamkeit gegen die epimastigote Form der Parasiten. Die Aktivität entsprach der der Kontrollsubstanz Nifurtimox, die zur Behandlung akuter Infektionen bei der Trypanosomiose verwendet wird [125].

4. ZUSAMMENFASSUNG

Die Mono- und Sesquiterpenkohlenwasserstoffe zeichnen sich durch eine große Vielfalt an biologischen Wirkungen aus. Neben der antimikrobiellen Wirksamkeit sei vor allem auch ein Augenmerk auf die zytotoxische und chemotherapeutische Wirksamkeit zu legen. Einige Substanzen bieten hier sicherlich, nach weiterer und ausführlicher Untersuchung, die Chance in der Krebstherapie zum Einsatz zu kommen, beziehungsweise könnten sie als Anregung zur Entwicklung neuer Substanzen dienen.

Auch die penetrationsfördernde Wirkung ist am Sektor der pharmazeutischen Technologie sicher von Interesse. Die antiinflammatorischen Effekte sind unter den Mono- und Sesquiterpenkohlenwasserstoffen ebenfalls sehr verbreitet. Außerdem sind einige Substanzen auch zur Prävention von Krankheiten geeignet, da sich vielfach eine antioxidative oder immunstimulierende Wirkung nachweisen ließ.

Die Untersuchung neuer aber auch altbewährter Arzneipflanzen, vor allem die aus anderen traditionellen Medizinkulturen stammenden Pflanzen, sollten auch in Zukunft verstärkt voran getrieben werden, da die Natur sicher noch eine Menge interessanter Wirkungen und Anregungen für medizinische und pharmazeutische Forschung, Weiter- und Neuentwicklung zu bieten hat.

5. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Viana,-G-S; do-Vale, -T-G; Silve,-C-M; Matos,-F-J;
Biological- and Pharmaceutical Bulletin; 2000; **23**(11): 1314-7
- [2] do-Vale,-T-G; Furtado,-E-C; Santos,-J-G Jr.; Viana,-G-S;
Phytomedizin; 2002; **9**(8): 709-14
- [3] Souza,-M-C; Siani,-A-C; Ramos,-M-F; Menezes-de-Lima,-O-J; Henriques,-M-G;
Die Pharmazie; 2003; **58**(8): 582-6
- [4] Inoue Yoshihiro; Shiraishi, Akiko; Hada, Toshiko; Hamashima, Hajime;
Shimada, Jingoro;
Natural Medicines; 2004; **58**(1) 10-14
- [5] Lahlou, Mouhssen;
Pharmaceutical Biology; 2003; **41**(3): 207-210
- [6] Sawamura,-M; Sun,-S-H; Ozaki,-K; Ishikawa,-J; Ukeda,-H;
Journal of Agricultural and Food Chemistry; 1999; **47**(12): 4868-72
- [7] Ko, Yo Pu; Chin, Kai Fu;
Jpn. Tokkyo Koho; 1998; Application JP 97-44750 19970213; CAN 129:2212
- [8] Arimura,-G-I; Ozawa,-R; Kugimiya,-S; Takabayashi,-J; Bohlmann,-J;
Plant Physiology; 2004; **135**(4): 1976-1983
- [9] Kishimoto,-K; Matsui,-K; Ozawa,-R; Takabayashi,-J;
Phytochemistry (Elsevier); 2006; **67**(14): 1520-1529
- [10] Teissedre,-P-L; Waterhouse,-A-L
Journal of Agriculture and Food Chemistry; 200; **48**(9): 3801-5
- [11] Janmaat,-A-F; de Kogel,-W-J; Woltering,-E-J
Pest Management Science; 2002; **58**(2): 167-73
- [12] Periago,-P-M; Delgado,-P-S; Palop,-A
Journal of Food Protection; 2004; **67**(7): 1408-16
- [13] Kiskó,-G; Roller,-S;
BMC Microbiology; 2005; **5**(1): 36
- [14] Allardyce,-C-S; Dyson,-P-J; Ellis,-D-J; Salter,-P-A; Scopelliti,-R
Journal of Organometallic Chemistry; 2003; **668**(1-2): 35-42

- [15] Huxham,-L-A; Cheu,-E-L-S; Patrick,-B-O; James,-B-R
Inorganica Chimica Acta; 2003; **352**: 238-246 zitiert nach Chemical Abstracts
ISSN: 0020-1693
- [16] van-Lieshout,-E-M; Ekkel,-M-P; Bedaf,-M-M; Nijhoff,-W-A;
Peters,-W-H
Oncology-Reports; 1998; **5**(4): 959-63
- [17] van-Lieshout,-E-M; Posner,-G-H; Woodard,-B-T; Peters,-W-H Biochimica et
Biophysica Acta; 1998; **1379**(3): 325-36;
- [18] Giri,-R-K; Rarija,-T; Das,-B-R
Oncology-Reports; 1999; **6**(5): 1123-7
- [19] Yano,-H; Tatsuta,-M; Iishi,-H; Baba,-M; Sakai,-N; Uedo,-N
International Journal of Cancer; 1999; **82**(5): 665-8
- [20] Uedo,-N; Tatsuta,-M; Ishi,-H; Baba,-M; Sakai,-N; Yano,-H;
Otani,-T
Cancer Letters; 1999; **137**(2): 131-6
- [21] Crowell,-P-L;
Journal of Nutrition; 1999; **129**(3): 775S-778S
- [22] Parija,-T; Das,-B-R
Molecular Biological Reports; 2003; **30**(1): 41-6
- [23] Hakim,-I-A; Harris,-R-B; Ritenbaugh,-C
Nutrition and Cancer; 2000; **37**(2): 161-8
- [24] Chen,-X; Yano,-Y; Hasuma,-T; Yoshimata,-T; Yinna,-W; Otani,-S
Chinese Medical Sciences Journal; 1999; **14**(3): 138-44
- [25] Kaji,-I; Tatsuta,-M; Ishi,-H; Baba,-M; Inoue,-A; Kasugai,-H;
International Journal of Cancer; 2001; **93**(3): 441-4
- [26] Bodaba,-H-B; Paniker,-K-N; Kailaje,-V-V; Rao,-K-V
Indian Journal of Experimental Biology; 2002; **40**(3): 245-51
- [27] Raphael,-T-J; Kuttan,-G;
Journal of Experimental and Clinical Cancer Research – CR;
2003; **22**(3): 419-24
- [28] Lu,-X-G; Feng,-B-A; Zhan,-L-B; Yu,-Z-H
Chinese Journal of Oncology; 2003; **25**(4): 325-7; zitiert nach Medline
ISSN: 0253-3766

- [29] Lu,-X-G; Zhan,-L-B; Feng,-B-A; Qu,-M-Y; Yu,-L-H; Xie,-J-H
World Journal of Gastroenterology; 2004; **10**(14): 2140-4
- [30] Vigushin,-D-M; Poon,-G-K; Boddy,-A; English,-J; Halbert,-G-W; Pagonis,-C;
Jarman,-M; Coombes,-R-C
Cancer Chemotherapy and Pharmacology; 1998; **42**(2): 111-7
- [31] Del Torro Arreola,-S; Flores Torallas,-E; Torres Lozano,-C;
Del Torro Arreola,-A; Tostado Pelayo,-K; Guadalupe Ramirez Duenas,-M;
Daneri Navarro,-A
International Immunopharmacology; 2005; **5**(5): 829-38
- [32] Raphael,-T-J; Kuttan,-G;
Immunopharmacology – Immunotoxicology; 2003; **25**(2): 285-94
- [33] Hamado,-M; uezu,-A; Matsushita,-J; Yamamoto,-S; Kishino,-Y;
Journal of Nutritional Science and Vitaminology; 2002; **48**(2): 155-60
- [34] Souza,-M-C; Siani,-A-C; Ramos,-M-F; Menezes de Lima,-O-S; Henriques,-M-G
Pharmazie; 2003; **58**(8): 582-6
- [35] Larsen,-S-T; Hougaard,-K-S; Hammer,-M; Alarie,-Y; Wolkoff,-B; Clausen,-P-
A; Wilkens,-C-K; Nielsen,-G-D
Human and Experimental Toxicology; 2000; **19**(8): 457-66
- [36] Rohr,-A-C; Wilkins,-C-K; Clausen,-P-A; Hammer,-M; Nielsen,-G-D; Wolkoff,-
P; Spengler,-J-D
Inhalation Toxicology; 2002; **14**(7): 663-84
- [37] Keinan,-E; Alt,-A; Amir,-G; Bentur,-L; Bibi,-H; Shoseyou,-D
Bioorganic and Medicinal Chemistry; 2005; **13**(2): 557-62
- [38] Heuberger,-E; Hongratanaworakit,-T; Bohm,-C; Weber,-R;
Buchbauer,-G
Chemical Senses; 2001; **26**(3): 281-92
- [39] Tanida,-M; Nijima,-A; Shen,-J; Nakamura,-T; Nagai,-K;
Brain Research; 2005; **1058**(1-2): 44-55
- [40] Kawai,-F
Neuroscience Research; 1999; **35**(4): 253-63
- [41] Yamada,-H; Nakatani,-K
Chemical Senses; 2001; **26**(1): 25-34
- [42] Lee,-J; Lee,-Y; Kim,-J; Yoon,-M; Lhoi,-Y-W
Archives of Pharmaceutical Research; 2005; **28**(9): 1097-102

- [43] Krishnaiah,-Y-S; Satyanarayana,-V; Bhaskar,-P
Pharmazie; 2002; **57**(12): 842-7
- [44] Mutalik,-S; Udupa,-N
Pharmazie; 2002; **57**(12): 838-41
- [45] Al Saidani,-S-M; Krishnaiah,-Y-S; Chandrasekhar,-D-V; Lalla,-J-K; Rama,-B;
Jayaram,-B; Bhaskar,-P
Skin Pharmacology and Physiology; 2004; **17**(6): 310-20
- [46] Femenia Font,-A; Balaque Fernandez,-C; Merino,-V; Rodilla,-V; Lopez
Castellano,-A
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmacy;
2005; **61**(1-2): 50-5
- [47] Rastogi,-S-K; Singh,-J
Pharmaceutical Development and Technology; 2005; **10**(1): 97-104
- [48] Kanikkannan,-N; Andega,-S; Burtoni,-S; Babu,-R-S; Singh,-M
Drug – Development and Industrial Pharmacy; 2004; **30**(2): 205-12
- [49] Krishnaiah,-Y-S; Chandrasekhar,-D-V; Rama,-B; Layarama,-B;
Satyanarayana,-V; Al Saidani,-S-M
Skin Pharmacology and Physiology; 2005; **18**(6): 263-72
- [50] Krishnaiah,-Y-S; Satyanarayana,-V; Bhaskari,-P
International Journal of Pharmaceutics; 2002; **247**(1-2): 91-102
- [51] Maura,-M; Goossens,-A; Bordalo,-O; Garcia – Bravo,-B; Magnusson,-K;
Wrangsjö,-K; Karlberg,-A-T
Journal of the American Academy of Dermatology;
2002; **47**(5): 709-14
- [52] Tampieri,-M-P; Galuppi,-R; Macchioni,-F; Carelle,-M-S; Falcioni,-L; Cioni,-P-
L; Morelli,-I
Mycopathologia; 2005; **159**(3): 339-45
- [53] Sawamura,-M; Wu,-Y; Fujiwara,-C; Urushibata,-M;
Journal of Agricultural and Food Chemistry; 2005; **53**(10): 4281-7
- [54] Grassmann,-J; Schneider,-D; Weiser,-D; Elstner,-E-F;
Arzneimittelforschung; 2001; **51**(10): 799-805
- [55] Takahashi,-Y; Inaba,-N; Kuwahara,-S; Kuki,-W;
Bioscience, Biotechnology and Biochemistry; 2003; **67**(1): 195-7

- [56] Milde,-J; Elstner,-E-F; Grassmann,-J;
Phytomedicine; 2004; **11**(2-3): 105-13
- [57] Takahashi,-Y; Inaba,-N; Kuwahara,-S; Kuki,-W;
Bioscience, Biotechnology and Biochemistry; 2003;
67(11): 2448-50
- [58] Kim,-H-J; Chen,-F; Wu,-C; Wang,-X; Chung,-H-Y; Jin,-Z;
Journal of Agricultural and Food Chemistry; 2004; **52**(10): 2849-54
- [59] Lim,-S-S; Shin,-K-H; Ban,-H-S; Kim,-Y-P; Jung,-S-H; Kim,-Y-J;
Ohuchi,-K;
Planta – Medica; 2002; **68**(5): 459-62
- [60] Parveen,-M; Hasan,-M-K; Takahashi,-J; Murata,-Y; Kitagawa,-E;
Kodama,-O; Iwahashi,-H;
Journal of Antimicrobial Chemotherapy; 2004; **54**(1): 46-55
- [61] Aydin,-S; Basaran,-A-A; Basaran,-N;
Mutation Research; 2005; **581**(1-2): 43-53
- [62] Park,-B-S; Choi,-W-S; Kim,-J-H; Kim,-K-H; Lee,-S-E
Journal of the American Mosquito Control Association; 2005;
21(1): 80-3
- [63] Choi,-W-S; Park,-B-S; Ku,-S-K; Lee,-S-E;
Journal of the American Mosquito Control Association; 2002;
18(4): 348-51
- [64] Choi,-H-S; Song,-H-S; Ukeda,-H; Sawamura,-M;
Journal of Agricultural and Food Chemistry; 2000; **48**(9): 4156-4161
- [65] Grassmann,-J; Hippeli,-S; Vollmann,-R; Elstner,-E-F;
Journal of Agricultural and Food Chemistry; 2003; **51**(26): 7576-82
- [66] Grassmann,-J; Hippeli,-S; Spitzenberger,-R; Elstner,-E-F;
Phytomedicine; 2005; **12**(6-7): 416-423
- [67] Ruberto,-G; Baratta,-M-T.;
Food Chemistry; 2000; **69**(2): 167-174
- [68] Kim,-H-J; Chen,-F; Wu,-C; Wang,-X; Chung,-H-Y; Jin,-Z;
Journal of Agricultural and Food Chemistry; 2004; **52**(10): 2849-54
- [69] Dorman,-H-J-D; Figueiredo,-A-C; Barroso,-J-G; Deans,-S-G;
Flavour and Fragrance Journal; 2000; **15**(1): 12-16

- [70] Radonic,-A; Milos,-M;
Free Radical Search; 2003; **37**(6): 673-679
- [71] Sawamura,-M; Sun,-S-H; Ozaki,-K; Ishikawa,-J; Ukeda,-H;
Journal of Agricultural and Food Chemistry; 1999; **47**(12): 4868-72
- [72] Park,-I-K; Lee,-S-G; Choi,-D-H; Park,-J-D; Ahn,-Y-J;
Journal of Stored Products Research; 2003; **39**(4): 375-384
- [73] Yoshida,-N; Koizumi,-M; Adachi,-I; Kawakami,-J;
Food and Chemical Toxicology; 2006; **44**(12): 2033-9
- [74] Hwang,-J-Y; Kim,-J-H; Yun,-K-W
Journal of Chemical Ecology; 2004; **30**(6): 1153-63
- [75] Schmidt,-E; Jirovetz,-L; Buchbauer,-G; Denkova,-Z; Stoyanova,-A; Murgov,-I;
Geissler,-M;
Journal of Essential Oil-Bearing Plants; 2005; **8**(1): 99-106
- [76] Packiyasothy,-E-V; Lyle,-S;
Food Australia; 2002; **54**(9): 384-387
- [77] Cosentino,-S; Barra,-A; Pisano,-B; Cabizza,-M; Pirisi,-F-M; Palmas,-F;
Journal of Food Protection; 2003; **66**(7): 1288-91
- [78] Cavaleiro,-C; Pinto,-E; Goncalves,-M-J; Salgueiro,-L;
Journal of Applied Microbiology; 2006; **100**(6): 1333-8
- [79] Kasanen,-J-P; Pasanen,-P; Liesivuori,-J; Kosma,-V-M; Alarie,-Y;
Journal of Toxicology and Environmental Health; 1999; **57**(2): 89-114
- [80] Lastbom,-L; Boman,-A; Camner,-P; Ryrfeldt,-A;
Toxicology; 2000; **147**(3): 109-14
- [81] Lastbom,-L; Boman,-A; Johnsson,-S; Camner,-P; Ryrfeldt,-A;
Toxicology Letters; 2003; **145**(2): 189-96
- [82] Cometto-Muniz,-J-E; Cain,-W-S; Abraham,-M-H; Kumarsingh,-R;
Annals of the New York Academy of Sciences; 1998; 885: 648-51
- [83] Miyazawa,-M; Yamafuji,-C;
Journal of Agricultural and Food Chemistry; 2005; **53**(5): 1765-8
- [84] Gaunt,-L-F; Higgins,-S-C; Hughes,-J-F
Journal of Applied Microbiology; 2005; **99**(6): 1324-9
- [85] Shin,-S
Archives of Pharmacal Research; 2005 Jul; **28**(7): 765-9
- [86] Xia,-Z; Mao,-X; Luo,-Y

- Bulletin of Hunan Medicinal University ; 1999 ; **24**(6) : 507-9
- [87] Perry,-N-S; Houghton,-P-J; Theobald,-A-E; Jenner,-P; Perry,-E-K
Journal of Pharmacy and Pharmacology; 2000; **52**(7): 895-902
- [88] Miyazawa,-M; Yamafuji,-C
Journal of Agricultural and Food Chemistry; 2005; **53**(5): 1765-8
- [89] Perry,-N-S; Houghton,-P-J; Sampson,-J; Theobald,-A-E; Hart,-S;
Lis Balchin,-M; Houht,-J-R; Evans,-P; Jenner,-P; Milligan,-S; Perry,-E-K
Journal of Pharmacy and Pharmacology; 2001; **53**(10): 1347-56
- [90] Sadraei,-H; Asghari,-G-R; Hajhashemi,-V; Kolagar,-A; Ebrahimi,-M
Phytomedicine; 2001; **8**(5): 370-6
- [91] Camara,-C-C; Nascimento,-N-R; Macedo - Filho-C-L; Almeida,-F-B;
Fonteles,-M-C
Planta Medica ; 2003; **69**(12): 1080-5
- [92] Akutsu,-H; Kikusui,-T; Takeuchi,-Y; Sano,-K; Hatanaka,-A; Mori,-Y
Physiology and Behavior; 2002; **75**(3): 355-60
- [93] Akutsu,-H; Kikusui,-T; Takeuchi,-Y; Mori,-Y
Journal of Veterinary Medical Science; 2003; **65**(9): 1023-5
- [94] Aoshima,-H; Hamamoto,-K
Bioscience, Biotechnology and Biochemistry; 1999; **63**(4): 743-8
- [95] Santos,-F-A; Rao,-V-S-N; Silveira,-E-R
Phytotherapy Research; 1998; **12**(1): 24-27
- [96] Yang,-Y-C; Choi,-H-Y; Choi,-W-S; Clark,-J-M; Ahn,-Y-J
Journal of Agricultural and Food Chemistry ; 2004; **52**(9) : 2507-11
- [97] Nielsen,-G-D; Larsen,-S-T; Hougaard,-K-S; Hammer,-M; Wolkoff,-P; Clausen,-
P-A; Wilkins,-C-K; Alarie,-Y
Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology; 2005; **96**(6): 420-8
- [98] Zhou,-J-Y; Tang,-F-D; Mao,-G-G; Bian,-R-L
Acta Pharmacologica Sinica; 2004; **25**(4): 480-4; zitiert nach Medline ISSN:
1671-4083
- [99] Bergonzelli,-G-E; Donnicola,-D; Porta,-N; Cortesy Theulaz,-I-E
Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2003; **47**(10): 3240-6
- [100] Kanamaru, Akiko; Saeki, Yuko; Tada, Akihiro;
Application: JP2002-114438 20020417; CAN **139**:341440

- [101] Wu,-W; Liu,-K; Tang,-X
Chinese Journal of Oncology; 1999; **21**(6): 405-8; zitiert nach Medline ISSN:
0253-3766
- [102] Yuan,-J; Gu,-Z-L; Chou,-W-H; Kwok,-C-Y
Acta Pharmacologica Sinica; 1999; **20**(2): 103-6; zitiert nach Medline ISSN:
0253-9756
- [103] Zou,-L; Liu,-W; Yu,-L
Chinese Journal of Oncology; 2001; **23**(3): 196-8; zitiert nach Medline ISSN:
0253-3766
- [104] Wang,-Y; Fang,-M-Y; Jiang,-F; Peng,-H-J
Journal of Experimental; 2004; **12**(3): 315-20; zitiert nach Medline ISSN: 1009-
2137
- [105] Hu,-J; Jin,-W; Yang,-P-M
Chinese Journal of Oncology; 2004; **26**(5): 268-70; zitiert nach Medline ISSN:
0253-3766
- [106] Li,-X; Wang,-G; Zhao,-J; Ding,-H; Cunningham,-C; Chen,-F; Flynn,-D-C;
Reed,-E; Li,-Q-Q
Cellular and Molecular Life Sciences – CMLS; 2005; **62**(7-8): 894-904
- [107] Zhou,-H-Y; Shen,-J-K; Hou,-J-S; Qui,-Y-M; Lou,-Q-Z
Chinese Journal of Cancer; 2003; **22**(9): 959-63; zitiert nach Medline ISSN:
1000-467X
- [108] Xu,-Y-H; Dong,-B; Lou,-Q-Z; Zhou,-H-Y; Jia,-Y-C; Yang,-Y-F;
Wang,-Y-Z
Zhonghua yi xue za zhi; 2005; **85**(24): 1700-3; zitiert nach Medline ISSN: 0376-
2491
- [109] Wang,-G; Li,-X; Huang,-F; Zhao,-J; Ding,-H; Cunningham,-C;
Coad,-J-E; Flynn,-D-C; Reed,-E; Li,-Q-Q
Cellular and Molecular Life Sciences – CMLS; 2005; **62**(7-8): 881-93
- [110] Tao,-L; Zhou,-L
Journal of Clinical Otorhinolaryngology; 2004; **18**(6): 367-9, 375
- [111] Tao,-L; Zhou,-L; Zheng-L-Y; Yao,-M
Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery;
2005; **40**(11): 840-5; zitiert nach Medline; ISSN: 1673-0860
- [112] Wang,-K; Li,-Z; Chen,-Y; Su,-C

- Biopharmaceutics and Drug Disposition; 2005; **26**(7): 301-7
- [113] Tan,-P; Zhong,-W; Cai,-W
Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine;
2000; **20**(9): 645-8; zitiert nach Medline ISSN: 1003-5370
- [114] Legault,-J; Dahl,-W; Debiton,-E; Pichette,-A; Madelmont,-J-C
Planta medica; 2003; **69**(5): 402-7
- [115] Satsu,-H; Matsuda,-T; Toshimitsu,-T; Mori,-A; Mae,-T; Tsukagawa,-M;
Kitahara,-M; Shimizu,-M
Biofactors – Oxford; 2004; **21**(1-4): 137-9
- [116] Fukuoka,-K; Sawabe,-A; Sugimoto,-T; Koga,-M; Okuda,-H;
Kitayama,-T; Shirai,-M; Komai,-K; Komemushi,-S; Matsuda,-K
Journal of Agricultural and Food Chemistry; 2004; **52**(20): 6326-9
- [117] Ghelardini,-C; Galeotti,-N; Di Cesare Mannelli,-L; Mazzanti,-G;
Bartolini,-A
Farmaco Societa Chimica Italiana; 2001; **56**(5-7): 387-9 zitiert nach Medline
ISSN: 0014-827X
- [118] Juliani,-H-R Jr; Biurrun,-F; Koroch,-A-R; Oliva,-M-M; Demo,-M-S;
Trippi,-V-S; Zygadlo,-J-A
Planta Medica; 2002; **68**(8): 762-4
- [119] Shinohara Kazuyuki; Morofushi Masayo; Nishitani Shota; Makinouchi,
Toshiharu;
PCT Int. Appl. (2004); Application WO 2004-JP5608 20040420; CAN
141:365547
- [120] Takagi, Masahiro; Ogino, Kazumasa;
PCT Int. Appl. (1999); Application: WO 98-JP5141 19981116; CAN
130:348555
- [121] Zhu,-B-C-R.; Henderson,-G; Sauer,-A-M.; Yu,-Y; Crowe,-W;
Liane,-R-A.;
Journal of Chemical Ecology; 2003; **29**(12): 2695-2701
- [122] Johnston,-W-H; Karchesy,-J-J; Constantine,-G-H; Craig,-A-M;
Phytotherapy Research; 2001; **15**(7): 586-8
- [123] Kim,-M-K; Kim,-Y-M; Lee,-H-S;
Food Science and Biotechnology 2005; **14**(1): 164-167
- [124] Henderson,-G; Heumann,-D-O; Laine,-R-A;Maistrello,-L; Zhu,-B-C-R; Chen,-F;

US Patent Application 2003073748; Application: US 2001-932555 20010817

[125] Rubio,-J; Calderon,-J-S; Flores,-A; Castroa,-C; Cespedes,-C-L

Zeitschrift für Naturforschung; 2005; **60**(9-10): 711-6

6. LEBENSLAUF

Name: Barbara Cerny, geb. Kucera
Wohnort: Wien
Geburtsdatum: 22. Jänner 1980
Familienstand: verheiratet seit 2005

Schulbildung

Volkschule: 1986 bis 1990, 1200 Wien
Realgymnasium: 1990 bis 1998, 1090 Wien

Berufsbildung

Studium der Pharmazie: seit 1998, Wien