



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Der Einfluss von ätherischem Muskatellersalbeiöl auf
physiologische und psychologische Parameter nach
inhalativer Applikation“

verfasst von / submitted by

Adrijana Zrnica

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2018

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

A 449

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

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Walter Jäger

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle großartigen Menschen danken, die mich maßgeblich bei der Entstehung dieser Arbeit und während meiner Studienzeit begleitet haben:

Frau Ass.-Prof. Mag. Dr. Iris Stappen, die mir jederzeit bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit außerordentlich erfahrene und wertvolle Unterstützung gewährte. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihr intensiv und einfühlsam begleitet.

Herrn Univ.-Prof. Mag. Dr. Walter Jäger für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Themas, wissenschaftliche Betreuung und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Meinem Bruder Aleksandar, der immer zu mir hält und für seine brüderliche Zärtlichkeit und tiefste Freundschaft, die mir unbeschreiblich viel bedeutet.

Meinem Freund für seine unerschütterliche Liebe. Danke, dass du mich jeden Tag erinnerst meinen Stärken zu vertrauen und mir soviel Zuversicht und Kraft schenkst. Volim te.

Meiner Serena für ihre Wärme, ihr ansteckendes Lachen und liebevolle Ermutigung und allen meinen Freunden danke ich für die Ausdauer, Geduld und Ruhe, womit sie mir stets zur Seite standen und mich immer wieder aufgemuntert haben.

Sanela für sehr intensive, klärende und aufschlussreiche Gespräche, sowie für eine wunderbare Freundschaft.

Meinen Kolleginnen für die tolle Zusammenarbeit, den Versuchspersonen für den reibungslosen Ablauf des praktischen Teils meiner Diplomarbeit und der Firma Kurt Kitzing (Wallerstein, Deutschland) für das Muskatellersalbeiöl sowie die Analyse der Spektren.

Ich widme diese Diplomarbeit meiner Mutter Jadranka und meinem Vater Manojla, die an mich immer geglaubt haben. Ich möchte meinen Eltern auf diesem Wege meine tiefste Dankbarkeit dafür aussprechen, dass sie in allen Lebenslagen zu mir gehalten haben und mich bedingungslos lieben, so wie ich bin. Sie haben mich gelehrt, immer meine Träume zu verfolgen, mir selbst treu zu bleiben und das Leben, Menschen und mich selbst unendlich zu lieben. Hvala vam za ljubav!

Für diese Lebensweisheiten werde ich euch immer dankbar sein...

*"If you can force your heart and nerve and sinew
To serve your turn long after they are gone,
And so hold on when there is nothing in you
Except the Will which says to them: 'Hold on!'"*

Rudyard Kipling

"Though free to think and act, we are held together, like the stars in the firmament, with ties inseparable. These ties cannot be seen, but we can feel them."

Nikola Tesla

Inhaltsverzeichnis

1. ALLGEMEINER TEIL	1
1.1. Aromatherapie	1
1.1.1. Inhalation ätherischer Öle.....	2
1.2. Geruchswahrnehmung.....	3
1.2.1. Olfaktorische Wahrnehmung	4
1.2.2. Nasal-Trigeminale Wahrnehmung	5
1.2.3. Pheromone	6
1.2.3.1. <i>Humane Pheromone</i>	8
1.2.4. VNO - Jacobsons Organ	12
1.3. Ätherische Öle	14
1.3.1. Chemie ätherischer Öle	15
1.3.1.1. <i>Terpene</i>	16
1.3.1.2. <i>Phenylpropanoide</i>	17
1.3.2. Biologische Wirkung von ätherischen Ölen.....	17
1.3.2.1. <i>Antimikrobielle Wirkung</i>	18
1.3.2.2. <i>Antimykotische Wirkung</i>	19
1.3.2.3. <i>Antiangiogenes und antitumorales Potenzial von ätherischen Ölen</i>	19
1.3.2.4. <i>Antioxidative Wirkung</i>	20
1.3.2.5. <i>Entzündungshemmende Wirkung</i>	21
1.3.2.6. <i>Insektizide Wirkung</i>	22
1.3.2.7. <i>Spasmodische Wirkung</i>	22
1.3.2.8. <i>Hormonelle Wirkung</i>	22
1.3.2.9. <i>Anxiolytische Wirkung</i>	23
1.4. Muskatellersalbeiöl	25
2. EXPERIMENTELLER TEIL	31
2.1. Einleitung.....	31
2.2. Teilnehmer	31
2.3. Räumlichkeit.....	32
2.4. Studienmaterial	33
2.4.1. Blutdruckmessgerät.....	33
2.4.2. Duftlampe.....	34
2.4.3. Ätherisches Öl.....	34
2.4.4. Befindlichkeitsfragebogen.....	36

2.4.5. Duftbewertung (Hedonik, Bekanntheit, Intensität und subjektive Wirkung)	37
2.5. Versuchsablauf	37
2.6. Datenerhebung	39
2.6.1. Vitalparameter (Blutdruck und Herzschlagfrequenz)	39
2.6.2. Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)	39
2.6.3. Duftbewertung	40
2.7. Datenauswertung	40
3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION	42
3.1. Physiologische Parameter	42
3.1.1. Gesamtkollektiv	42
3.1.2. Geschlechtsspezifisch	44
3.2. Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen	45
3.2.1. Gesamtkollektiv	45
3.2.2. Geschlechtsspezifisch	46
3.3. Duftbewertung	47
3.3.1. Gesamtkollektiv	47
3.3.2. Geschlechtsspezifisch	48
4. ZUSAMMENFASSUNG	49
5. ABSTRACT	50
6. VERZEICHNISSE	51
6.1. Literaturverzeichnis	51
6.2. Abbildungsverzeichnis	62
6.3. Tabellenverzeichnis	63
7. ANHANG	64
7.1. Probandeninformation und Einwilligungserklärung	64
7.2. Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen	68
7.3. Fragebogen zur Duftbewertung	70
7.4. Log sheet	71

1. ALLGEMEINER TEIL

1.1. Aromatherapie

Die Aromatherapie erhielt ihren Namen aus den griechischen Worten „Aroma“, das Wohlgeruch, und „Therapie“, das Behandlung bedeutet. Einer der neuesten Definitionen beschreibt die Aromatherapie als die Verwendung ätherischer Öle, um den Körper, Geist und Seele auf eine positive Art zu beeinflussen¹.

Bei der Aromatherapie, als ein Teilgebiet der Phytotherapie, wird die Krankheit als Erscheinung der ganzen körperlich-seelischen Gesamtheit des Menschen angesehen. Daher sollte die Behandlung nicht nur auf die Erkrankung selbst ausgerichtet sein, sondern Geist, Körper und Seele müssen mitbehandelt werden, um eine Heilung erzielen zu können. Durch diese Vorgehensweisen unterscheidet sich die Aromatherapie wesentlich von der Schulmedizin. Die Anwendung von ätherischen Ölen erfolgt als therapeutische Maßnahme einerseits äußerlich über die Haut oder Schleimhaut und andererseits innerlich als orale, vaginale oder rektale Verabreichung².

Die Aromatherapie, bei der ätherische Öle aus Pflanzen für eine Vielzahl von Anwendungen wie Stimmungsaufhellung, Schmerzlinderung und verbesserte kognitive Funktionen verwendet werden, wird vor allem zunehmend in der komplementären Medizin, sowie in der Grundversorgung eingesetzt³.

In Österreich ist die Aromatherapie ausschließlich den Medizinern vorbehalten, während in Deutschland und der Schweiz auch dafür ausgebildete Heilpraktiker und Hebammen als Aromatherapeuten tätig sein können⁴.

Vor 6000 Jahren wurde Aromatherapie als ergänzende und alternative Therapie in Ägypten, China und Indien angewendet⁵. Die ersten schriftlichen Quellen über die Gewinnung ätherischer Öle durch Wasserdampfdestillation entstanden vor 2000 Jahren im alten Persien und dieses Kenntnis verbreitete sich im Mittelalter in ganz Europa. Erstmals im 15. Jahrhundert wurde die Bedeutung, der Einfluss und einzelne Bestandteile ätherischer Öle von Paracelsus dokumentiert. Während des 18. Jahrhunderts verwendete man die Öle als Grundstoff für Parfüms. Damals entwickelte sich die Parfümherstellung wodurch die Aromatherapie zusehends an Bedeutung verlor. Die Wiederkehr der Aromatherapie erfolgte

Mitte des 20. Jahrhunderts durch die Forschung des französischen Chemiker René-Maurice Gattefossè, des Arztes Jean Valnet und der Krankenschwester Marguerite Maury⁴.

Seit 1910 führte der Chemiker René-Maurice Gattefossè die Forschungen mit ätherischen Ölen durch, wobei vor allem die antiseptischen Eigenschaften und die Hautdurchlässigkeit ätherischer Öle in seinem Buch „Aromatherapie“ beschrieben wurden⁶.

Die Anwendung der Aromatherapie in der Medizin hatte innerhalb weniger Jahre einen großen Sprung gemacht⁷. Eine Literaturstudie zeigt, dass diese Therapie im späten 20. Jahrhundert viel Aufmerksamkeit bekommen hat und im 21. Jahrhundert sehr beliebt ist. Heutzutage ist die Aromatherapie ein weitverbreitetes Therapieverfahren. Im Vordergrund stehen Linderungen und Verhinderungen von diversen Krankheiten, Befindlichkeitsstörungen sowie Beschwerden⁸.

1.1.1. Inhalation ätherischer Öle

Eine der in der Aromatherapie verwendeten Methoden ist die Freisetzung von Geruch in eine bestimmte Umgebung. Der Wirkungsmechanismus der Atemwegsbehandlung der Aromatherapie beginnt mit der Absorption von flüchtigen Geruchsmolekülen durch die Nasenschleimhaut. Geruchsmoleküle werden in chemische Signale umgewandelt, die in den Riechkolben und dann in andere Teile des limbischen Systems des Gehirns und der Großhirnrinde und des Riechsinneszentrums des Gehirns gelangen. Diese Signale veranlassen das Gehirn, Neuro-Botenstoffe wie Serotonin, Endorphin, Noradrenalin freizusetzen, wobei die physiologische und psychologische Auswirkungen auf Zielgewebe erzeugt wird⁹.

Die äußerliche Anwendung und Inhalation ätherischer Öle zur Behandlung des mentalen und körperlichen Gleichgewichts sind die Grundlagen der Aromatherapie. Der Wirkungsort dieser Öle sind die Geruchsnerve, die die Signale von der Nase zum Gehirn leiten. Durch nachgewiesene antibakterielle, antibiotische und antivirale Eigenschaften sind ätherische Öle bei vielen Krankheiten wie Alzheimer, Herz-Kreislauf-, Krebs- und Geburtsschmerzen, sowie in der Schwangerschaft empfohlen.

Die Inhalation von ätherischen Ölen hat zu einer ölfaktorischen Aromatherapie geführt, bei der das einfache Einatmen zu einer verbesserten emotionalen Gesundheit, Ruhe, Stressreduktion, Entspannung oder Wohlbefinden des Menschen führt.

Die Aromatherapie kann eine medizinische Therapie allerdings nicht ersetzen, sondern nur sinnvoll ergänzen¹⁰.

Durch zahlreiche Studien, die durchgeführt wurden, um die Auswirkungen dieser Therapie auf das menschliche Gehirn und seine Emotionen zu untersuchen, wurde ihre wichtige Rolle in der Stimmung, Wachheit und psychischen Belastung bei gesunden Probanden festgestellt. Einige Forscher haben versucht, die Auswirkungen auf die Arbeitsfähigkeit, Reaktionszeit und einige spontane Aktionen im Gehirn durch Elektroenzephalographien und funktionelle bildgebende Methoden zu erforschen⁷. Es gibt heute einen verstärkten Trend, diese Therapie bei der Behandlung von Krebserkrankungen und Schlafstörungen zu verwenden¹¹.

1.2. Geruchswahrnehmung

Der Geruchssinn ist wichtig als Erregungs- und Warnsystem, das uns aufmerksam auf wichtige Umweltereignisse und Änderungen macht. Eine große Vielfalt von pflanzlichen Naturprodukten und anderen chemischen Stoffen ruft sensorische Reaktionen hervor. Die Wahrnehmung von chemischen Reizen durch ein sensorisches System wird als Chemorezeption bzw. Chemosensation bezeichnet.

Die Chemosensorik umfasst das olfaktorische System (Geruchssinn) und das gustatorische System (Geschmacksinn) ebenso wie der allgemeine chemische Sinn, das sogenannte nasal-trigeminale Sinnessystem. Diese Systeme unterscheiden sich in physiologischen und anatomischen Aspekten, aber ein gemeinsames Merkmal für alle ist das Erkennen von chemischen Signalen aus der Umwelt. Während das olfaktorische System der wichtigste Empfänger für flüchtige Substanzen ist, unterstützt und verstärkt der allgemeine chemische Sinn zusätzlich das gesamte Geschmacks- und Geruchsempfinden.

Im Laufe der Evolution haben sich unterschiedliche Funktionen des olfaktorischen und trigeminalen Systems entwickelt. Das olfaktorische System beeinflusst das Ernährungsverhalten, erhöht das Bewusstsein für Umweltgefahren und soziale Kommunikation. Darüber hinaus scheint die olfaktorische Wahrnehmung eine Schlüsselrolle bei der Partnerwahl zu spielen und Emotionen bei anderen Menschen zu entdecken. Im Gegensatz dazu wird angenommen, dass das intranasale Trigeminalsystem als reflektorischer Abwehrmechanismus auf irritative Umweltreize wirkt. Die dadurch

entstandenen Schutzreflexe lösen die steigernde Speichel-, Tränen-, Nasenschleimsekretion und sogar Atemdepression bis zum Atemstillstand aus¹².

1.2.1. Olfaktorische Wahrnehmung

Der Geruchssinn ist entwicklungsgeschichtlich einer der ältesten Sinne, der den Wirbeltieren und anderen Organismen mit einem olfaktorischen System ermöglicht, mit dem Umgebung zu kommunizieren. Viele Studien haben gezeigt, dass selbst eine kleine Menge von eingeatmeten Duftstoffen einen indirekten physikalischen Effekt verursacht, indem sie das olfaktorische Gedächtnis aktiviert. Darüber hinaus sind der Duft und der Geruchssinn sehr wichtig für das menschliche Verhalten¹³.

Das olfaktorische System enthält ein Sinnesorgan (Riechepithel) und spezifische Riechhirnregionen (Riechkolben und Riechhirn). Die Riechschleimhaut, die sich im oberen und hinteren Teil der Nasenhöhle befindet, dient insbesondere zum Nachweis von Duftmolekülen (Abb. 1)¹⁴.

Im olfaktorischen System heften sich die kleinen, flüchtigen Duftmoleküle an die Zilien der olfaktorischen Rezeptoren im Epithel der Nasenhöhle, aktivieren die G-Protein gekoppelten Rezeptoren, wodurch die erzeugten elektrischen Signale von Riechsinneszellen über den Riechnerv (*Nervus olfactorius*) bis zum Riechkolben (*Bulbus olfactorius*) auf das Großhirn (*Telencephalon*) übertragen werden¹⁵.

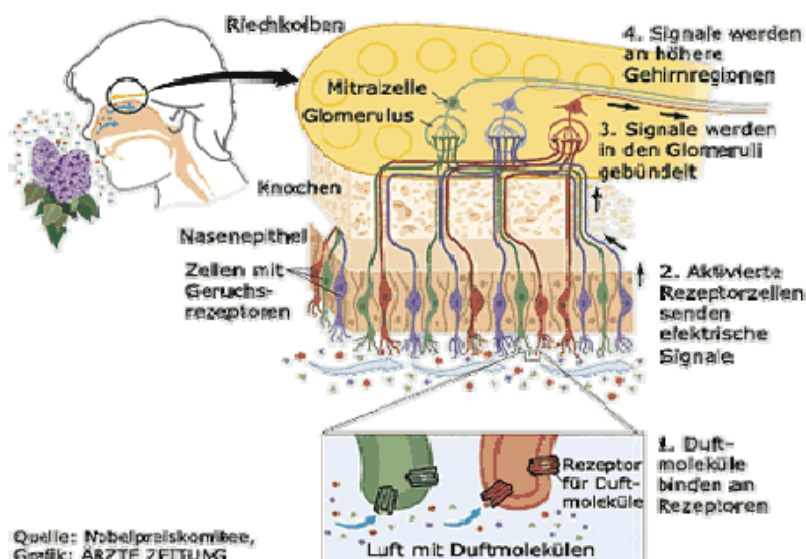


Abbildung 1: Olfaktorisches Wahrnehmen (<https://www.aerztezeitung.de>, abgerufen am 12.02.2018)

Informationen werden von dem Riechkolben durch den lateralen Geruchstrakt zum primären olfaktorischen Kortex geleitet. Von dort gelangen sie zum Thalamus (mediodorsaler Kern) und weiter zum orbitofrontalen Kortex, wo bewusste Geruchswahrnehmung stattfindet. Dieses System ist an der Verarbeitung unserer Emotionen, Überlebensinstinkte und Gedächtnisbildung beteiligt. Der olfaktorische Kortex ist eine Komponente des limbischen Systems und hat Verbindungen mit anderen Strukturen des limbischen Systems wie der Amygdala, dem Hippocampus und dem Hypothalamus. Die Amygdala ist an der Bildung von emotionalen Reaktionen (insbesondere Angstreaktionen) beteiligt, der Hippocampus indiziert und speichert Erinnerungen und der Hypothalamus reguliert emotionale Reaktionen¹⁶.

Der piriforme Kortex (Riechrinde) ist der größte der olfaktorischen Bereiche und nimmt eine zentrale Position im primären olfaktorischen Kortex ein. Der piriforme Kortex scheint beim Menschen an der Erkennung von Gerüchen beteiligt zu sein¹⁷.

Vom primären olfaktorischen Kortex werden die Geruchsinformationen in andere kortikale und subkortikale Bereiche übertragen. Des Weiteren liefern der periamygdaloide und der entorhinale Kortex diese Geruchsinformationen für das limbische System, die Amygdala und den Hippocampus¹⁸.

Viele Studien beschreiben, dass die Inhalation von Duftstoffen die Gehirnfunktionen, einschließlich Gedächtnis, Gedanken und Emotionen stark beeinflusst, da die Duftstoffe in der Lage sind, mit Rezeptoren im zentralen Nervensystem zu interagieren¹³.

Darüber hinaus haben viele Studien belegt, dass die olfaktorische Stimulation von Duftstoffen die physiologischen Parameter wie Blutdruck, Pulsfrequenz, Pupillenerweiterung, Hauttemperatur, Muskelspannung und Gehirnaktivität beeinflussen¹⁵.

1.2.2. Nasal-Trigeminale Wahrnehmung

Die Fähigkeit des Körpers, umweltbedingte thermische, physikalische und chemische Hinweise wahrzunehmen, ist essentiell für das Überleben. Für den Kopf wird das Hauptsensorsystem für die chemosensorische Wahrnehmung durch den *Nervus trigeminus*, den fünften und dicksten Hirnnerv, repräsentiert. Neben der Innervierung der Gesichtshaut stimuliert der *N. trigeminus* auch die Schleimhäute von Nase und Mund und übermittelt sensorische Informationen über orale und respiratorische Substanzaufnahme mit der

Aktivierung verschiedener Rezeptoren, von denen die wichtigsten und bekanntesten die Transienten-Rezeptor-Potential (TRP) -Kanäle sind, die zu Empfindungen wie Brennen, Wärme, Kühle, Kälte und Schmerz führen¹⁹ (Abb. 2).

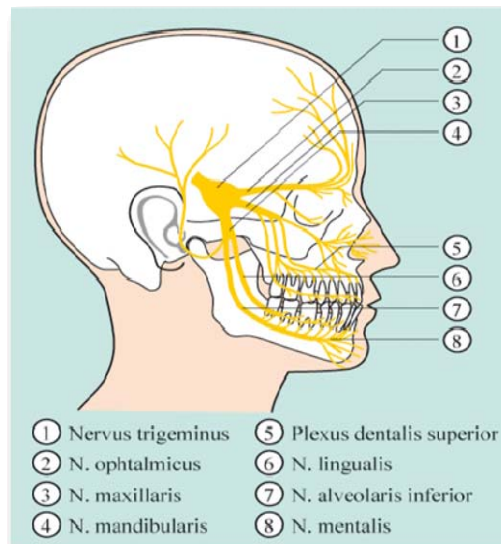


Abbildung 2: Nasal-Trigeminale Wahrnehmung (<http://www.medeco.de>, abgerufen am 07.01.2018)

In der Epidermis und den Schleimhäuten im Gesicht befinden sich freie Nervenendigungen des *N. trigeminus* in unmittelbarer Nähe zu Epithelzellen. Keratinozyten, die den wichtigsten epidermalen Zelltyp bilden, exprimieren mehrere thermo-, chemo-, osmo- und mechano-sensitive Rezeptoren²⁰.

Anosmische Patienten, die ihren Geruchssinn verloren haben, können immer noch zwischen mehreren Geruchsstoffen in höheren Konzentrationen unterscheiden, was die Hypothese stützt, dass trigeminale Neuronen wesentlich zur Geruchserkennung und Diskriminierung beitragen können²¹.

Die meisten Geruchsstoffe haben eine trigeminale Komponente in hohen Konzentrationen²², die typische schon erwähnte trigeminale Empfindungen, wie Kühlen, Erwärmen, Brennen, Stechen oder Prickeln induzieren.

1.2.3. Pheromone

Der Begriff „Pheromon“ stammt von den griechischen Wörtern „Pheran“ (= übertragen) und „Horman“ (= erregen). Das Pheromonkonzept wurde 1959 von Karlson und Lüscher eingeführt. Sie beschrieben die Pheromone als hormonähnliche Substanzen, die vom Körper

abgesondert werden und der Kommunikation zwischen Individuen innerhalb einer Art dienen²³.

Als annähernd geruchlose, unsichtbare chemische Botenstoffe, die von einem Individuum an die Umwelt abgegeben und von einem anderen Individuum derselben Spezies aufgenommen werden, lösen die Pheromone spezifische Reaktionen aus²⁴ und liefern Informationen über Geschlecht und Fortpflanzungsstatus, vermitteln aber auch soziale und sexuelle Verhaltensweisen sowie hormonell bedingte Veränderungen des Körpers und der Psyche²⁵.

Pheromone wurden zuerst in zwei Klassen unterteilt: Releaserpheromone (Freisetzungpheromone), die kurzzeitige Verhaltensänderungen hervorrufen und als Lockmittel wirken und Primerpheromone, die über die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse lang anhaltende Veränderungen im Verhalten oder in der Entwicklung hervorrufen. Releaserpheromone wurden unter Wirbeltieren identifiziert. Ein gutes Beispiel findet sich bei Schweinen. Wildschweine streuen 5 α -Androst-16-en-3-on (Androstenon), was bei paarungsbereiten Sauen zur Lordose, der sogenannten Duldungsstarre führt²⁶. Ein Primerpheromon beeinflusst oft endokrine oder neuroendokrine Systeme, die mit der Entwicklung oder Reproduktionsphysiologie im Zusammenhang stehen. Viele Beispiele für Primer-Effekte wurden veröffentlicht und von Halpern und Martínez-Marcos besprochen. Dazu gehören Auswirkungen auf die Pubertät, Zyklizität weiblicher Fruchtbarkeit, der Erfolg oder das Versagen der Schwangerschaft und Veränderungen des Hormonspiegels. Einige der Pheromone, die diese Reaktionen hervorrufen, wurden chemisch identifiziert²⁷.

Später wurden Pheromonen in vier Klassen geteilt: die ursprünglichen Freisetzungs- und Primerpheromone, sowie die Signalpheromone und Modulatorpheromone. Signalpheromone liefern im Vergleich zu Releaserpheromone nur Informationen über a) die Art von Genen, die man innerhalb des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) besitzt²⁸, b) den eigenen Dominanzstatus innerhalb einer sozialen Hierarchie²⁹, c) die Art der Nahrung, die zuletzt konsumiert wurde³⁰, d) oder wann und wo man Nahrung findet³¹. Sie rufen keine spezifische Antwort hervor, wie die Releaserpheromone.

1.2.3.1. Humane Pheromone

Beim Menschen gibt es Hinweise darauf, dass die Pheromone eine Reihe von physiologischen, neuroendokrinen und Verhaltensereignissen auslösen. In den letzten Jahren hat die Forschung an menschlichen Pheromonen verschiedene interessante psychologische und physiologische Phänomene aufgedeckt²⁴.

Humane Pheromone können in Körperflüssigkeiten wie Urin, Sperma oder Vaginalsekret, Muttermilch und möglicherweise auch Speichel und Atem vorhanden sein, wobei die meiste Aufmerksamkeit bisher auf den axillären Schweiß gerichtet war. Die axillären Sekrete stammen von den hochdichten ekkrinen und apokrinen Schweißdrüsen und Talgdrüsen. Die Sekrete sind geruchlos, aber apokriner Schweiß bekommt nach der Interaktion mit der bakteriellen Mikroflora der Haut einen bestimmten Geruch. Die Geruchsverteilung wird durch verschiedene Faktoren moduliert, darunter Kleidungsschichten, Axillartemperatur, gesamte Haaroberfläche, Armbewegungen und die Nähe der Nase. Die Hauptbestandteile von Schweiß sind einfache organische Säuren (z. B. E-3-Methyl-2-hexensäure und 3-Methyl-3-hydroxylhexansäure)³².

Die axillären Schweißpheromone sind flüchtige Steroidstrukturkomponenten, insbesondere die riechenden 16-Androstene: Androstadienon (4,16-Androstadien-3 α -on), Androstenon (5 α -androst-16-en-3 α -on) und Androstenol (5 α -Androst-16-en-3-ol). Androstadienon, das beim Menschen identifiziert wurde, wird aus natürlich vorkommendem Pregnenolon biosynthetisiert³³ (Abb. 3).

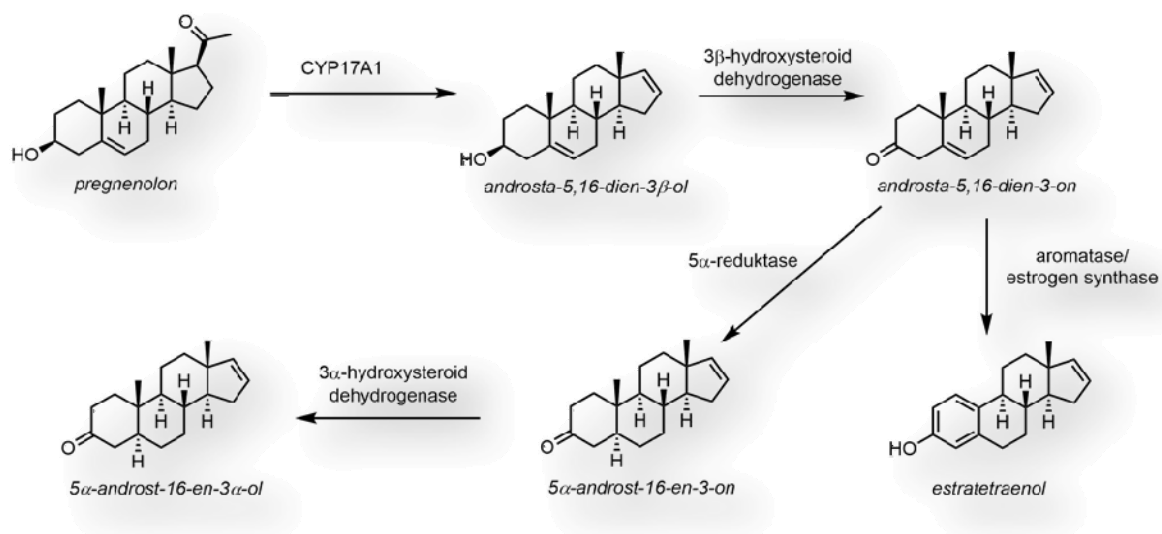


Abbildung 3: Biosynthese von menschlichen Pheromonen

Die Konzentration und Biogenese dieser Verbindungen wurde in menschlichen Achseln untersucht. Die Konzentration von 16-Androstenen ist beim männlichen Axillarschweiß viel höher als beim weiblichen. Der Geschlechtsgradient kann das Ergebnis der dreifachen Differenz der Plasmaspiegel sowie der unterschiedlichen Hautflora sein. Obwohl diese Steroide in Konzentrationen vorhanden sind, die 50 bis 100mal niedriger sind als die von einigen zuvor erwähnten organischen Säuren (z. B. übelriechende *trans*-3-Methyl-2-hexensäure), hängt ihre Wirkung letztlich von der Flüchtigkeit und der Wahrnehmungsschwelle für diese Verbindungen sowie von der Dauer der Exposition ab. Frauen neigen dazu, gegenüber Androstadienon empfindlicher zu sein als Männer, und es scheint eine Subpopulation von Individuen mit einer hohen Empfindlichkeit („Super-Smellers“) zu geben³⁴.

Ein Pheromon, das insbesondere von Frauen sekretiert wird, ist Estratetraenol (Estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol), das zuerst aus dem Urin schwangerer Frauen isoliert wurde. Dieses Chemosignal ist wahrscheinlich in anderen Sekreten wie dem Achselschweiß vorhanden. Die Wirkungen von Estratetraenol ist im Allgemeinen wesentlich kleiner als die von Androstadienon. Während in der Theorie ein Pheromon auf Partnerinnen abzielt, hat Estratetraenol auch bei heterosexuellen Frauen erkennbare Wirkungen³⁵.

Das wohl am meisten untersuchte der humanen Pheromone ist Androstadienon, das im männlichen axillären Schweiß in relativ großen Mengen vorkommt³⁶. Es wird berichtet, dass Androstadienon die männliche Attraktivität von Frauen moduliert³⁷ sowie auch in einigen Fällen signifikant die Stimmung und Emotionen der Probandinnen beeinflusst³⁸. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Androstadienon erhöhte Spiegel von Speichelcortisol bei Frauen aufrechterhält³⁹, den Hypothalamus⁴⁰, sexuelle Orientierung⁴¹, sowie Gehirnareale, die in Verbindung mit sozialer Wahrnehmung und Aufmerksamkeit sind, aktiviert⁴².

Shinohara *et al.* fanden heraus, dass Androstenol den LH-Wert (Luteinisierendes Hormon) verändern könnte, wenn es in einer Konzentration des 1000-fachen der endogenen Konzentrationen auf die Oberlippen oder Nasenregion weiblicher Empfänger appliziert wird⁴³. In ähnlicher Weise verwendeten Jacob und McClintock Konzentrationen vom Androstadienon, die ebenfalls 1000 mal über den angegebenen axilläre Konzentrationen lagen, um Modulatorpheromoneffekte für Androstadienon darzustellen⁴⁴. Lundström *et al.* berichteten jedoch über einen einzigen signifikanten Stimmungseffekt („fokussiert sein“),

wenn sie 250 μM vom Androstadienon auf den nasalen Bereich von Probanden applizierten³⁴.

Mehrere Studien mit verschiedener Methodik zeigten bei weiblichen Teilnehmern eine erhöhte positiv stimulierte Stimmung und eine reduzierte negative Stimmung nach Exposition mit männlichen axillären Extrakten⁴⁵ oder gereinigtem Androstadienon³⁹. Die Androstadienon-induzierte Stimmungshebung war abhängig von ihrer Dosis⁴⁶ und von der Präexpositionsstimmung, die durch ein „trauriges“ oder „glückliches“ Video hervorgerufen wurde und wurde abgeschwächt, als ein Schmerzreiz gegeben wurde⁴⁷. Eine starke Verminderung der Gefühle von negativem Affekt und negativem Charakter wurde auch gefunden, wenn Androstadienon durch einen Dampfimpuls direkt in die Nase verabreicht wurde⁴⁸.

Eine 2014 von Wen Zhou durchgeführte Studie zeigte, dass das Riechen von Androstadienon heterosexuelle Frauen dazu bringt, während eines Spazierganges, Passanten als männlicher wahrzunehmen. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Exposition gegenüber Estratraenol-Geruch heterosexuelle Männer dazu verleitet, die Personen, die Ihnen begegnen, als weiblicher wahrzunehmen. Die Ergebnisse liefern einen direkten Beweis dafür, dass die visuelle Geschlechterwahrnehmung auf chemosensorischen Signalen beruht. Die Ergebnisse von Zhou *et al.* stimmen mit früheren Ergebnissen überein, dass Androstadienon den Cortisolspiegel erhöht und Gehirnareale aktiviert, die mit sozialer Kognition in Verbindung steht. Zusätzlich zu dokumentierten Effekten auf die menschliche Geschlechtswahrnehmung und -physiologie gibt es auch psychologische Hinweise auf den direkten Einfluss von Androstadienon auf das männliche Verhalten⁴⁹. In einer Untersuchung in Finnland wurde festgestellt, dass Androstadienon das kooperative Verhalten der Männer bei Entscheidungen signifikant verbessert⁵⁰.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass auf Pads oder T-Shirts angesammelte flüchtige Stoffe der Achselebene Individuen ermöglichen, ihren eigenen Geruch sowie den Geruch ihres Gatten oder nahen Verwandten zu identifizieren^{51,52}. Diese Studien weisen stark darauf hin, dass die axillären Sekretionen Geruchsstoffe enthalten, die für ein Individuum charakteristisch ist und zur Identifizierung verwendet werden können. Es handelt sich hierbei um sogenannte Signalpheromone.

Solche Signalerpheromone können für die Partnerauswahl entscheidend sein. Bei einigen Spezies ist die Paarung "disassortativ oder negativ assortativ" bezüglich des Genoms des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC), auch bekannt als humanes Leukozytenantigensystem (HLA A, B, C, DR, DQ) beim Menschen: dh Individuen bevorzugen einen Partner mit einem unähnlicher MHC-Genotyp, wahrscheinlich in dem Versuch, ihre Nachkommen vor homozygotitätsbedingter Krankheit zu schützen. MHC-Heterozygotie ist häufiger als erwartet. Für die ungleiche Partnerwahl sind die Sinne wichtig. Der visuelle Sinn für das Scannen von Gesicht und Körper und das Zuweisen von "Attraktivität", der auditive Sinn für Stimmcharakteristiken und der Geruchssinn für Körpergerüche. Obwohl die Forschung noch läuft, gibt es bisher keine Beweise, dass Gesichtspräferenz MHC-disassortativ ist, tatsächlich zeigte eine Studie eine Präferenz für HLA-ähnliche Gesichter. Auf der anderen Seite bestätigten die meisten, wenn auch nicht alle Studien, dass Körpergeruchspräferenz tatsächlich HLA-disassortativ ist⁵³.

Zavazava *et al.* berichteten über das Vorhandensein eines HLA-Klasse-1-Moleküls in menschlichem axillärem Schweiß, der nach dem Training gesammelt wurde. Diese Forscher zeigten auch, dass Individuen, die HLA-A23, -A24 oder -B62 exprimierten, höhere Spiegel an löslichen HLA-Molekülen im Serum exprimierten als Individuen ohne diese Spezifitäten. Zwei Drittel der Probanden, die die stärksten Körpergerüche aufwiesen, entsprachen, wenn sie organoleptisch bewertet wurden, einer der obigen antigenen Spezifitäten, was auf einen direkten Zusammenhang zwischen Körpergeruchsintensität und Spiegeln von löslichen HLA-verwandten Proteinen hindeutet⁵⁴.

HLA-verwandte Proteine wurden auch in den Milchgängen der Brust gefunden. So kann das Neugeborene die stillende Mutter am Geruch erkennen, während die Mutter gleich nach der Geburt die getragene Kleidung ihres Kindes zwischen anderen Babykleidungen anhand der Geruchswahrnehmung richtig zuordnen kann⁵⁵.

Ebenso wurde nachgewiesen, dass bei der Partnerwahl für Frauen anhand des Geruchs die genetischen Unterschiede und Hormonhaushalt eine grosse Rolle spielen. Die Studien zeigten, dass Probandinnen, die orale hormonelle Kontrazeptiva einnahmen, die Gerüche genetisch ähnlicherer Partnern bevorzugten im Vergleich zu Frauen, die keine steroidhaltigen oralen Verhütungsmitteln verwendeten und genetisch unähnliche Partner als attraktiv wählten⁵⁶.

Berglund *et al.* untersuchten die zerebrale Aktivierung und insbesondere die Aktivierung des Hypothalamus nach Inhalation zweier humaner Pheromone. Sie bewiesen, dass menschliche Pheromone bimodal verarbeitet werden können: als Gerüche, über das olfaktorische Hauptsystem und als Pheromone⁴¹. Es wurde gezeigt, dass die Pheromone sogar emotionale Reaktionen auslösen, weil die bedeutende Rolle olfaktorischer Rezeptoren neben der bewussten Verarbeitung der Signale im *Neocortex* auch die Signale sind, die die olfaktorischen Rezeptoren zum limbischen System für emotionale Verarbeitung senden⁵⁷.

Die männlichen Pheromone Androstenon und Androstenol erzeugen eine positive Wirkung auf die Stimmung, kognitive Fähigkeiten und Erregung des sympathischen Nervensystems bei Frauen. Aber auch das sekretierte Pheromon Androstenol hat erregende Effekte auf Männer⁵⁸. Dadurch erbrachten Beier *et al.* Beweise für eine mögliche Verbindung zwischen Steroidhormonwirkung und Induktion der Pheromonproduktion durch die Untersuchung der Lokalisation von Androgenrezeptor- und Östrogenrezeptoren⁵⁹.

Es wurde lange angenommen, dass Pheromone nicht im olfaktorischen Hauptsystem, sondern ausschließlich in einem separaten olfaktorischen Hilfssystem oder Nebensystem verarbeitet wurden, wobei das Vomeronasalorgan (VNO) als zentrales Rezeptororgan des Nebensystems in der Nasenhöhle lag. Die Forschungen weisen jedoch darauf hin, dass die Trennung zwischen dem olfaktorischen Haupt- und Nebensystem nicht so klar ist, wie ursprünglich angenommen⁶⁰.

1.2.4. VNO - Jacobsons Organ

Beim Menschen wurde das Vomeronasalorgan (VNO) als Überbleibsel der Evolution ohne Funktion betrachtet. Neue Studien berichten, dass nasale Chemorezeptoren, die sich in der Nähe des Eingangs der Nase befinden, durch die starke Reaktion mit Pheromonen erregt wurden und den Hypothalamus aktivierten. Dadurch wurde das Hormonsystem und die vegetative Funktionen, vor allem Anziehung, sexuelles Verlangens und Erregung, stimuliert⁶¹.

In den letzten 200 Jahren haben viele Autoren zahlreiche Untersuchungen und Spekulationen über die Existenzstruktur und Funktion des Vomeronasalen Organs diskutiert. Beim Menschen wird die Entdeckung des VNO dem niederländischen Anatomen und Chirurgen Frederick Ruysch zugeschrieben, der 1703 ein kleines Organ in der Nase eines zweijährigen Kindes beschrieb. Ruysch präsentierte in einer Illustration nur die rechte

Seitenansicht der Nasenscheidewand, nicht jedoch das ganze Organ. Das VNO wurde später nach Ludwig Levin Jacobson benannt, der es in nicht-menschlichen Säugetieren detailliert beschrieb.

Kolliker war der erste, der das Vorhandensein des VNO beim Menschen nachweisen konnte, und er identifizierte es histologisch sowohl bei Embryonen als auch bei Erwachsenen^{62,63} (Abb. 4).

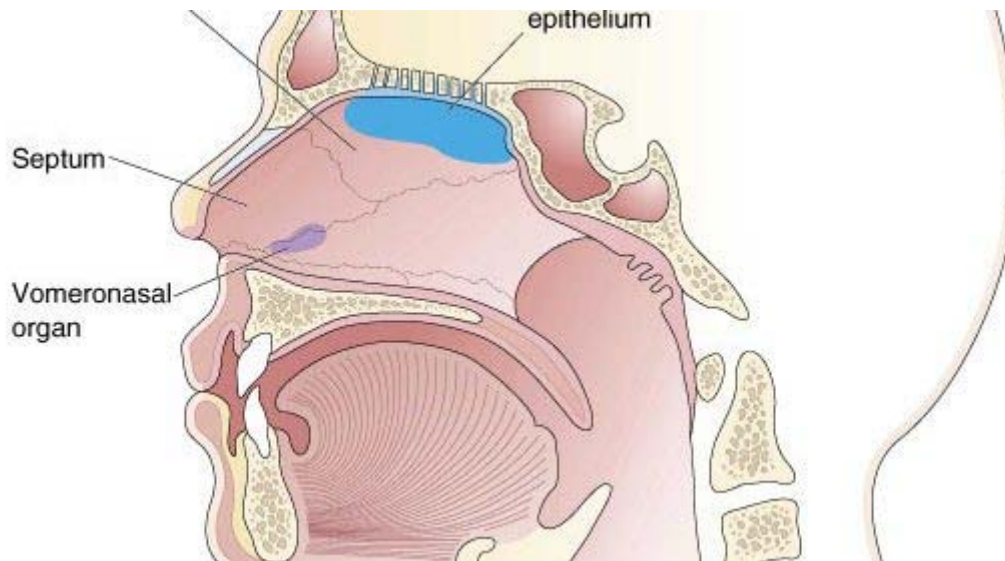


Abbildung 4: Das vomeronasale Organ (Lippincott Williams & Wilkins, 2001)

Jahnke und Merker beschrieben die Ultrastruktur des adulten menschlichen VNO als eine kanalartige Einstülpung des Epithels umgeben von zahlreichen exokrinen Drüsen mit kurzen Kanälen. Das menschliche VNO besteht aus einem kleinen Beutel von ungefähr 2 mm Tiefe, der 1 cm von den Nasenlöchern entfernt angeordnet ist. Als kleine Öffnung befindet sich das Jacobson Organ auf jeder Seite der Schleimhaut an der Basis der Nasenscheidewand⁶⁴.

Vomeronasale Organe liegen als gepaarte epitheliale Strukturen, die sich im vorderem Teil der Nasenscheidewand befinden. Die Vomeronasal-Organen sind Bestandteile des olfaktorischen Nebensystems, das aus dem Vomeronasal-Organ, den Vomeronasal-Nerven und dem sekundären Riechkolben besteht und sich anatomisch vom olfaktorischen Hauptsystem unterscheidet⁶⁵.

In der Literatur liegt die Häufigkeit des VNO beim Menschen im Bereich von 25 bis 90%. Diese breite Variation hängt mit der Untersuchungsmethode und der Schwierigkeit der Detektion der Öffnung des VNO auf der Oberfläche der Nasenschleimhaut zusammen.

Unterschiede in der Form und Größe der Öffnung des VNO wurden erforscht⁶⁶. Zbar *et al.* beschrieben drei Typen je nach der Größe der Schleimhaut der Nasenscheidewand, während Besli *et al.* über drei Typen basierend auf der Form der Öffnung berichteten: Oval, Fissur oder Ellipse⁶⁷.

In einer älteren Studie wurde gezeigt, dass das VNO in menschlichen Föten bei der Geburt in 70% der untersuchten Individuen größer war als das VNO, das in der zehnten Schwangerschaftswoche gemessen wurde. Dies wurde auch bei 85% der VNOs bei Erwachsenen beobachtet, was darauf hindeutet, dass dieses Organ während des Fetallebens nicht degeneriert, sondern sich eher zu einem reifen Organ entwickelt⁶⁴.

Dagegen sprechen neue Studien, die zeigen, dass menschliches VNO während der Schwangerschaft tatsächlich wächst, aber während der letzten Phase des Fetuslebens wird angenommen, dass sich das VNO zurückbildet und allgemein verschwindet. Der Vomeronasalknorpel ist normalerweise die einzige verbleibende Manifestation dieser verkümmerten Organe im Erwachsenenalter und befindet sich zwischen dem unteren Rand des Knorpels der Nasenscheidewand und dem Pflugscharbein⁶⁸.

1.3. Ätherische Öle

Der Begriff des ätherischen Öls wurde im 16. Jahrhundert erstmals vom Gründer der Toxikologie, Paracelsus von Hohenheim, erwähnt. Paracelsus nannte die wirksame Komponente einer pflanzlichen Droge als „*Quinta essentialis*“. Ätherische Öle verdanken ihren Namen der Eigenschaft flüchtig zu sein und vollständig zu verdampfen⁶⁹.

Die Internationale Organisation für Normung (ISO) definiert ein ätherisches Öl als ein Produkt, das durch Destillation mit Wasser oder Dampf oder durch mechanische Verarbeitung oder durch trockene Destillation von natürlichen Materialien hergestellt wird. Ätherische Öle werden aus allen Pflanzenteilen gewonnen, obwohl derzeit neue Quellen für ihren Gewinn untersucht werden, beispielsweise aus Lebensmitteln und pflanzlichen Abfällen⁷⁰.

Ätherische Öle sind flüssige, flüchtige, klare, farblose oder gefärbte pflanzliche Sekundärmetaboliten mit intensivem Geruch. Sie können in allen Pflanzenorganen

vorkommen, einschließlich Knospen, Blüten, Blättern, Samen, Zweigen, Stängeln, Früchten, Wurzeln, Rhizomen, Holz oder Rinde. Sie werden aber in der Regel von der Pflanze in sekretorischen Zellen, Höhlen, Kanälen, Drüsenrichomen oder Epidermiszellen produziert. In der Natur spielen ätherische Öle eine wichtige Rolle zum Schutz der Pflanzen. Sie können auch einige Insekten anziehen, um die Verbreitung von Pollen und Samen zu fördern oder andere unerwünschte Insekten fernzuhalten. So ermöglichen die ätherische Öle die Wechselwirkungen von Pflanzen mit der Umwelt⁷¹.

1.3.1. Chemie ätherischer Öle

Die chemische Zusammensetzung pflanzlicher ätherischer Öle unterscheidet sich zwischen den Arten. Sie wird von verschiedenen Faktoren wie dem geographischen Standort, der Umwelt, dem Reifegrad und der Extraktionsmethode beeinflusst. Dieser chemische Unterschied ist direkt mit Unterschieden in den biologischen Aktivitäten korreliert.

Als komplexe natürliche Vielstoffgemische können ätherische Öle aus etwa 20 bis über 200 Komponenten in unterschiedlichen Konzentrationen bestehen. Ätherische Öle sind dadurch gekennzeichnet, dass ein bis drei Hauptkomponenten in relativ hohen Konzentrationen (20-70%) vorhanden sind, im Vergleich zu anderen Komponenten, die in Spurenmengen vorliegen⁷².

Die Hauptinhaltsstoffe von ätherischen Ölen sind aromatische Verbindungen, Terpene, Terpenoide und andere aliphatische Moleküle, insbesondere mit niedrigen Molekulargewichten, synthetisiert durch verschiedene Biosynthesewege und mit unterschiedlichen primären Stoffwechselvorläufern. Die Biosynthese von Terpenoiden beinhaltet die Mevalonat- und Nicht-Mevalonatwege, während Phenylpropanoide über den Shikimatweg gebildet werden⁷³.

Monoterpene und Sesquiterpene sind in der Regel die Hauptverbindungen in ätherischen Ölen. Selten finden sich auch stickstoff- und schwefelhaltige Verbindungen, Cumarine und Homologe von Phenylpropanoiden. Bestimmte Arten enthalten wiederum hohe Mengen an Shikimaten, nämlich Phenylpropanoide. Wenn diese Verbindungen vorhanden sind, liefern sie einen spezifischen Geruch und Geschmack der Pflanzen.

In der Natur können zwei Hauptgruppen von Metaboliten gefunden werden: primäre und sekundäre Metaboliten. Primäre Metaboliten sind universelle Verbindungen, die in allen

lebenden Organismen vorkommen. Sie umfassen Proteine, Kohlenhydrate, Lipide und Nucleinsäuren und ist direkt am Wachstum, der Entwicklung und Reproduktion der Pflanze beteiligt. Sekundärmetaboliten sind in einigen Arten als Terpene, Shikimate, Polyketide und Alkaloide vorhanden. Sekundäre Metaboliten sind nicht direkt an Wachstum, Entwicklung und Reproduktion eines Organismus beteiligt, besitzen aber eine wichtige ökologische Funktion^{71,74}.

1.3.1.1. Terpene

Terpene sind eine große Klasse natürlich vorkommender Kohlenwasserstoffe, die von der Isopreneinheit (2-Methyl-1,3-butadien) abstammen und verschiedene chemische und biologische Eigenschaften aufweisen. Sie werden im Cytoplasma der Pflanzenzellen über den Mevalonatweg ausgehend von Acetyl-CoA synthetisiert. Monoterpene ($C_{10}H_{16}$) und Sesquiterpene ($C_{15}H_{24}$) sind im Allgemeinen die Hauptterpene, aber auch längere Ketten wie z.B. Diterpene, Triterpene können in ätherischem Öl vorhanden sein⁷⁵.

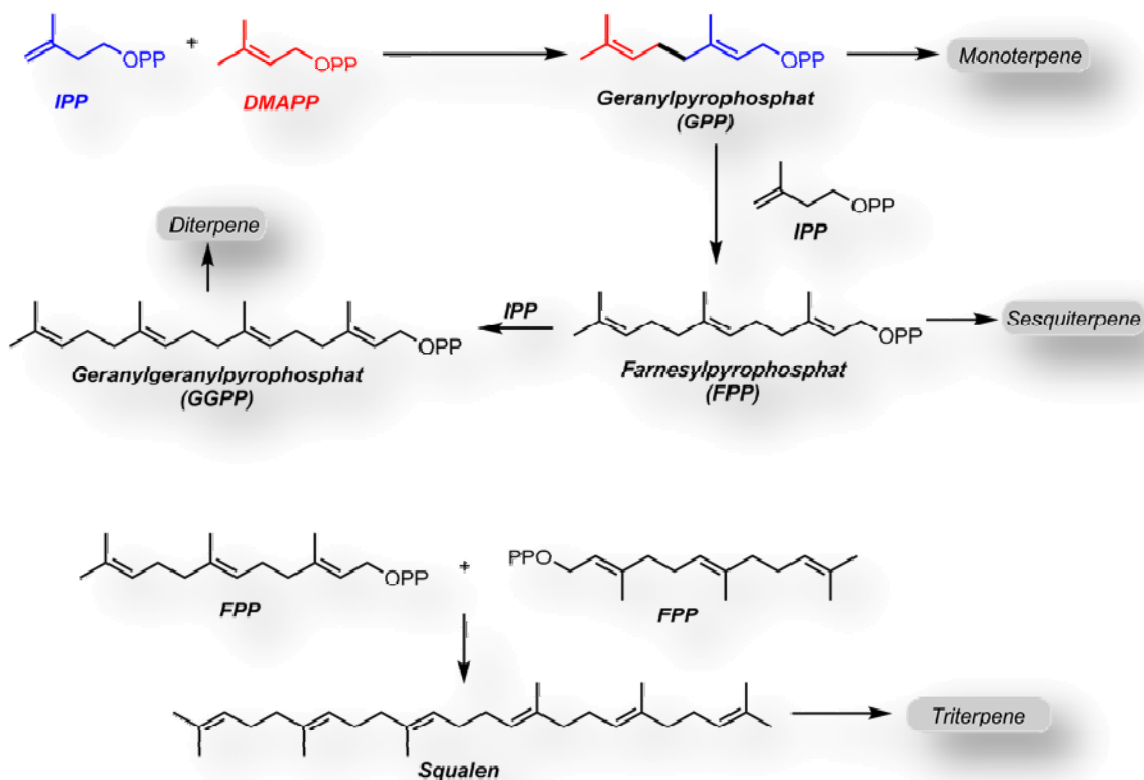


Abbildung 5: Schema der Terpenbiosynthese

Die Bezeichnung "Terpen" wurde erstmals von Kekulé im Jahr 1880 verwendet, um Monoterpene ($C_{10}H_{16}$) zu benennen. Im Jahr 1887 formulierte sein Assistent Otto Wallace die "Isoprenregel", die besagt, dass Terpene durch Zusammenlagerung von Isopreneinheiten gebildet werden. Später schlug Robinson vor, dass die Isopreneinheiten in einer Kopf-Schwanz-Verknüpfung verbunden wurden. Im Jahr 1950 wurde von Leopold Ruzicka die "biogenetischen Isoprenregel" aufgestellt⁷⁶.

Die Biosynthese von Terpenen umfasst zwei universelle Vorläufer: Isopentenylpyrophosphat (IPP) und Dimethylallyldiphosphat (DMAPP). In höheren Pflanzen, wird IPP auf zwei Wegen biosynthetisiert: dem Mevalonatweg (MVA) und dem Methylerythritolphosphatweg (MEP) oder Desoxyxylulosephosphat (DOXP) Weg⁷⁵ (Abb. 5).

Monoterpene bestehen aus zwei, Sesquiterpene aus drei Isopreneinheiten. Sie machen 90% der ätherischen Öle aus. Einige der Hauptverbindungen schließen Monoterpenkohlenwasserstoffe (wie Limonen, p-Cymol, α -Pinen und α -Terpinen), oxygenierte Monoterpene (wie Carvacrol, Thymol und Campher), Sesquiterpene (wie Farnesol, Bisabolol, Zingiberen) ein. Ätherische Öle enthalten aber auch terpenfreie Verbindungen, Phenylpropanderivate, wie z.B. Eugenol, Zimtaldehyd und Safrol⁷⁷.

1.3.1.2. Phenylpropanoide

Phenylpropanoide enthalten ein oder mehrere C_6-C_3 Einheiten, wobei die C_6 Einheit einen Benzolring darstellt. Viele in ätherischen Ölen vorkommenden Phenylpropanoide sind Phenole oder Phenoether. In einigen Fällen ist die Seitenkette verkürzt, wie zum Beispiel in Methylsalicylat und Vanillin⁷⁸. Phenylpropanoide werden über die Shikimisäureweg erzeugt. Der Shikimisäure-Stoffwechselweg wandelt einfache Kohlenhydratvorläufer zu aromatischen Aminosäure ab. Die Hauptvorläufer sind Zimtsäure und p-Hydroxyzimtsäure, die aus den aromatischen Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin stammen⁷⁹.

1.3.2. Biologische Wirkung von ätherischen Ölen

Seit Jahrhunderten haben die ätherischen Öle ihre Wirkung als Duftstoffe mit einem heilenden Potential für Körper, Geist und Seele etabliert. Diese Aromamoleküle sind organische Pflanzenchemikalien, die die Umgebung frei von Krankheiten, Bakterien, Viren und Pilzen machen. Ihr vielseitiger Charakter von antibakterieller, antiviraler, entzündungshemmender Natur zusammen mit immunsystemstimulierender, hormoneller,

konzentrationsfördernder, angstlösender, adaptogener Wirkung wird von vielen Wissenschaftlern gut dokumentiert⁸⁰. Viele Pilotprojekte und Studien wurden an Menschen durchgeführt, um die Natur der ätherischen Öle und ihre Rolle bei physiologischen und psychologischen Erkrankungen und Störungen zu entschlüsseln.

1.3.2.1. Antimikrobielle Wirkung

Die antibakterielle Aktivität von ätherischen Ölen wurde von Hammer *et al.*⁸¹ und Dorman und Deans⁸² berichtet. Phenolische Verbindungen, wie zum Beispiel Carvacrol, Eugenol und Thymol (Abb. 6) sind gegen viele Mikroorganismen wirksam. Sie zeigen unterschiedliche Aktivitäten gegen Gram-negative und Gram-positive Bakterien, hauptsächlich aufgrund der Position der Hydroxylgruppe in der Phenolstruktur der Terpene⁸¹. Der Hauptmechanismus der antibakteriellen Aktivität ist die Denaturierung von Proteinen. Eine Zunahme der antibakteriellen Aktivität von Terpenoiden hängt von der Art des Alkylsubstituenten ab, der in einem nicht-phenolischen Zyklus enthalten ist. Das Vorhandensein einer Carbonylfunktion in der chemischen Struktur der Terpene erhöht auch die antibakteriellen Eigenschaften. Ein weiterer Aspekt, der die Bioaktivität von ätherischen Ölen beeinflusst, ist ihre Stereochemie und die Einführung einer Doppelbindung, die die Aktivität gegen Gram-negative Bakterien zusätzlich erhöht⁸².

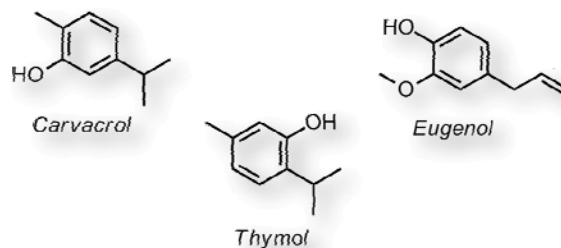


Abbildung 6: Strukturformeln von phenolischen Komponenten

Angesichts der veröffentlichten Daten zur antimikrobiellen Wirksamkeit von ätherischen Ölen kann folgende allgemeine Rangfolge (nach abnehmender antibakterieller Aktivität) aufgestellt werden: Oregano > Nelke > Koriander > Zimt > Thymian > Minze > Rosmarin > Salbei. Die antimikrobiellen Eigenschaften von ätherischen Ölen werden über mehrere Mechanismen vermittelt: (a) sie unterbrechen die Permeabilitätsbarriere in Zellen und induzieren verschiedene morphologische und physiologische Veränderungen (lipophile Reste

der ätherischen Öle greifen die cytoplasmatische Membran an, was zu Veränderungen der Membranstabilität, Hydrophobie, Fluidität und Fettsäurezusammensetzung führt)⁸³ und (b) ätherische Öle unterbrechen die Protonenpumpenfunktion, die einen unkontrollierten Fluss von H⁺-Ionen verursacht, was zur Hemmung der H⁺-Ionen-abhängigen Bewegung von gelösten Stoffen über die Membran führt und die Störung des intrazellulären pH-Wertes verursacht⁸⁴.

1.3.2.2. Antimykotische Wirkung

Zahlreiche ätherische Öle und ihre Bestandteile wurden auf ihre antimikrobiellen Eigenschaften gegen verschiedene Pilze untersucht⁷¹. Die antimykotische Aktivität wird in Bezug auf die Wachstumshemmung geschätzt. Die Reihenfolge dieser Aktivität ist Phenole > Zimtaldehyde > Alkohole > Aldehyde > Ketone > Ether > Kohlenwasserstoffe⁸⁵. Insbesondere nimmt die antifungale Aktivität von phenolischen Komponenten mit der sterischen Hinderung des Moleküls zu (p-n-Propylphenol < Thymol < Isoeugenol < Eugenol) (Abb. 7). Pelczar *et al.* berichteten, dass die Addition von Alkylgruppen an den Benzolring von Phenol die antimykotische Eigenschaft erhöht, da ein gewisses Maß an Hydrophobie von aromatischen Aldehyden und phenolischen Komponenten notwendig erscheint, um eine optimale antimykotische Wirkung zu zeigen⁸⁶.

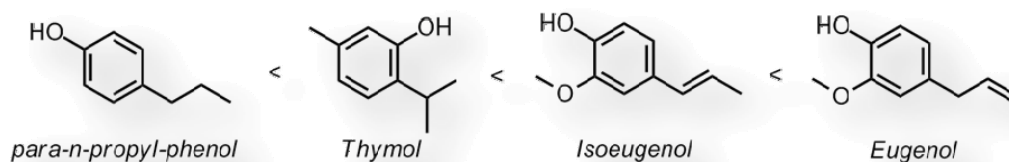


Abbildung 7: Reihenfolge der antifungale Aktivität von phenolischen Komponenten

1.3.2.3. Antiangiogenes und antitumorales Potenzial von ätherischen Ölen

Die Angiogenese ist ein normaler und lebenswichtiger physiologischer Prozess, der in einer nicht-pathologischen Situation das Wachstum neuer Blutgefäße von vorher existierenden umfasst. Dieser Prozess ist jedoch auch an dem grundlegenden Schritt des Übergangs in einen bösartigen Zustand beteiligt. Daher werden Angiogenese-Inhibitoren bei der Behandlung von Krebs verwendet. Bonstancioglu *et al.* berichteten über die Fähigkeit von

ätherischem Oregano-Öl, Krebszellenwachstum und Tumorangiogenese zu hemmen⁸⁷. Es wurde berichtet, dass die Bestandteile Carvacrol⁸⁸ und Thymol⁸⁹ zytotoxische Wirkungen auf Krebszelllinien haben. Liang und Lu berichteten über diese Aktivität von Carvacrol, das als wichtigste bioaktive Verbindung für proapoptotische und antiangiogene Effekte angesehen wird⁹⁰.

Viele Studien haben gezeigt, dass die Aufnahme von Lebensmitteln mit hohen Konzentrationen von Flavonoiden möglicherweise das Risiko für bestimmte Krebsarten wie Bauchspeicheldrüsen-, Brust- und Darmkrebs senken kann. Die Behandlung von Krebszellen wird mit Arzneimitteln durchgeführt, die den Zellzyklusarrest oder die Apoptose induzieren. Ätherische Öle wirken in der Chemoprävention und Krebsvorsorge eine wichtige Rolle. Es wurde berichtet, dass ätherische Öle aus verschiedenen Pflanzen krebsbekämpfendes Potenzial gegen Mund-, Brust-, Lungen-, Prostata-, Leber-, Dickdarm- und Gehirntumore und sogar gegen Leukämie haben⁹⁰.

1.3.2.4. Antioxidative Wirkung

Die Fähigkeit von ätherischen Ölen als Antioxidantien zu wirken, beruht auf der Tatsache, dass Phenole kettenbrechende Antioxidantien sind. Sie spenden ein H-Atom von der phenolischen Hydroxylgruppe an Peroxylradikale. Daher können sie die Peroxidation von ungesättigten Lipiden verlangsamen. Eine höhere antioxidative Kapazität wird gezeigt, wenn die ätherischen Öle eine beträchtliche Anzahl von Komponenten enthalten, wie z. B. γ -Terpinen (Abb. 8) und Phenolen⁹¹. Vor allem ätherische Öle mit einem höheren Anteil an phenolischen Sesquiterpenen und Monoterpenen sind für ihre antioxidative Wirkung bekannt⁹². Die antioxidative Eigenschaft von ätherischen Ölen und deren Komponenten wurde oft *in vitro* beobachtet. In diesem Zusammenhang untersuchten Kulisic *et al.* die Oxidation von Schmalz in Gegenwart und Abwesenheit einiger ätherischer Öle (Oreganoöl und Thymianöl)⁹³. Bezüglich der Anwendung von ätherischen Ölen in Lebensmittelproduktion haben verschiedene Studien berichtet, dass ätherische Öle unerwünschte Oxidation und kontrollierten oxidativen Verderb in Backwaren, Fisch oder Fleisch verhinderten⁹⁴.

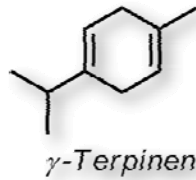


Abbildung 8: γ-Terpinen

1.3.2.5. Entzündungshemmende Wirkung

Entzündung ist eine komplexe körpereigene Abwehrreaktion, die durch Gewebeschädigung oder -infektion induziert wird, um Eindringlinge im Körper zu bekämpfen und tote oder beschädigte Wirtszellen zu entfernen. Die Entzündungsreaktion induziert eine Zunahme der Permeabilität von Endothelzellen, Einströmen von Blutleukozyten in das Interstitium, einen oxidativen Ausbruch und die Freisetzung von Cytokinen, wie Interleukinen und Tumornekrosefaktor- α . Es stimuliert auch die Aktivität mehrerer Enzyme (Oxygenasen, Stickstoffmonoxid-Synthasen, Peroxidasen usw.) sowie den Arachidonsäuremetabolismus. In letzter Zeit wurden ätherische Öle in der klinischen Praxis zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen wie Rheuma, Allergien oder Arthritis eingesetzt⁹⁵.

Es wurde berichtet, dass das Teebaumöl eine entzündungshemmende Eigenschaft aufweist, was mit ihrer Hauptverbindung α -Terpineol (Abb. 9) korreliert⁹⁶. Die Wirkstoffe des Teebaumöls hemmen die Histamin- und Entzündungsmediatorenfreisetzung. Geraniumöl ist ein weiteres Beispiel für ein natürliches Antiphlogistikum⁹⁵. Die Hauptinhaltsstoffe des ätherischen Geraniumöls Linalool und Linalylacetat zeigten eine entzündungshemmende Wirkung beim Carrageenan-induzierten Mäusepfotenödem⁹⁷.

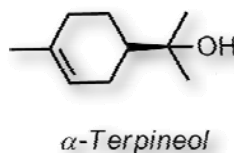


Abbildung 9: α-Terpineol

Yoon *et al.* berichteten, dass das Öl der japanischen Nusseibe, das hauptsächlich aus Limonen, δ -3-Caren und α -Pinen (Abb. 10) besteht, eine inhibitorische Wirkung auf COX-2 hat und damit eine signifikante inhibitorische Wirkung auf die Produktion von Prostaglandine induziert. Darüber hinaus wurde 1,8-Cineol, das in vielen ätherischen Ölen

vorkommt, als ein Hemmer von Leukotrienen und Prostaglandinen beschrieben, die beide auf dem Arachidonsäurestoffwechselweg erzeugt werden⁹⁸.

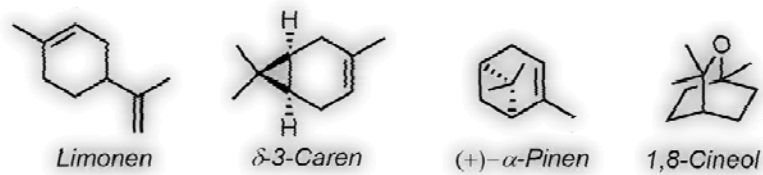


Abbildung 10: Inhaltsstoffe des Öls der japanischen Nusseibe

1.3.2.6. Insektizide Wirkung

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass ätherische Öle starke insektizide Eigenschaften besitzen. Gaultheriaöl und Eukalyptusöl zeigten als Mittel zur Bekämpfung von Insekten, wie den Reiskäfer. Minzöl, Lavendelöl oder Pinusöle bewiesen ihre Toxizität gegen die grüne Pfirsichblattlaus und die Gewächshausfliege, sowie den Kartoffelkäfer und den Birnenkäfer⁹⁹.

1.3.2.7. Spasmodische Wirkung

Eine starke spasmogene und spasmolytische Aktivität der ätherischen Kanuka- und Manukaölen wurde nachgewiesen, wenn sie an isoliertem Ileum der Ratte getestet wurden¹⁰⁰.

Anethol (Abb. 11), der Hauptbestandteil von Fenchelsamen, ist chemisch ähnlich dem Neurotransmitter Dopamin, und hat eine entspannende Wirkung auf die glatte Darmmuskulatur isolierter Gebärmutter der Ratte¹⁰¹ und Tracheerringe der Meerschweinchen¹⁰². In einer Pilotstudie bei Patienten mit Reizdarmsyndrom, reduziert das Fenchelöl Bauchschmerzen, ein Mechanismus wahrscheinlich vermittelt durch die Anethol-abhängige Relaxation der glatten Darmmuskelzellen¹⁰³.

Pfefferminzöl interagiert mit Ca^{2+} -Kanälen, um eine Entspannung der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltrakts zu bewirken¹⁰⁴.

1.3.2.8. Hormonelle Wirkung

Die Stimulationseigenschaften ätherischer Öle liegen in ihrer Struktur, die den tatsächlichen Hormonen teilweise sehr ähnlich ist. Die einzelnen flüchtigen Ölverbindungen werden vom *Nervus olfactorius* auf der Nasenrückenrückseite nachgewiesen, die mehr als 1000 Arten von Rezeptoren trägt und über den intrakraniellen Riechkolben direkt mit dem limbischen

System im Hypothalamus und damit mit dem autonomen Nervensystem verbunden ist. Dementsprechend wurden Wirkungen auf das endokrine und das Immunsystem nachgewiesen¹⁰⁵.

Wenn ein Stressor die Hirnrinde erreicht, wird vom Hypothalamus ein adrenocorticotropes Hormon (ACTH) freigesetzt, das die Sekretion von Cortisol aus der Nebennierenrinde stimuliert¹⁰⁶. Basierend auf diesem Wissen wurde in verschiedenen Forschungsprojekten der Speichelcortisolspiegel als Indikator für die Stressreduktion verwendet und gezeigt, dass während der emotionalen Verbesserung nach der Entspannung auch die Cortisolspiegel gesenkt werden¹⁰⁷. In einer Studie wurde bewiesen, dass diese Veränderungen der Speichelcortisolwerte einzelner Probanden unter der Bergamottenöl-Aromatherapie eng mit ihren individuellen Persönlichkeiten und Lebensweisen zusammenhängen¹⁰⁸.

Mehrere aktuelle Studien analysierten die Fähigkeit von komplementären und alternativen Medikamenten zur Linderung von Wechseljahrsbeschwerden¹⁰⁹. Geranial, Neral, Geraniol, Nerol und trans-Anethol (Abb. 11) heben den Östrogenspiegel an, im Vergleich zu Eugenol, das antiöstrogene Aktivität aufweist¹¹⁰.

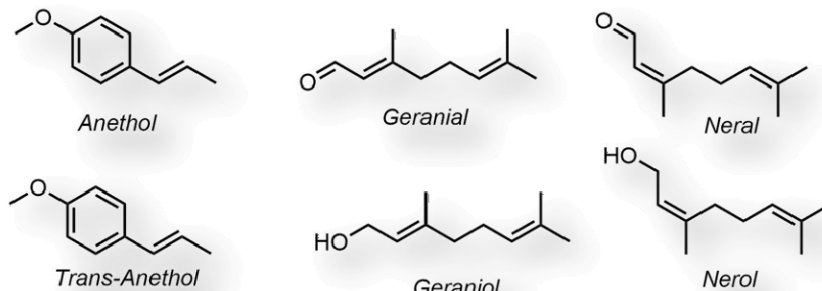


Abbildung 11: Anethol, trans-Anethol, Geranial, Geraniol, Neral, Nerol

1.3.2.9. Anxiolytische Wirkung

Ätherische Öle werden verwendet, um Körperspannung und emotionalen Stress zu reduzieren. Die meisten therapeutisch verwendeten ätherischen Öle mit entspannender und anxiolytischer Wirkung sind Bergamotte, Lavendel und Geranium.

Komarovas und Avilovs Ergebnisse zeigten, dass die regelmäßige Verwendung ätherischer Öle den parasympathischen Rhythmus von Schülern steigern kann¹¹¹. Seo untersuchte, ob

Inhalation verschiedener ätherischer Öle zur einer effektiven Stressreduktion führen kann. Ihre Studie zeigte, dass bei den Schülern, die Aromabehandlung erhielten, das Stressniveau signifikant niedriger war¹¹².

Bagetta *et al.* untersuchten die Leistung des Hirnwellenspektrums und fanden heraus, dass das ätherische Bergamotöl wirksam bei der Verringerung der Angst von Personen mit leichter Depression war und ebenfalls die Schmerzen bei Krebspatienten reduzierte¹¹³.

Es wurde bestätigt, dass Lavendelöl nachweisliche antikonvulsive, anxiolytische und neuroprotektive Eigenschaften¹¹⁴ und die Rosmarinsäure, eine der Hauptkomponenten von Rosmarinöl, anxiolytische und antidepressive Eigenschaften besitzt¹¹⁵.

Silexan ist ein standardisiertes ätherisches Öl, das aus Blüten des *Lavandula angustifolia* mit 36% Linalool und 34% Linalylacetat hergestellt wird¹¹⁶. Silexan hat klinische anxiolytische Wirkung in kontrollierten Studien bei Patienten mit generalisierter und subsyndromaler Angststörung gezeigt¹¹⁷. Es zeigte sich eine verringerte 5-HT_{1A}-Rezeptorbindung in bestimmten Gehirnbereichen (*Hippocampus*) bei Verabreichung von Silexan bei gesunden Freiwilligen¹¹⁸ was die Hypothese verstärkt, dass Serotonin die anxiolytische Wirkung von Lavendelöl vermittelt.

Es wurde auch berichtet, dass Neroliöl durch die Regulierung von 5-HT-Rezeptoren¹¹⁹ an Mäusen sedative, anxiolytische und antidepressive Wirkungen hat. Am Limonen, eine der wichtigsten chemischen Komponente im ätherischen Öl von *Citrus aurantium* L. var. *amara*, wurde gezeigt, dass es anxiolytische und entspannende Wirkungen hat, was auf sedative Aktivität¹²⁰ bei Mäusen hinweist. Darüber hinaus berichtete eine Studie an Ratten, dass die olfaktorische Stimulation mit Grapefruitöl, das reich an Limonen ist, die sympathischen Nerven durch die Aktivierung von Histamin-H₁-Rezeptoren stimulierte und dass die Limonen-Behandlung ähnliche Reaktionen induzierte¹²¹. Limonenhaltiges Bergamotteöl zeigte ebenfalls direkte vasorelaxierende Wirkung¹²².

Die *Salvia* Arten sind besonders wegen ihrer wohltuenden Wirkung auf die Verhaltensfunktion, einschließlich der Behandlung von Depressionen, Gedächtnisstörungen und altersbedingten Gedächtnisverlusten, bekannt. Dies beweist die Tatsache, dass mehrere *Salvia*-Spezies in der Lage sind, Butyrylcholinesterase und Acetylcholinesterase *in vitro* zu inhibieren¹²³.

1.4. Muskatellersalbeiöl

Die Gattung *Salvia*, aus der Familie der Lippenblütler (lat. Lamiaceae) besitzt rund 900 verschiedene Arten und gehört damit zur größten Gattung innerhalb dieser Familie. Einiger ihrer Vertreter, wie *Salvia sclarea* L. und *Salvia officinalis* L. werden weltweit als wichtige Quellen für Gewinn von ätherischen Ölen angebaut. *Salvia sclarea*, auch bekannt als "Muskatellersalbei", ist einer der wichtigsten aromatischen Pflanzen, die in den Mittelmeerländern heimisch ist und seit der Antike vor allem als Heilmittel und Gewürz angewendet wurde¹²⁴.

Als zweijährige oder mehrjährige Pflanze bis zu einem Meter hoch mit großen filzig-behaarten, grünen Blättern und kleinen blauen, weißen oder violetten Blumen¹²⁵, ist Muskatellersalbei heutzutage im nördlichen Mittelmeerraum, Zentralasien und in einigen Gebiete in Nordafrika eine weit verbreitete Art¹²⁶. Die ganze Pflanze, insbesondere die Blütenstände, besitzt einen starken aromatischen Duft und das ätherische Öl zeichnet sich durch einen frischen blumigen und krautigen Geruch aus, der einen wirtschaftlichen Wert für Kosmetika und als Geschmacksstoff in Nahrungsmittel- und Likörpräparate hat.

Biologische Aktivitäten des Muskatellersalbeis manifestiert sich durch verschiedene Komponenten, die für medizinische und pharmazeutische Anwendungen eingesetzt werden¹²⁷. Viele Studien berichteten über analgetische, entzündungshemmende¹²⁸, antimikrobielle Wirkung, sowie antivirale¹²⁹, hämatostatische und antitumorale Eigenschaften der Pflanzenölfractionen und ihre Beziehung zur chemischen Zusammensetzung des Öls¹³⁰.

Aus phytochemischer Sicht sind Pflanzen der Gattung *Salvia* von besonderem Interesse aufgrund der Vielfalt von Sekundärmetaboliten, die in diesen Pflanzen produziert werden, wie Flavonoide, Monoterpenoide, Triterpene und mehrere Diterpene mit Abietan- und Clerodangrundgerüst¹³¹. Die wichtigsten Komponenten in dem Muskatellersalbeiöl sind Alkohole (Linalool, Terpeneol) und Ester (Linalylacetat, α -Terpinylacetat, Geranylacetat) (Tabelle 1)¹³².

Eine frühere Studie zeigte, dass Muskatellersalbeiöl Linalylacetat, Linalool, Geranylacetat und Terpeneol als Hauptkomponenten enthielt¹³³, während das ätherische

Muskatellersalbeiöl aus Italien Linalool, Linalylacetat, Geranylacetat, *trans*- β -Ocimen und Caryophyllenoxid als dominante Komponenten besaß¹³⁴.

Soković untersuchte die chemische Zusammensetzung von wildem *S. sclarea* aus Südserbien. Laut dieser Studie war der Hauptbestandteil des Muskatellersalbeiöls das Diterpen Sclareol (28,29%). Farkaš *et al.* berichteten, dass das ätherisches Öl aus den Blüten des Muskatellersalbeis durch einem hohen Gehalt an Linalool, Sclareol und Linalylacetat charakterisiert wurde, wohingegen Gmacren D, Bicyclogermacren, β -Caryophyllen und Spathulenol als Hauptinhaltsstoffe des Öls aus den Blättern der Stammpflanze gefunden wurden¹³².

Allerdings wurden in einer Studie aus dem Jahr 2008 34 Bestandteilen des Muskatellersalbeiöls identifiziert. Diese 34 identifizierte Komponenten repräsentieren 98,94% des gesamten Öls. Die Hauptkomponenten waren Linalylacetat, Linalool, α -Terpineol, α -Pinen, 1,8-Cineol, Limonen, β -Caryophyllen und β -Terpineol¹²⁵.

Die chemische Zusammensetzung von Muskatellersalbeiöl aus Tadschikistan bestanden aus 59 Verbindungen, die 94,2% der gesamten Zusammensetzung darstellten. Das Öl wurde dominiert von dem Monoterpenester Linalylacetat und dem entsprechenden Alkohol Linalool. Andere wichtige Komponenten waren α -Terpineol und Gmacren D¹³⁵. Die unterschiedliche chemische Zusammensetzung des Muskatellersalbeiöls äussern sich durch den geografischen Lebensraum, Ernte- und Kultivierungsbedingungen der Pflanze, sowie welche Pflanzenteil verwendet wurde (Tabelle 1)¹³⁶.

Die Literatur zu ätherischem Muskatellersalbeiöl weist auf seine verschiedenen therapeutischen Eigenschaften hin. sein Tonikum wird für Gebärmutter und Gebärmutter-assoziierte Probleme verwendet, und es reguliert auch die Menstruationsperioden, lindert Spannungen und Muskelkrämpfe. Es hilft bei der Kontrolle der Talgproduktion und kann daher sowohl für trockene als auch für fettige Haut verwendet werden, zusammen mit Akne, Falten und zur Kontrolle von Cellulite¹³⁷.

Tabelle 1: Chemische Zusammensetzung des Muskatellersalbeiöls

Hauptinhaltsstoffe	Konzentration (in %)	Quelle
Sclareol	11	Yousefzadi <i>et al.</i> , 2007
Germacren	9.80	
D linalool	9	
Linalyl acetat	52.83	Dzamic <i>et al.</i> , 2008
Linalool	18.18	
α -Terpineol	5	
Linalool	42.30	Kuźma <i>et al.</i> , 2009
α -Terpineol	13.40	
Geraniol	6.30	
Linalool	40.24	Verma <i>et al.</i> , 2010
Linalyl acetat	34.51	
β -Myrcene	5.47	
Linalyl acetat	39.20	Sharopov <i>et al.</i> , 2012
Linalool	12.50	
Germacren D	11.40	
Sclareol	11	Paknejadi <i>et al.</i> , 2012
Germacren D	9.80	
β -Caryophyllen	9	
Linalool	9	
Linalyl acetat	56.88	Hristova <i>et al.</i> , 2013
Linalool	20.75	
Germacren D	5.08	

Die Hauptkomponenten im Muskatellersalbeiöl, Linalylacetat und Linalool (Abb. 12) zeigen starke entzündungshemmende Wirkung gegen Ödeme bei Ratten. Eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie wurde durchgeführt, um die analgetische Wirkung der beiden Komponenten zu erforschen. Die Ergebnisse bestätigten, dass die Patienten in der Gruppe mit ätherischen Ölen (Mischung von Lavendel, Muskatellersalbei und Majoran) signifikante Verringerung der Menstruationskrämpfe zeigten¹³⁸. Eine neue Studie zeigte, dass Linalylacetat und Linalool starke antifungale Wirkung gegenüber humanpathogenen Hefepilz *Candida albicans* besitzen¹³⁹. Die Inhalation von Muskatellersalbeiöl führte zu einem signifikant reduzierten systolischen Blutdruck durch die spasmolytische Wirkung von Linalylacetat auf die glatten Gefäßmuskeln¹⁴⁰.

Der pharmakologische Mechanismus von Muskatellersalbeiöl für antidepressive Aktivitäten wurde durch Modulation des Dopaminweges und Hemmung der Enzym-Acetylcholinesterase erklärt, was sich auch auf die Wirkung des Linalylacetat und Linalool bezieht¹⁴¹.

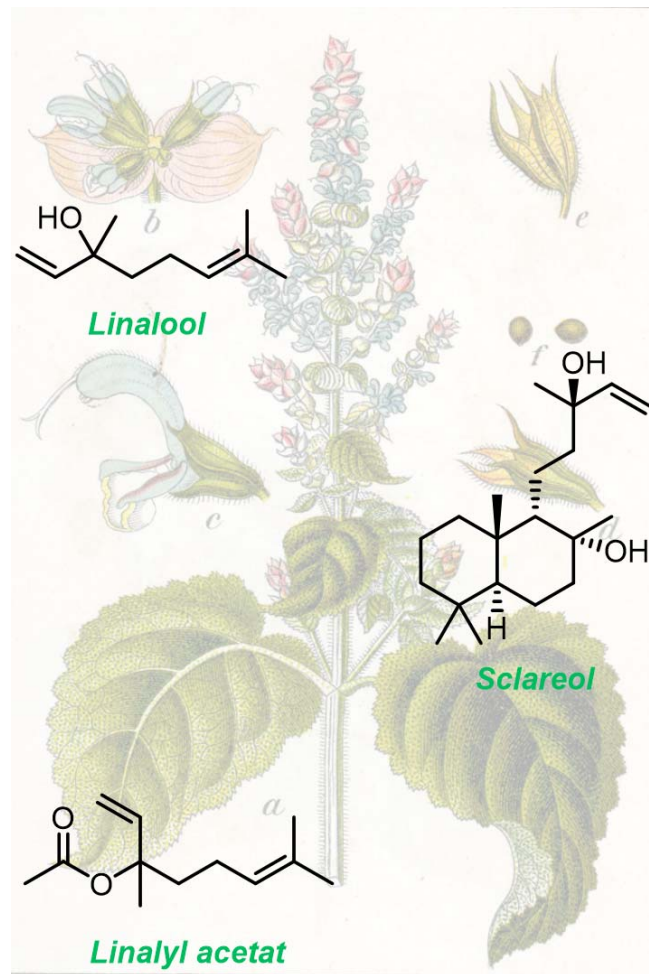


Abbildung 12: Inhaltsstoffe des Muskatellersalbeiöls

Salvia sclarea hat weitere bioaktive Verbindungen wie Salvinolon, Salvipison, Acetylsalivipison und Sclareol¹⁴².

Sclareol ist ein Diterpenalkohol vom Labdan-Typ, der bei vier Pflanzenarten aus vier verschiedenen Familien gefunden wurde: *S. sclarea* (Lamiaceae), *Cistus creticus* (Cistaceae), *Nicotiana glutinosa* (Solanaceae) und *Cleome spinosa* (Brassicaceae)¹⁴³. Muskatellersalbei ist die Pflanzenart, die vorwiegend für die Produktion und Isolierung von Sclareol verwendet wird. Obwohl Sclareol antibakteriell, antimykotisch und wachstumsregulierend wirkt, ist seine Funktion in der Pflanze noch unklar¹⁴⁴. Eine Hauptverwendung von Sclareol ist in der Duftstoffindustrie. Sclareol ist das häufigste Ausgangsmaterial für die Synthese von Ambrox®, das als wertvoller und nachhaltiger Ersatz für Ambra dient, eine von Pottwalen abgesonderte wachsartige Substanz. Ambergri wurde historisch für seinen moschusartigen und süß-erdigen Geruch geschätzt und wird seit vielen Jahren in der Duftstoffindustrie verwendet¹⁴⁵.

Huang *et al.* bemerkten, dass Sclareol die Entzündungsreaktion durch Hemmung der Expression von COX-2 und iNOS reguliert. Diese Befunde weisen darauf hin, dass Sclareol das Potenzial besitzt um Arthritis zu behandeln¹⁴⁶.

Mehrere frühere Studien zeigten die Anti-Tumor- und Immunregulation Aktivität von Sclareol. Es wurde berichtet, dass intratumoral injiziertes Sclareol Anti-Tumor-Aktivitäten aufweist sowie die Immunantwort moduliert, regulatorische T-Zellen reduziert und den Tumorwachstum *in vivo* hemmt¹⁴⁷. Diese Verbindung hat jedoch die Fähigkeit gezeigt, in den Leukämiezelllinien Apoptose auszulösen. Es gibt zunehmend experimentelle und epidemiologische Beweise, die zeigen, dass Sekundärmetaboliten das Potenzial besitzen, als chemopräventive Mittel zu dienen, die die Karzinogenese stoppen oder rückgängig machen. In dieser Hinsicht haben Wissenschaftler bereits experimentelle Befunde zur Verfügung gestellt um zu zeigen, dass Sclareol *in vitro* und *in vivo* Antikrebsaktivitäten aufweist¹⁴⁸.

Mit durchschnittlich 1%-igem Gehalt an Sclareol besitzt das Muskatellersalbeiöl eine östrogenähnliche Wirkung, da Sclareol strukturell ähnlich dem menschlichen Östrogen ist (Abb. 13). Laut D. Stewart könnte Sclareol mit intrazellulären Östrogenrezeptoren in Zielorganen als Östrogenrezeptoragonisten oder -antagonisten interagieren, da Sclareol wie menschliche Geschlechtshormone Östradiol und Androstendiol die chemische Struktur eines zweiwertigen Alkohols besitzt¹⁴⁹.

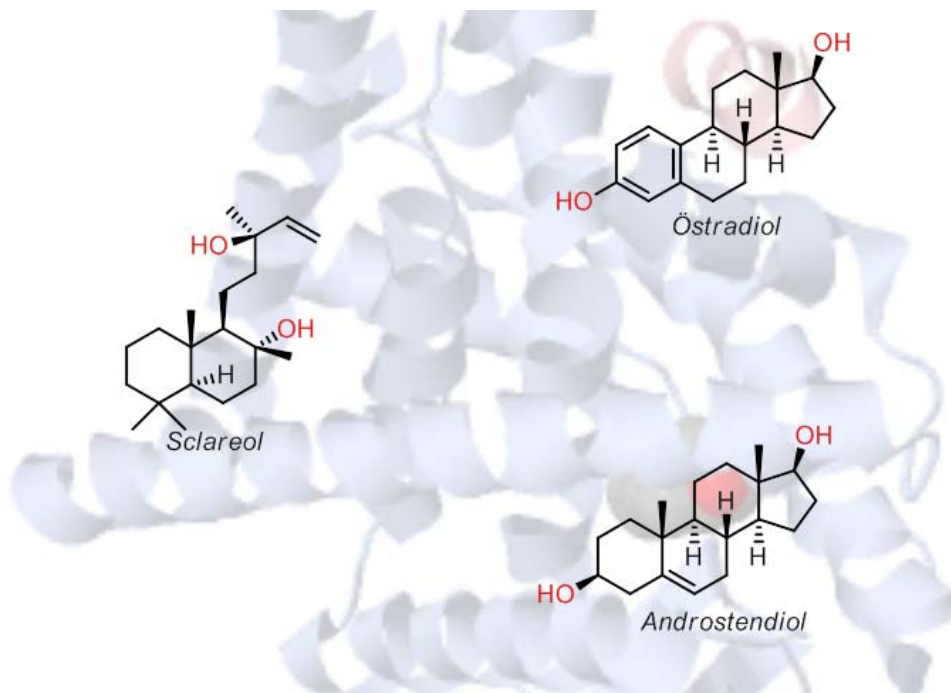


Abbildung 13: Struktureller Vergleich zwischen Sclareol und menschlichen Hormonen

In der Studie im Jahr 2007 zeigte die isolierte Verbindung, 13-Epi-Sclareol, die auch in Muskatellersalbei vorkommt, antiproliferative Aktivitäten gegen Brust und Gebärmutterkrebszellen *in vitro*, war aber für normale Zellen nicht toxisch¹⁵⁰. Diese Wirkung deutet auf die Möglichkeit hin, dass Sclareol die Fähigkeit zur Wechselwirkung mit Östrogenrezeptoren haben könnte.

Frühere empirische Forschung fand eine hochsignifikante Korrelation zwischen depressiven und menopausale Symptomatik¹⁵¹. Östrogen beeinflusst mehr als 400 Körperfunktionen und besonders erhöht es die Geschwindigkeit des Abbaus von Monoaminoxidase und intraneuronalen Serotonin-Transport und verbessert damit die Stimmung¹⁵². Die Studien zeigten, dass der plötzliche Östrogenentzug, schwankendes Östrogen, und anhaltender Östrogenmangel mit signifikanter Stimmungsstörung korrelieren¹⁵³. Die bestätigte die östrogen-stimulierende Wirkung des Muskatellersalbeiöls¹⁵⁴.

2. EXPERIMENTELLER TEIL

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Diplomarbeit die gewohnte männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

2.1. Einleitung

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte der Einfluss des ätherischen Öls von *Salvia sclarea* L. auf psychophysiologische Parameter bei Probanden nach inhalativer Applikation ermittelt werden. Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag auf der Untersuchung der geschlechtsspezifischen Unterschiede nach Inhalation des Muskatellersalbeiöls.

Bei dieser placebokontrollierten, randomisierten Zwischensubjekteffekte-Studie wurden 32 Probanden, davon die Hälfte Frauen, unter dem Einfluss von Muskatellersalbeiöl gegenüber einer Placebo-Kontrollbedingung (Wasser) an unterschiedlichen Tagen in zwei Sitzungen untersucht.

Das ätherische Muskatellersalbeiöl bzw. das reine Wasser wurden über eine Duftlampe im Raum verteilt. Dabei wussten die Probanden nicht um welches Öl bzw. Wasser es sich handelte, um mögliche Erwartungshaltungen der Teilnehmer zu vermeiden.

Zur Beginn und am Ende der 45-minütigen Sitzung wurden bei den Probanden physiologische Parameter (Blutdruck und Herzfrequenz) gemessen, sowie der psychische Zustand mittels Fragebogen erfragt.

2.2. Teilnehmer

An dieser Pilotstudie nahmen 16 weibliche (mittleres Alter: 25.19; SD = \pm 2.88 Jahre) und 16 männliche Personen (mittleres Alter: 27.06; SD = \pm 4.07 Jahre) teil. Davon waren 25 Nichtraucher (13 Frauen und 12 Männer), 7 Raucher (3 Frauen und 4 Männer) und 5 Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel verwendeten. Alle Teilnehmer stammten aus dem Freundes oder Bekanntenkreis, vor allem aus universitärem Umfeld.

Am Beginn der Studienteilnahme stand ein persönliches oder telefonisches Gespräch mit jedem Teilnehmer, in dem man den Ablauf der Studie erklärte. Den Probanden wurde bekannt gegeben, dass die Erhebung der Stimmungslage mittels eines Fragebogens und Messungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks durchgeführt wird. Das Ziel der Studie, sowie das verwendete Öl wurde den Probanden erst am Ende der letzten Sitzung erläutert.

Die Teilnahme an dieser Studie erfolgte freiwillig. Die Probanden konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die potentiellen Teilnehmer sollten bestimmte Teilnahmebedingungen erfüllen, um an der Studie mitzuwirken¹⁵⁵.

Teilnahmebedingungen

Folgende Teilnahmebedingungen mussten erfüllt werden:

- ☞ Das Alter zwischen 18 und 40 Jahren
- ☞ Keine Nacht- und Schichtarbeit
- ☞ Keine Schwangerschaft oder Stillzeit
- ☞ Keine Dauermedikation
- ☞ Keine Erkrankungen wie Asthma, Bluthochdruck, neurologische oder hormonelle Erkrankungen
- ☞ Keine Allergie
- ☞ Keine Erkältung oder Schnupfen
- ☞ Kein Stress (Zeitnot, Prüfung, Termindruck)
- ☞ Keine koffeinhaltigen Getränke drei Stunden vor der Sitzung
- ☞ Keine körperliche und psychische Belastung vor der Sitzung
- ☞ Keine Parfüms oder Deos während der Sitzung tragen
- ☞ Vorkommnisse bezüglich Gesundheit umgehend melden

2.3. Räumlichkeit

Die praktische Durchführung der Studie fand in einem geeigneten, einfach gehaltenen Raum an der Universität Wien im Department für klinische Pharmazie und Diagnostik statt. Um die Teilnehmer so wenig wie möglich durch Tageszeit oder Wetterbedingungen zu beeinflussen, wurden während der Sitzung die Jalousien geschlossen. Dadurch wurde der Raum verdunkelt und künstliches Licht wurde zur Ausleuchtung verwendet.

Der Untersuchungsraum verfügte über zwei Tische und zwei Stühle, sowie Kästen und Regale, in denen sich Studienutensilien bzw. Studienunterlagen (Blutdruckmesser, Riechstreifen, Fragebögen, Einwilligungserklärung) befanden. Einer der beiden gegenüberliegenden Tische war mit einem Computer und der Duftlampe ausgestattet und wurde vom Studienleiter besetzt, am anderen Tisch saßen die Probanden¹⁵⁵.

2.4. Studienmaterial

2.4.1. Blutdruckmessgerät

Ein vollautomatisches Oberarm-Blutdruckmessgerät mit Zugbügelmanschette, Tensoval® comfort (Hersteller: Paul Hartmann AG 89522 Heidenheim, Deutschland), wurde zur Ermittlung des systolischen / diastolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz eingesetzt.

Laut Gebrauchsanweisung arbeitet das oben angeführte Messgerät mit der oszillometrischen Methode und eignet sich ideal für die regelmäßige Blutdruckkontrolle zu Hause. Die Vitalwerte (systolischer und diastolischer Blutdruck) und der Puls der Probanden wurden vor und nach der Sitzung gemessen (Abb. 14)¹⁵⁵.



Abbildung 14: Blutdruckmessgerät von Tensoval® comfort (<https://hartmann.info>, abgerufen am 25.11.2017)

2.4.2. Duftlampe

Eine Duftlampe wurde mittels einer kleinen Kerze, die unter einer Glasschale mit 10 ml Wasser und drei Tropfen ätherischem Öl (Muskatellersalbeiöl) im Falle der Verumgruppe aufgestellt (Abb. 15). Durch die sanfte Erwärmung verteilte sich der Duft im Untersuchungsraum. Eine Voruntersuchung der Duftkonzentration wurde durchgeführt, um die passende Konzentration zum Zweck dieser Studie zu erzielen. Anstelle von Muskatellersalbeiöl wurde bei der Kontrollgruppe reines Wasser erwärmt¹⁵⁵.



Abbildung 15: Duftlampe (Pirker, 2013¹⁵⁵)

2.4.3. Ätherisches Öl

Das in der vorliegenden Studie verwendete Muskatellersalbei Öl wurde von der Firma Kurt Kitzing GmbH, Wallerstein (Deutschland), bereitgestellt (Abb. 16). Die qualitative und quantitative Zusammensetzung des ätherischen Muskatellersalbeiöls mit einer Chargennummer 800739 sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Zusammensetzung des verwendeten Muskatellersalbeiöls, *Salvia sclarea*, Chagennummer: 800739, Kurt Kitzing

substanzbez.	Apex RT	RI ^d	%Area
<i>trans</i> -2-hexenal	12.53	852	0.02
<i>cis</i> -3-hexenal	12.64	854	0.21
hexanal	13.10	865	0.12
α -pinen	16.81	942	0.11
camphen	17.65	959	0.03
1-octen-3-ol	18.61	978	0.04
sabinen	18.75	981	0.21
β -pinen	19.08	988	0.12
myrcen	19.30	992	0.71
<i>cis</i> -dehydroxy linalooloxid	19.52	996	0.10
<i>cis</i> -3-hexenylacetat	19.92	1004	0.04
<i>trans</i> -dehydroxy linalooloxid	20.28	1011	0.07
α -terpinen	20.93	1024	0.01
<i>p</i> -cymen	21.30	1031	0.02
limonen	21.57	1037	0.41
<i>cis</i> -ocimen	21.60	1038	0.28
<i>trans</i> -ocimen	22.22	1049	0.52
γ -terpinen	23.04	1065	0.02
<i>trans</i> -linalooloxid	23.73	1079	0.02
terpinolen	24.61	1096	0.12
linalool	24.91	1102	22.06
neraloxid	27.74	1159	0.05
borneol	28.79	1180	0.04
terpinen-4-ol	29.24	1189	0.04
α -terpineol	29.82	1201	2.17
linalylformiat	30.76	1221	0.17
neral	31.33	1233	0.41
linalylacetat	32.51	1258	61.31
geranial	32.60	1259	1.12
bornylacetat	34.40	1298	0.05
geranylformiat	34.67	1303	0.05
terpinylacetat	37.16	1359	0.02
nerylacetat	37.39	1364	0.72
geranylacetat	38.22	1382	1.35
α -copaen	38.87	1397	0.45
β -bourbonen	39.39	1409	0.49
β -caryophyllen	41.00	1447	1.53
β -copaen	41.31	1454	0.05
α -humulen	42.47	1481	0.06
germacren D	43.56	1507	2.48
α -farnesen	43.78	1512	0.28
bicyclagermacren	44.20	1523	0.46
δ -cadinen	45.00	1543	0.14
caryophyllenoxid	47.93	1616	0.23
sclareal	77.97	2230	0.28
summe			99.19

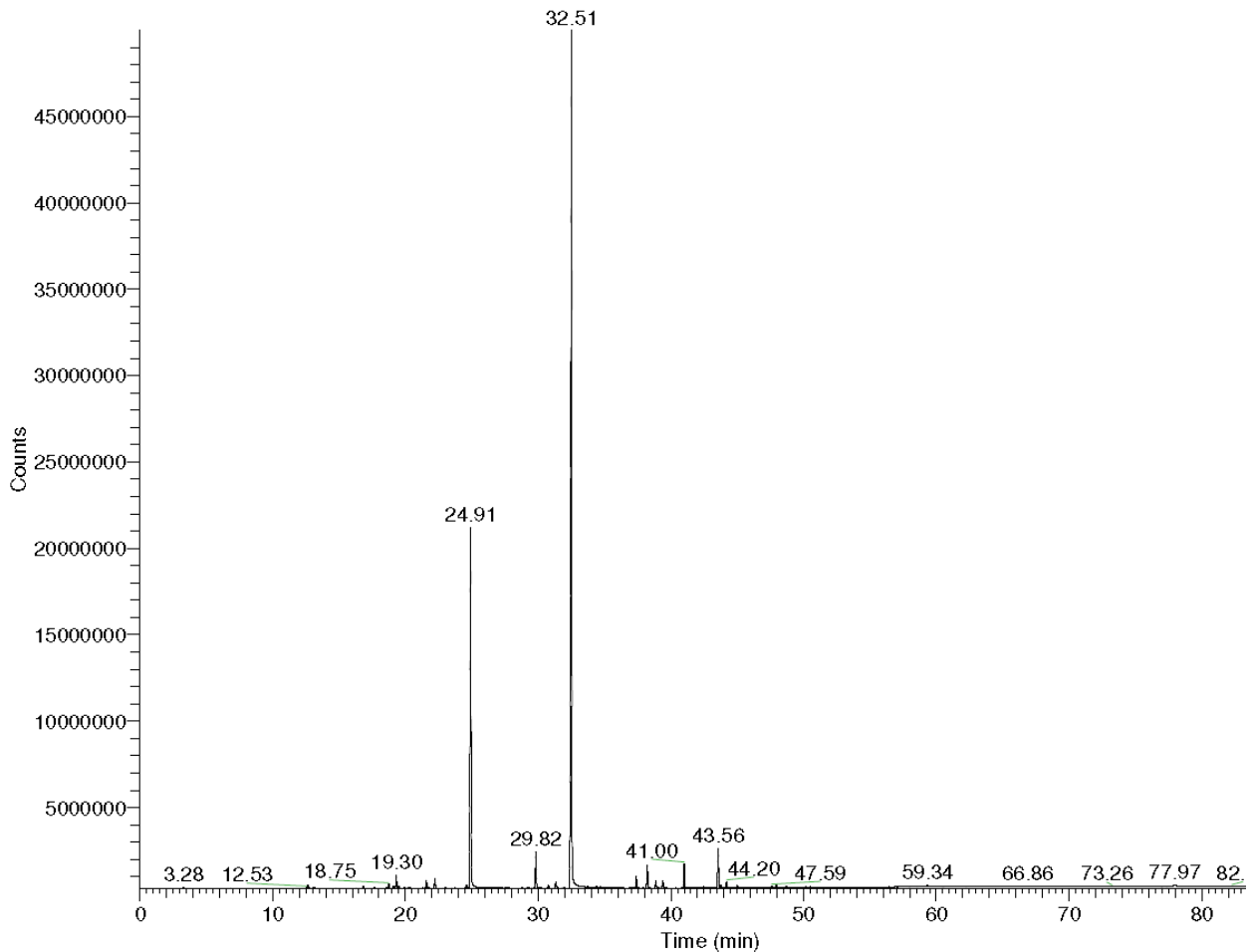


Abbildung 16: GC- von Muskatellersalbeiöl_800739_Ch39_042011, Kurt Kitzing

2.4.4. Befindlichkeitsfragebogen

Neben den physiologischen Parametern wurden im Rahmen dieser Studie auch psychologische Parameter erfasst. Zu diesem Zweck wurde der mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen jeweils vor und nach der Untersuchung eingesetzt¹⁵⁶.

Der standardisierte, mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) ist konzipiert um in drei Dimensionen (Gute - Schlechte Stimmung (GS), Wachheit – Müdigkeit (WM), Ruhe – Unruhe (RU)) die momentane psychische Befindlichkeit der Probanden vor und nach der Anwendung des ätherischen Muskatellersalbeiöls zu erfassen. Er besteht aus 24 Items bzw. Adjektiven, wie z.B. gelassen, zufrieden, glücklich, nervös.

Anhand einer fünf-stufigen Antwortskala von 1 („überhaupt nicht“) bis 5 („sehr“) werden diese Adjektive von den Probanden bewertet (Tabelle 3).

Tabelle 3: Zuordnung der Items zu den Skalen und den Kurzformen (vgl. Steyer et al., 1997)¹⁵⁶

Skala	Kurzform A	Kurzform B
GS	1 zufrieden 8 gut 4 schlecht 11 unwohl	14 wohl 21 glücklich 16 unglücklich 18 unzufrieden
WM	2 ausgeruht 10 munter 5 schlapp 7 müde	17 wach 20 frisch 13 schläfrig 23 ermattet
RU	6 gelassen 12 entspannt 3 ruhelos 9 unruhig	24 ruhig 15 ausgeglichen 19 angespannt 22 nervös

2.4.5. Duftbewertung (Hedonik, Bekanntheit, Intensität und subjektive Wirkung)

Ein Teststreifen wurde mit Muskatellersalbeiöl getränkt und die Probanden haben nach kurzem Schnuppern den Duft am Ende der Sitzung hinsichtlich Hedonik (sehr unangenehm – sehr angenehm), Bekanntheit (völlig unbekannt – sehr bekannt), Intensität (geruchlos – sehr intensiv) und subjektiver Wirkung (beruhigend - anregend) beurteilt¹⁵⁵.

Die Bewertung erfolgte durch Anbringen einer senkrechten Linie auf eine 10 cm lange waagrechte Linie, deren Endpunkte gegenteilige Zustände darstellen.

Bei Werten 0 bis +5 wurde der Duft bei Probanden als angenehm, bekannt, intensiv und anregend wahrgenommen, während bei Werten 0 bis -5 der Duft als unangenehm, unbekannt, geruchlos und beruhigend empfunden wurde¹⁵⁵.

2.5. Versuchsablauf

Der zeitliche Ablauf der Untersuchung wird in Tabelle 4 dargestellt¹⁵⁵.

Die Sitzungen fanden jeden Tag zwischen 08:00 und 13:00 Uhr statt. Aus Rücksicht auf den circadianen Rhythmus erfolgten alle Untersuchungen vormittags. Vor Beginn jeder Untersuchung wurde der Raum gut durchlüftet, abgedunkelt und mit künstlichem Licht erhellt. Der Proband nahm in einem Sessel Platz und hatte eine fünfminütige

Verschlaufpause, in welcher er die Einverständniserklärung bezüglich der Teilnahme an der Studie durchlesen und unterschreiben sollte.

Anschließend folgte die Bewertung des MDBF. Der Proband beurteilte seine momentane psychische Befindlichkeit hinsichtlich GS, WM, RU.

Dannach wurden systolischer und diastolischer Blutdruck, sowie Herzfrequenz mittels Tensoval®comfort Blutdruckmessgerät bestimmt und im Protokollblatt (log sheet) vermerkt. Die Messung erfolgte auf dem linken Oberarm im Sitzen.

In einem separaten Raum wurde das ätherische Muskatellersalbeiöl-Wassergemisch für die Verumgruppe bzw. das reine Wasser für die Kontrollgruppe vom Studienleiter in einer Glasschale zubereitet und dann unter Anwesenheit des Probanden auf der Duftlampe mit Hilfe einer Kerze erwärmt. Dadurch erfüllte der Duft bzw. das reine Wasser den ganzen Raum, während der Proband entspannt saß. In den ersten 20 Minuten konnte der Proband Zeitschriften mit neutralem Inhalt lesen und in den letzten 20 Minuten sollte der Proband ruhig und entspannt sein.

Anschließend wurde der MDBF erneut vom Probanden bewertet und es wurde ein zweites Mal der Blutdruck und Puls gemessen und im Protokollblatt (log sheet) aufgezeichnet.

Als letztes bekam der Proband einen in Öl bzw. Wasser getränkten Teststreifen zu riechen. Er wurde gebeten den Duft hinsichtlich Hedonik, Bekanntheit, Intensität und subjektiver Wirkung zu bewerten.

Wichtig zu erwähnen ist, dass dieser Vorgang zweimal an jeweils unterschiedlichen, nicht aufeinanderfolgenden Tagen bei jedem der 32 Probanden durchgeführt wurde. Da die Probanden sowohl die Verumgruppe, als auch die Kontrollgruppe darstellten, wurden sie aufgefordert zweimal zu der Untersuchung kommen. Einmal wurden die Probanden dem Muskatellersalbeiöl und einmal reinem Wasser ausgesetzt. Eine Sitzung dauerte etwa 55 Minuten¹⁵⁵.

Tabelle 4: Zeitlicher Verlauf einer Sitzung

Minute 1-5	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Ruhepause ❖ Durchlesen der Probandeninformation ❖ Unterschreiben der Einverständniserklärung 	5 min
Minute 5-10	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Mal MDBF ausfüllen ❖ 1. Mal Blutdruck- und Herzschlagfrequenzmessung 	5 min
Minute 10-50	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Entspannungsphase ❖ Inhalation des Muskatellersalbeiöls bzw. des Wasser 	40 min
Minute 50-55	<ul style="list-style-type: none"> ❖ 2. Mal MDBF ausfüllen ❖ 2. Mal Blutdruck- und Herzschlagfrequenzmessung ❖ Messung der Hedonik, Intensität, Bekanntheit und subjektive Bestimmung 	5 min

Wichtig zu erwähnen ist, dass dieser Vorgang zweimal an jeweils unterschiedlichen, nicht aufeinanderfolgenden Tagen bei jedem der 32 Probanden durchgeführt wurde. Da die Probanden sowohl die Verumgruppe, als auch die Kontrollgruppe darstellten, wurden sie aufgefordert zweimal zu der Untersuchung kommen. Einmal wurden die Probanden dem Muskatellersalbeiöl und einmal reinem Wasser ausgesetzt. Eine Sitzung dauerte etwa 55 Minuten¹⁵⁵.

2.6. Datenerhebung

2.6.1. Vitalparameter (Blutdruck und Herzschlagfrequenz)

Zu Beginn und Ende jeder Sitzung wurden mittels Tensoval® comfort (Paul Hartmann AG, Heidenheim, Deutschland) Blutdruckmessgerät systolischer sowie diastolischer Blutdruck und die Herzschlagfrequenz des Probanden gemessen. Während des Vorgangs sollte der Teilnehmer entspannt und ruhig sitzen, bis die drei untersuchten Werte auf dem Messgerätmonitor erscheinen. Die angewendete Methode wird auch "indirekte arterielle Blutdruckmessung" bzw. "nichtinvasive Blutdruckmessung" genannt.

2.6.2. Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)

Im Rahmen dieser Studie wurden psychologische Parameter den Probanden mittels eines MDBF erfasst. Dieser dient der Messung dreier bipolaren Dimensionen der Befindlichkeit:

Gute - Schlechte Stimmung (GS), Wachheit – Müdigkeit (WM), Ruhe – Unruhe (RU). Nach der Sitzung trug der Studienleiter die Werte des Fragebogens mittels Auswertungsschablone in die zugehörige Spalte der jeweiligen Dimension ein. Die Ergebnisse können einen Wert zwischen 8 – 40 erreichen. Die Auswertung der Daten erfolgte im SPSS 16.0.2 Statistikprogramm¹⁵⁶ (Tabelle 3).

Die Datenauswertung erfolgte nach Steyer et al.:¹⁵⁶

❖ **Gute-Schlechte Stimmung:**

Bei hohen Skalenwerten fühlt sich der Proband zufrieden, gut, wohl und glücklich. Ein niedriger Wert deutet auf eine schlechte Stimmungslage und der Proband empfindet Unzufriedenheit, Unglück, Unwohlsein.

❖ **Wachheit-Müdigkeit Stimmung:**

Bei wachem und ausgeruhtem Probanden zeigt die Skala hohe Werte im Vergleich zum müden und schläfrigen Proband, bei dem ein niedriger Skalenwert resultiert.

❖ **Ruhe-Unruhe Stimmung:**

Diese Skala gibt bei hohen Werten an, ob sich der Proband innerlich ruhig, entspannt und ausgeglichen fühlt oder bei niedrigen Werten, ob sich der Proband innerlich unruhig, angespannt und angespannt fühlt.

2.6.3. Duftbewertung

Mittels Lineal wurde das subjektive Duftempfinden (Hedonik, Bekanntheit, Intensität und subjektive Wirkung) am Ende jeder Sitzung gemessen. Die Auswertung erfolgte durch Ausmessen des Abstands vom Nullpunkt (Mitte der 10cm langen waagrechten Linie) bis zur von dem Probanden gekennzeichneten Markierung. Alles rechts vom Nullpunkt (von 0 bis +5) wurde als angenehm, bekannt, intensiv und anregend charakterisiert. Alles links vom Nullpunkt (von 0 bis -5) wurde als unangenehm, unbekannt, geruchlos und beruhigend empfunden¹⁵⁵.

2.7. Datenauswertung

Die erhobenen Daten der Untersuchungsteilnehmer wurden allesamt in das Datenblatt des Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 19 eingetragen. Die Teilnehmer wurden in die linke

Spalte unter ihren Codes eingegeben und in der oberen Zeile wurden folgende Variablen eingetragen: Alter, Geschlecht, Raucher/Nichtraucher, Pille, Anfangswerte und Endwerte der Vitalparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, Puls), Befindlichkeitswerte und die Parameter der Duftbewertung (Hedonik, Bekanntheit, Intensität und subjektive Wirkung). Die Differenz zwischen den jeweiligen Anfangswerten und Endwerten wurde ebenso berechnet. Die Durchführung der statistischen Datenauswertung erfolgte mittels ANOVA und t-Test.

Anova (analysis of variance) ist eine zweifaktorielle univariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung. Dabei wurden Effekte zweier unabhängiger Größen auf eine abhängige Variable betrachtet. Während bei der ANOVA mehrere Mittelwerte beurteilt werden, werden bei der die Analysen mit ungepaarten und gepaarten t-Tests zwei Mittelwerte verglichen. Durchgeführt wurde eine Analyse des Gesamtkollektivs, sowie eine Analyse mit Geschlechts- und Raucher/Nichtraucher- Differenzierung.

Um die statistische Signifikanz der Parameter zu beurteilen, wurde der Signifikanzwert (p-Wert) herangezogen. Falls der p-Wert unter 0.05 (5%) liegt, spricht man von einer statistischen Signifikanz. Wenn der Wert zwischen 0.05 (5%) und 0.1 (10%) liegt, ist die Rede von einem Trend. Ein p-Wert größer als 0.1 (10%) bedeutet, dass die Ergebnisse zufällig sind. Für die graphische Darstellung der Ergebnisse wurde das Programm SigmaPlot® 11.0 herangezogen¹⁵⁵.

3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die erfassten Ergebnisse wurden durch statistische Analyse der Daten von 16 Männern und 16 Frauen ermittelt, von denen sieben Raucher und 25 Nichtraucher waren.

Bei der Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung dienten Duft (*Salvia sclarea* und Wasser) und Zeit (Anfang und Ende der Sitzung) als Innersubjektfaktoren der physiologischen Parameter und des Befindlichkeitsfragebogens. Mittels t-Tests mit verbundenen Stichproben erfolgte die statistische Auswertung der duftbezogenen Parameter Hedonik, Bekanntheit, Intensität und subjektive Wirkung mit.

3.1. Physiologische Parameter

3.1.1. Gesamtkollektiv

Wie in den Tabellen 5 und 6 dargestellt, ergab eine ANOVA mit Messwiederholung kein signifikantes Ergebnis für die erfassten physiologischen Parameter des Gesamtkollektivs in Bezug auf den Duft in der Zeit.

Tabelle 5: Systolischer Blutdruck: Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert

Systolischer Blutdruck Gesamtkollektiv			
	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
Salvia sclarea Anfang	112.75	10.63	0.772
Salvia sclarea Ende	110.97	11.19	
Kontrolle Anfang	112.53	7.59	
Kontrolle Ende	110.22	9.86	

Tabelle 6: Diastolischer Blutdruck: Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert

Diastolischer Blutdruck Gesamtkollektiv			
	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
Salvia sclarea Anfang	73.09	7.76	0.342
Salvia sclarea Ende	71.03	7.89	
Kontrolle Anfang	72.78	6.85	
Kontrolle Ende	72.06	7.78	

Tabelle 7: Herzfrequenz: Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert

Herzschlagfrequenz Gesamtkollektiv			
	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
Salvia sclarea Anfang	74.47	12.21	0.063
Salvia sclarea Ende	72.5	9.57	
Kontrolle Anfang	77.63	11.02	
Kontrolle Ende	72.75	9.21	

Die Ergebnisse für den systolischen Blutdruck ($p = 0.772$) und diastolischen Blutdruck ($p = 0.342$) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen *Salvia Sclarea* und Luft (Wasser), während sich bei der Herzschlagfrequenz ($p = 0.063$) (Tabelle 7) ein Trend abzeichnete.

Betrachtet man beim Gesamtkollektiv die Mittelwerte der Herzschlagfrequenz im Bezug auf den Duft in der Zeit, so zeigte sich sowohl in der Verumgruppe (*S. sclarea*), als auch in der Kontrollgruppe (Wasser) eine Senkung der Pulsrate. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass alle Probanden sich für 45 Minuten im Ruhezustand befunden haben. Diese Abnahme war aber unter dem Einfluss von Muskatellersalbeilöl tendenziell geringer als bei der Kontrollgruppe (Abb. 17). *S. sclarea*-Duft bewirkt also scheinbar einen Trend zur Anregung.

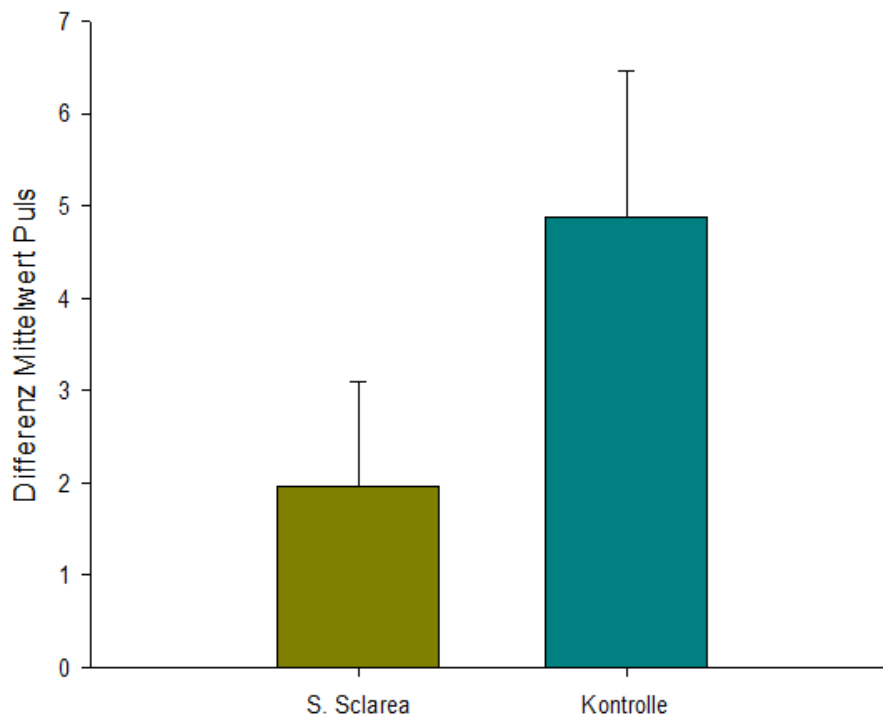


Abbildung 17: Differenz der Mittelwerte (Anfang-Ende) und Standardfehler der Herzfrequenz beim Gesamtkollektiv in den Duftbedingungen

3.1.2. Geschlechtsspezifisch

Dieser Trend wurde bei der geschlechtsspezifischen Differenzierung signifikant ($p = 0,026$). Wurden die Geschlechter miteinbezogen war ein signifikanter Unterschied bei der Herzschlagfrequenz zu finden. Die Senkung der Herzschlagfrequenz bei Männern fiel unter dem Einfluss von *S. sclarea* im Vergleich zur Kontrollgruppe bei weitem niedriger aus. Bei näherer Betrachtung war festzustellen, dass bei Männern so gut wie keine Senkung der Herzschlagfrequenz unter dem Einfluss von *S. Sclarea* zu beobachten war, wobei die Senkung unter dem Einfluss von Wasser stärker ausfiel. Der Puls blieb während der 40 Minuten unter dem Einfluss von *S. sclarea* annähernd so hoch wie zu Beginn der Sitzung. Dies könnte darauf hinweisen, dass *S. Sclarea* scheinbar eine aktivierende Wirkung auf Männer hatte. Bei Frauen verringerte sich die Pulsrate sowohl nach dem Einfluss von *S. Sclarea* als auch Wasser ungefähr gleich stark, was darauf hindeutet, dass *S. Sclarea* scheinbar keine Wirkung auf Frauen erzeugte (Abb. 18).

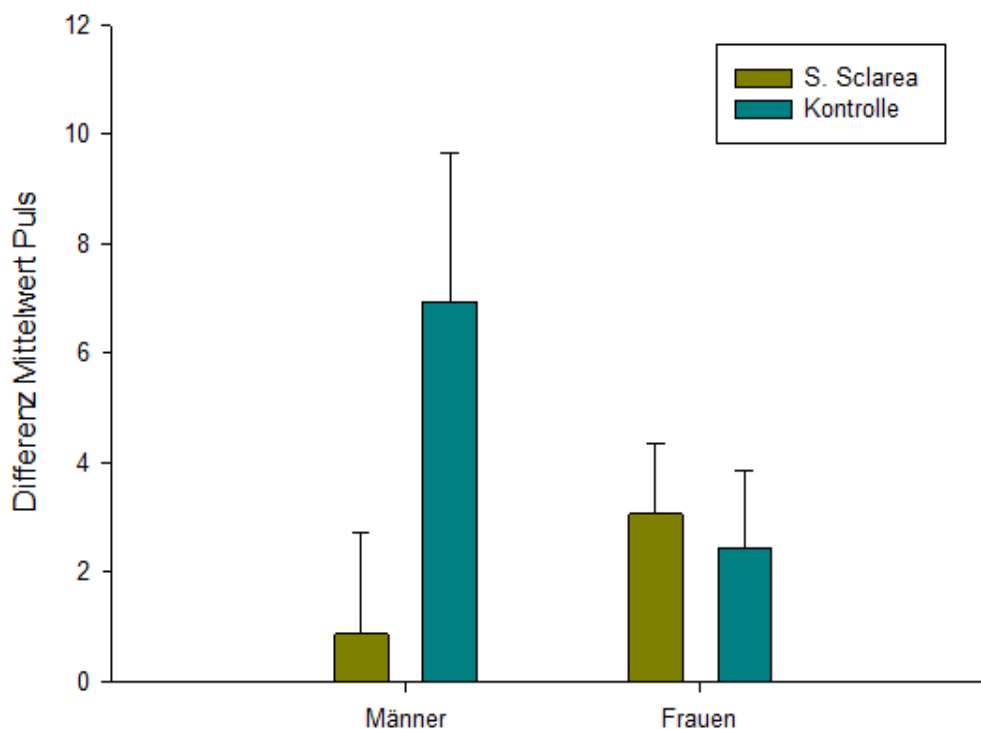


Abbildung 18: Differenz der Mittelwerte (Anfang-Ende) und Standardfehler der Herzfrequenz bei Frauen und Männern mit S.Sclarea und Luft

Hingegen waren bei der Auswertung des systolischen ($p = 0,485$) und diastolischen ($p = 0,772$) Blutdrucks keine statistisch signifikanten Ergebnisse oder Trends zwischen den Geschlechtern in Bezug auf *S. sclarea* und Wasser ermittelbar. Der Blutdruck sank bei beiden Geschlechtern während der Untersuchung.

Dies steht im Widerspruch zu einer Studie aus dem Jahr 2013. Hier wurde der Einfluss des Muskatellersalbeiöls nach Inhalation bei Frauen mit Harninkontinenz unter urodynamischen Beurteilung untersucht und festgestellt, dass das Einatmen von Muskatellersalbeiöl für 60 Minuten eine signifikante Abnahme des systolischen Blutdrucks im Vergleich zur Kontrollgruppe und Lavendelöl hatte. Zudem führte die Inhalation von Muskatellersalbeiöl zu einer statistisch signifikanten Verringerung der Atemfrequenz.

Der Befund in dieser Studie, dass die Inhalation von Muskatellersalbeiöl die Atemfrequenz leicht reduzierte, kann eine Manifestation der mentalen Ruhe sein - durch Verbindung der Inhaltsstoffe des Muskatellersalbeiöls mit Relaxation der glatten Muskulatur und die Wirkung von Muskatellersalbeiöl auf Teile des Gehirns, einschließlich des limbischen Systems, der Hirnrinde Amygdala und Hippocampus - indem sie das Bewusstsein transformieren oder sympathische Nerven unterdrücken. Es wurde ebenso berichtet, dass Muskatellersalbeiöl die Depression durch die Aktivierung von Dopaminwegen reduziert, was darauf hindeutet, dass die Wirkung dieses Öls auf der Aktivierung von Neurotransmittern beruht. Der Grund für die unterschiedliche Ergebnisse könnte es sein, dass in der Studie aus dem Jahr 2013 eine Atemmaske statt einer Duftlampe verwendet wurde, die Inhalation 60 Minuten statt 40 Minuten dauerte und man noch die zusätzlichen physiologischen Parameter, wie die Funktion des limbischen Systems, Amygdala und Hippocampus untersuchte.

3.2. Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragenbogen

3.2.1. Gesamtkollektiv

Die Auswertung der Daten mittels ANOVA mit Messwiederholung ergab für die Befindlichkeitsparameter GS (Gute – Schlechte Stimmung: $p = 0.869$), WM (Wachheit – Müdigkeit: $p = 0.925$) und RU (Ruhe – Unruhe: $p = 0.709$) keine signifikanten Ergebnisse sowie keine Trends im Gesamtkollektiv. In den Tabellen 8, 9 und 10 sind die Ergebnisse für die Befindlichkeitsparameter im Gesamtkollektiv erfasst.

Tabelle 8: MDBF des Gesamtkollektivs für Gute-Schlechte-Stimmung: Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert

Gute – Schlechte - Stimmung Gesamtkollektiv			
	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
Salvia sclarea Anfang	33.19	7.17	0.869
Salvia sclarea Ende	33.88	4.75	
Kontrolle Anfang	33.75	4.71	
Kontrolle Ende	34.66	5.07	

Tabelle 9: MDBF des Gesamtkollektivs für Ruhe – Unruhe: Mittelwert, Standardabweichung und p- Wert

Ruhe - Unruhe Gesamtkollektiv			
	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
Salvia sclarea Anfang	30.34	4.86	0.925
Salvia sclarea Ende	31.78	5.21	
Kontrolle Anfang	30.44	5.52	
Kontrolle Ende	31.97	5.28	

Tabelle 10: MDBF des Gesamtkollektivs für Wachheit - Müdigkeit: Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert

Wachheit - Müdigkeit Gesamtkollektiv			
	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
Salvia sclarea Anfang	29.19	4.42	0.709
Salvia sclarea Ende	29.63	5.80	
Kontrolle Anfang	29.44	4.94	
Kontrolle Ende	30.31	5.51	

3.2.2. Geschlechtsspezifisch

Ebenso ergab eine ANOVA mit Messwiederholung für den Duft in der Zeit (Anfang und Ende der Sitzung) bei geschlechtsspezifischer Differenzierung hinsichtlich der erfassten Daten: GS (Gute – Schlechte Stimmung: $p = 0.944$), WM (Wachheit – Müdigkeit: $p = 0.246$) und RU (Ruhe – Unruhe: $p = 0.204$) keine signifikanten Ergebnisse sowie keine Trends.

3.3. Duftbewertung

3.3.1. Gesamtkollektiv

Aus Tabelle 11 ist zu entnehmen, dass hinsichtlich Hedonik ($p = 0,562$) und Bekanntheit ($p = 0,787$) keine signifikanten Ergebnisse zwischen den Duft und Wasser im Gesamtkollektiv festgestellt wurden. Bei der Datenanalyse der Intensität im Gesamtkollektiv fand man, wie zu erwarten war, eine Signifikanz ($p = 0.000$). Der blumige und herbe Duft des 20%-igen Muskatellersalbeiöls wurde signifikant intensiver empfunden im Vergleich zu Wasser.

Tabelle 11: Duftbewertung des Gesamtkollektivs (Hedonik, Bekanntheit, Intensität, subjektive Wirkung): Mittelwerte, Standardfehler und p-Werte

Salvia sclarea/ Kontrolle Gesamtkollektiv			
	Mittelwert	Standardfehler	p-Wert
Hedonik	-0.3563	0.6071	0.562
Bekanntheit	0.2125	0.7793	0.787
Intensität	7.5219	0.3968	0.000
Wirkung	0.9281	0.5268	0.088

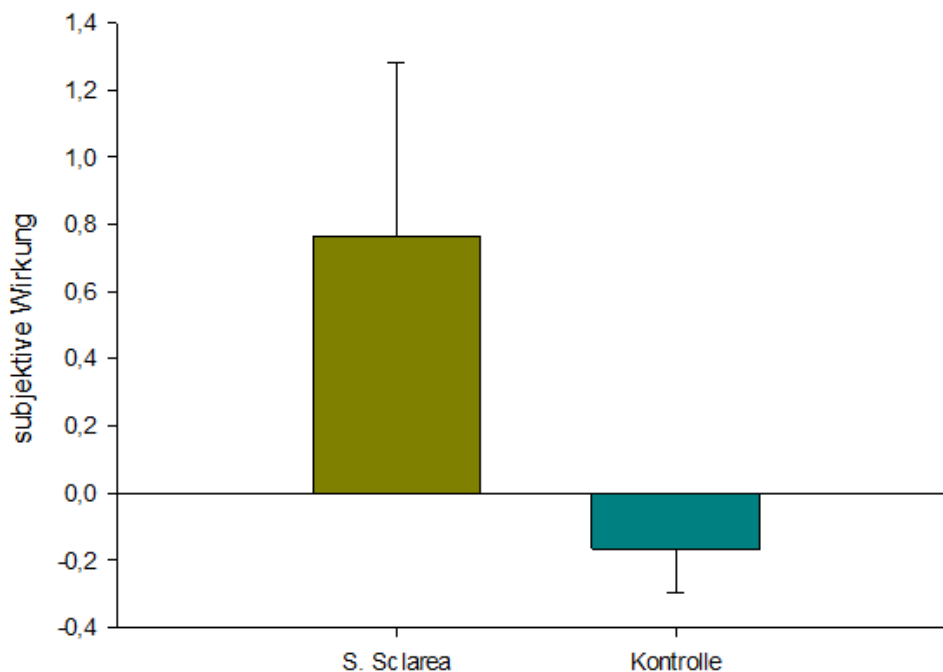


Abbildung 19: Differenz der Mittelwerte (Anfang-Ende) und Standardfehler des Parameters subjektive Wirkung in den Duftbedingungen

Bei der Auswertung der subjektive Wirkung ($p = 0.088$) wurde ein Trend festgestellt. Während die Wirkung der Kontrollbedingung von allen Versuchspersonen als neutral

bemerkt wurde, empfanden sie den Duft von Muskatellersalbei als tendenziell anregender (Abb. 19).

3.3.2. Geschlechtsspezifisch

Der Parameter der subjektiven Wirkung zeigte auch bei der geschlechtsspezifischen Differenzierung einen Trend: Die Männer empfanden den Duft des 20%-igen Muskatellersalbeiöls stark tendenziell anregender ($p = 0.062$) als Wasser. Die Frauen hingegen bewerteten beide Düfte (*S. sclarea* und Wasser) als gleich neutral, also weder anregend noch beruhigend ($p = 0.610$) (Abb. 20).

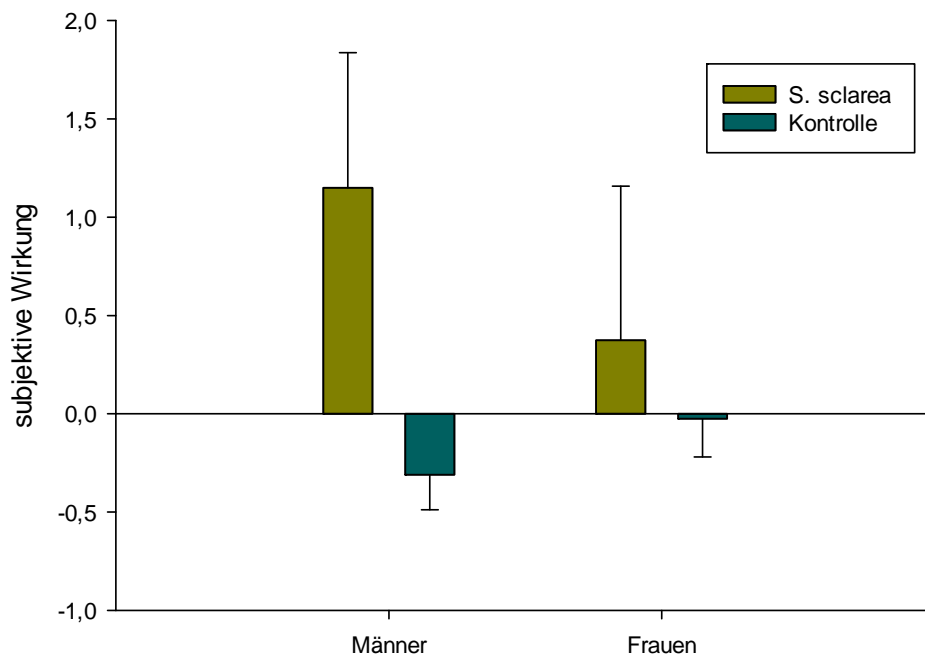


Abbildung 20: Differenz der Mittelwerte (Anfang-Ende) und Standardfehler des Parameters subjektive Wirkung in den Duftbedingungen bei Frauen und Männer mit *S. sclarea* und Wasser (Kontrolle)

Die verzeichneten Trends bei der Untersuchung von Muskatellersalbei könnten auf eine leicht anregende Wirkung dieses Duftes bei Männern hindeuten. Bei Frauen war keinerlei Wirkung zu bemerken. Die Frage, ob eventuell der hormonähnliche Wirkstoff Sclareol für diese Wirkung verantwortlich ist, müsste in einer weiteren Untersuchung mit einem größeren Probandenkollektiv geklärt werden. Die eingeatmete Konzentration dieses Inhaltsstoffes war aber vermutlich zu gering, um einen derartigen Effekt auszulösen. Vielmehr dürfte es der Gesamteindruck des Duftes sein, der die Männer in dieser Studienanordnung tendenziell mehr anregt als Frauen.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Mit dieser Arbeit sollten zwei Ziele verfolgt werden. Erstens die Analyse der Wirkung von Muskatellersalbeiöl auf gesunde Männer und Frauen nach inhalativer Applikation und zweitens die Feststellung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede anhand der gewonnenen Ergebnisse.

Insgesamt wurden 32 Teilnehmer, 16 Frauen und 16 Männer, im Alter von 18 bis 35 Jahren jeweils an zwei unabhängigen Tagen in einer Innersubjekts-Effekt-Studie untersucht. Vor und nach der Inhalation mit Muskatellersalbeiöl bzw. Wasser (Kontrolle) wurden der systolische und diastolische Blutdruck und die Herzfrequenz sowie psychologische Parameter mittels Fragebogen ermittelt. Am Ende jeder Sitzung bewerteten die Probanden den Duft hinsichtlich seiner Bekanntheit, Hedonik, Intensität und der subjektiven Wirkung. Die durch die Fragebögen erhaltenen Daten und die Blutdruckwerte wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) und t-Test statistisch ausgewertet.

In Bezug auf den systolischen und diastolischen Blutdruck waren weder im Gesamtkollektiv, nach Geschlechtsdifferenzierung signifikante Ergebnisse zu verzeichnen. Im Gesamtkollektiv entwickelte sich bezüglich der Herzschlagfrequenz ($p = 0.063$) ein Trend.

Die Ergebnisse des Befindlichkeitsfragebogens waren nicht signifikant.

Hinsichtlich der Hedonik und Bekanntheit werden keine signifikanten Resultate festgestellt werden. Im Gesamtkollektiv entwickelte sich ein Trend bezüglich der subjektiven Wirkung.

5. ABSTRACT

This work aimed to achieve two goals. First, the analysis of the effects of clary sage oil on healthy men and women after inhalation and second, the identification of possible gender differences based on the results obtained.

A total of 32 participants, 16 women and 16 men, aged 18 to 35 years, were studied on two separate days in a within-subject effect study. Before and after inhalation with clary sage oil or water, which served as control, systolic / diastolic blood pressure and heart rates as well as psychological parameters were determined by questionnaire. At the end of each session, subjects rated the scent for its familiarity, hedonics, intensity, and subjective impact. The data obtained by the questionnaires and the blood pressure values were statistically evaluated by analysis of variance (ANOVA) and t-test.

Regarding systolic and diastolic blood pressure, no significant results were recorded either in the overall group or after gender differentiation. There was a trend in the overall population in terms of heart rate ($p = 0.063$).

The results of the mood questionnaire were not significant.

In terms of hedonics and familiarity, no significant results were found. The overall group developed a trend regarding the subjective effect.

6. VERZEICHNISSE

6.1. Literaturverzeichnis

- (1) Ali, B.; Al-Wabel, N. A.; Shams, S.; Ahamad, A.; Khan, S. A.; Anwar, F. 2015: Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5, 601-611.
- (2) Delic, A. 2015: Einfluss des ätherischen Öls der Römischen Kamille auf den Menschen nach Inhalation, Diplomarbeit an der Universität Wien, 1-5.
- (3) Lee, M. S.; Choi, J.; Posadzki, P.; Ernst, E. 2012: Aromatherapy for health care: an overview of systematic reviews. *Maturitas*, 71, 257-260.
- (4) Steflitsch, W.; Wolz, D.; Buchbauer, G. 2013: Aromatherapie in Wissenschaft und Praxis. 1. Auflage, Stadelmann Verlag, 87487 Wiggensbach, 5-20.
- (5) Alok, K.; Rakesh, T.; Sushil, K. 2000: Aromatherapy-an alternative health care through essential oils. *Journal of Medicinal and Aromatic Plant Sciences*, 22, 798-804.
- (6) Kraft, K. 2008: Aromatherapie-Was ist gesichert?. *Erfahrungsheilkunde*, 57, 273-278.
- (7) Buchbauer, G.; Jirovetz, L.; Jäger, W.; Plank, C.; Dietrich, H. 1993: Fragrance compounds and essential oils with sedative effects upon inhalation. *Journal of pharmaceutical sciences*, 82, 660-664.
- (8) Esposito, E. R.; Bystrek, M. V.; Klein, J. S. 2014: An elective course in aromatherapy science. *American journal of pharmaceutical education*, 78, 79, 1-9.
- (9) Lis-Balchin, M. Essential oils and 'aromatherapy': their modern role in healing. *Journal of the royal society of health*, 117, 324-329.
- (10) Chandra, H.; Farooq, A. 2014: Lipoxygenase inhibitory, antioxidant, and antimicrobial activities of selected essential oils. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 7, 79-83.
- (11) Marchand, L. 2014: Integrative and complementary therapies for patients with advanced cancer. *Annals of palliative medicine*, 3, 160-171.
- (12) Silver, W. L.; Moulton, D. G. 1982: Chemosensitivity of rat nasal trigeminal receptors. *Physiology & Behavior*, 28, 927-931.
- (13) Touhara, K.; Vosshall, L. B. 2009: Sensing odorants and pheromones with chemosensory receptors. *Annual review of physiology*, 71, 307-332.
- (14) Féron, F.; Perry, C.; McGrath, J. J.; Mackay-Sim, A. 1998: New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelial neurons. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*, 124, 861-866.
- (15) Angelucci, F.; Silva, V.; Dal Pizzol, C.; Spir, L.; Praes, C.; Maibach, H. 2014: Physiological effect of olfactory stimuli inhalation in humans: an overview. *International journal of cosmetic science*, 36, 117-123.

- (16) Leon, M.; Johnson, B. 2006: Functional units in the olfactory system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103, 14985-14986.
- (17) Dade, L. A.; Zatorre, R. J.; Jones-Gotman, M. 2002: Olfactory learning: convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. *Brain*, 125, 86-101.
- (18) Benarroch, E. E. 2010: Olfactory system Functional organization and involvement in neurodegenerative disease. *Neurology*, 75, 1104-1109.
- (19) Silver, W. L.; Farley, L. G.; Finger, T. E. . 1991: The effects of neonatal capsaicin administration on trigeminal nerve chemoreceptors in the rat nasal cavity. *Brain Research*, 561, 212-216.
- (20) Denda, M.; Denda, S. Denda, M., & Denda, S. 2007: Air-exposed keratinocytes exhibited intracellular calcium oscillation. *Skin Research and Technology*, 13, 195-201.
- (21) Doty, R. L.; Brugger, W. E.; Jurs, P. C.; Orndorff, M. A.; Snyder, P. J.; Lowry, L. D. 1978: Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiology & Behavior*, 20, 175-185.
- (22) Fulbright, R. K.; Skudlarski, P.; Lacadie, C. M.; Warrenburg, S.; Bowers, A. A.; Gore, J. C.; Wexler, B. E. 1998: Functional MR imaging of regional brain responses to pleasant and unpleasant odors. *American Journal of Neuroradiology* 19, 1721-1726.
- (23) Karlson, P.; Lüscher, M. 1959: 'Pheromones': a new term for a class of biologically active substances. *Nature*, 183, 55-56.
- (24) Dalacqua, M.; Barros, M. D. 2006: Feromônios humanos. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, 51, 27-31.
- (25) Spehr, M.; Kelliher, K. R.; Li, X.-H.; Boehm, T.; Leinders-Zufall, T.; Zufall, F. 2006: Essential role of the main olfactory system in social recognition of major histocompatibility complex peptide ligands. *Journal of Neuroscience*, 26, 1961-1970.
- (26) Dorries, K. M.; Adkins-Regan, E.; Halpern, B. P. 1997: Sensitivity and behavioral responses to the pheromone androstenone are not mediated by the vomeronasal organ in domestic pigs. *Brain, behavior and evolution*, 49, 53-62.
- (27) Halpern, M.; Martinez-Marcos, A. Halpern, M., & Martinez-Marcos, A. 2003: Structure and function of the vomeronasal system: an update. *Progress in neurobiology*, 70, 245-318.
- (28) Yamazaki, K.; Beauchamp, G. K. 2007: Genetic basis for MHC-dependent mate choice. *Advances in Genetics*, 59, 129-145.
- (29) Schilling, A.; Perret, M.; Predine, J. 1984: Sexual inhibition in a prosimian primate: a pheromone-like effect. *Journal of endocrinology*, 102, 143-151.
- (30) Skeen, J. T.; Thiessen, D. 1977: Scent of gerbil cuisine. *Physiology & behavior*, 19, 11-14.
- (31) Luo, M.; Fee, M. S.; Katz, L. C. 2003: Encoding pheromonal signals in the accessory olfactory bulb of behaving mice. *Science*, 299, 1196-1201.
- (32) Hays, W. S. Hays, W. S. 2003: Human pheromones: have they been demonstrated?. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 54, 89-97.

- (33) Meadus, W.; Mason, J.; Squires, E. 1993). Cytochrome P450c17 from porcine and bovine adrenal catalyses the formation of 5, 16-androstadien-3 β -ol from pregnenolone in the presence of cytochrome b5. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 46, 565-572.
- (34) Lundström, J. N.; Hummel, T.; Olsson, M. J. 2003: Individual differences in sensitivity to the odor of 4, 16-androstadien-3-one. *Chemical Senses*, 28, 643-650.
- (35) Bensafi, M.; Brown, W.; Khan, R.; Levenson, B.; Sobel, N. 2004: Sniffing human sex-steroid derived compounds modulates mood, memory and autonomic nervous system function in specific behavioral contexts. *Behavioural brain research*, 152, 11-22.
- (36) Havlicek, J.; Murray, A. K.; Saxton, T. K.; Roberts, S. C. 2010: Current issues in the study of androstenes in human chemosignaling. In *Vitamins & Hormones*, 83, 47-81.
- (37) Saxton, T. K.; Lyndon, A.; Little, A. C.; Roberts, S. C. 2008: Evidence that androstadienone, a putative human chemosignal, modulates women's attributions of men's attractiveness. *Hormones and behavior*, 54, 597-601.
- (38) Hummer, T. A.; McClintock, M. K. 2009: Putative human pheromone androstadienone attunes the mind specifically to emotional information. *Hormones and behavior*, 55, 548-559.
- (39) Wyart, C.; Webster, W. W.; Chen, J. H.; Wilson, S. R.; McClary, A.; Khan, R. M.; Sobel, N. 2007: Smelling a single component of male sweat alters levels of cortisol in women. *Journal of Neuroscience*, 27, 1261-1265.
- (40) Savic, I.; Berglund, H.; Gulyas, B.; Roland, P. 2001: Smelling of odorous sex hormone-like compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans. *Neuron*, 31, 661-668.
- (41) Berglund, H.; Lindström, P.; Savic, I. 2006: Brain response to putative pheromones in lesbian women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103, 8269-8274.
- (42) Gulyás, B.; Kéri, S.; T O'Sullivan, B.; Decety, J.; Roland, P. E. 2004: The putative pheromone androstadienone activates cortical fields in the human brain related to social cognition. *Neurochemistry international*, 44, 595-600.
- (43) Shinohara, K.; Morofushi, M.; Funabashi, T.; Mitsushima, D.; Kimura, F. 2000: Effects of 5 α -androst-16-en-3 α -ol on the pulsatile secretion of luteinizing hormone in human females. *Chemical senses*, 25, 465-467.
- (44) McClintock, MK. 2000: Human pheromones: primers, releasers, signalers, or modulators?. In: Wallen K, Schneider JE (eds.), *Reproduction in Context*. Cambridge, MA: MIT Press, 355-420.
- (45) Preti, G.; Cutler, W. B.; Garcia, C. R.; Huggins, G. R.; Lawley, H. J. 1986: Human axillary secretions influence women's menstrual cycles: the role of donor extract of females. *Hormones and Behavior*, 20, 474-482.
- (46) Bensafi, á.; Tsutsui, T.; Khan, R.; Levenson, R.; Sobel, N. 2004: Sniffing a human sex-steroid derived compound affects mood and autonomic arousal in a dose-dependent manner. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 1290-1299.
- (47) Villemure, C.; Bushnell, M. C. 2007: The effects of the steroid androstadienone and pleasant odorants on the mood and pain perception of men and women. *European Journal of Pain*, 11, 181-191.

- (48) Grosser, B. I.; Monti-Bloch, L.; Jennings-White, C.; Berliner, D. L. 2000: Behavioral and electrophysiological effects of androstadienone, a human pheromone. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 289-299.
- (49) Zhou, W.; Yang, X.; Chen, K.; Cai, P.; He, S.; Jiang, Y. 2014: Chemosensory communication of gender through two human steroids in a sexually dimorphic manner. *Current Biology*, 24, 1091-1095.
- (50) Huoviala, P.; Rantala, M. J. 2013: A putative human pheromone, androstadienone, increases cooperation between men. *PLoS one*, 8, e62499.
- (51) Cernoch, J. M.; Porter, R. H. 1985: Recognition of maternal axillary odors by infants. *Child development*, 56, 1593-1598.
- (52) Hepper, P. G. 1988: The discrimination of human odour by the dog. *Perception*, 17, 549-554.
- (53) Havlicek, J.; Roberts, S. C. 2009: MHC-correlated mate choice in humans: a review. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 497-512.
- (54) Zavazava, N.; Wobst, B.; Ferstl, R.; Müller-Ruchholtz, W. 1994: Soluble MHC class I molecules in human body fluids. *Journal of clinical laboratory analysis*, 8, 432-436.
- (55) Porter, R. H. 1998: Olfaction and human kin recognition. *Genetica*, 104, 259-263.
- (56) Heymann, E. W. 2006: The neglected sense—olfaction in primate behavior, ecology, and evolution. *American Journal of Primatology*, 68, 519-524.
- (57) Grammer, K.; Fink, B.; Neave, N. 2005: Human pheromones and sexual attraction. *European journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology*, 118, 135-142.
- (58) Jacob, S.; McClintock, M. K. 2000: Psychological state and mood effects of steroidal chemosignals in women and men. *Hormones and Behavior*, 37, 57-78.
- (59) Beier, K.; Ginez, I.; Schaller, H. 2005: Localization of steroid hormone receptors in the apocrine sweat glands of the human axilla. *Histochemistry and cell biology*, 123, 61-65.
- (60) Kelliher, K. R. 2005: Localization of steroid hormone receptors in the apocrine sweat glands of the human axilla. *Histochemistry and cell biology*, 123, 561-570.
- (61) Bhutta, M. F. 2007: Sex and the nose: human pheromonal responses. *Journal of the royal society of medicine*, 100, 268-274.
- (62) Abolmaali, N. D.; Kühnau, D.; Knecht, M.; Köhler, K.; Hüttenbrink, K.-B.; Hummel, T. (2001): Imaging of the human vomeronasal duct. *Chemical senses*, 26, 35-39.
- (63) Bhatnagar, K. P.; Smith, T. D. Bhatnagar, K. P., & Smith, T. D. 2003: The human vomeronasal organ. V. An interpretation of its discovery by Ruysch, Jacobson, or Kölliker, with an English translation of Kölliker (1877). *The Anatomical Record*, 270, 4-15.
- (64) Brennan, P. 2001: The vomeronasal system. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 58, 546-555.
- (65) Smith, T. D.; Bhatnagar, K. P. Smith, T. D., & Bhatnagar, K. P. 2000: The human vomeronasal organ. Part II: prenatal development. *The Journal of Anatomy*, 197, 421-436.

- (66) Zbar, R.; Zbar, L.; Dudley, C.; Trott, S. A.; Rohrich, R. J.; Moss, R. L. 2000: A classification schema for the vomeronasal organ in humans. *Plastic and reconstructive surgery*, 105, 1284-1288.
- (67) Besli, R.; Saylam, C.; Veral, A.; Karl, B.; Ozek, C. 2004: The existence of the vomeronasal organ in human beings. *Journal of Craniofacial Surgery*, 15, 730-735.
- (68) Carvalho, M. d. F. P. d.; Alves, A. L.; Barros, M. D. 2008: Study on the morphology and frequency of the vomeronasal organ in humans. *International Journal of Morphology*, 26, 283-288.
- (69) Macwan, S. R.; Dabhi, B. K.; Aparnathi, K.; Prajapati, J. 2016: Essential oils of herbs and spices: Their antimicrobial activity and application in preservation of food. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 5, 885-901.
- (70) Wu, F.; Jin, Y.; Xu, X.; Yang, N. 2017: Electrofluidic pretreatment for enhancing essential oil extraction from citrus fruit peel waste. *Journal of Cleaner Production*, 159, 85-94.
- (71) Bakkali, F.; Averbeck, S.; Averbeck, D.; Idaomar, M. 2008: Biological effects of essential oils—a review. *Food and chemical toxicology*, 46, 446-475.
- (72) Devi, K. P.; Nisha, S. A.; Sakthivel, R.; Pandian, S. K. 2010: Eugenol (an essential oil of clove) acts as an antibacterial agent against *Salmonella typhi* by disrupting the cellular membrane. *Journal of ethnopharmacology*, 130, 107-115.
- (73) Dewick, P. M. 2001: The mevalonate and deoxyxylulose phosphate pathways: terpenoids and steroids. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, Second Edition, 167-289.
- (74) Sangwan, N.; Farooqi, A.; Shabih, F.; Sangwan, R. 2001: Regulation of essential oil production in plants. *Plant growth regulation*, 34, 3-21.
- (75) Berger, R. G. 2007: *Flavours and fragrances: chemistry, bioprocessing and sustainability*. Springer Science & Business Media, 540-553.
- (76) Zuzarte, M.; Salgueiro, L. 2015: Essential oils chemistry. In *Bioactive essential oils and cancer*, 19-61.
- (77) Hartmann, T. 1999: Chemical ecology of pyrrolizidine alkaloids. *Planta*, 207, 483-495.
- (78) Tyler, V.; Brady, L.; Robbers, J. 1988: *Pharmacognosy*. Lea & Febiger, 9th Edition, Philadelphia, 461, 2.
- (79) Dewick, P. M. 2009: The shikimate pathway: aromatic amino acids and phenylpropanoids. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 3rd Edition, 137-186.
- (80) Svoboda, K.; Deans, S. 1994: Biological activities of essential oils from selected aromatic plants. In *Internat, Symposium on Medicinal and Aromatic Plants* 390, 203-209.
- (81) Hammer, K. A.; Carson, C.; Riley, T. 1999: Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *Journal of applied microbiology*, 86, 985-990.
- (82) Dorman, H.; Deans, S. 2000: Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *Journal of applied microbiology*, 88, 308-316.

- (83) Kordali, S.; Kotan, R.; Mavi, A.; Cakir, A.; Ala, A.; Yildirim, A. 2005: Determination of the chemical composition and antioxidant activity of the essential oil of *Artemisia dracunculus* and of the antifungal and antibacterial activities of Turkish *Artemisia absinthium*, *A. dracunculus*, *Artemisia santonicum*, and *Artemisia spicigera* essential oils. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53, 9452-9458.
- (84) Sikkema, J.; De Bont, J.; Poolman, B. 1995). Mechanisms of membrane toxicity of hydrocarbons. *Microbiological reviews*, 59, 201-222.
- (85) Kalemba, D.; Kunicka, A. 2003: Antibacterial and antifungal properties of essential oils. *Current medicinal chemistry*, 10, 813-829.
- (86) Nieto, G. 2017: Biological Activities of Three Essential Oils of the Lamiaceae Family. *Medicines*, 4, 63.
- (87) Bostancioğlu, R. B.; Kürkçüoğlu, M.; Başer, K. H. C.; Koparal, A. T. 2012: Assessment of anti-angiogenic and anti-tumoral potentials of *Origanum onites* L. essential oil. *Food and Chemical Toxicology*, 50, 2002-2008.
- (88) Jayakumar, S.; Madankumar, A.; Asokkumar, S.; Raghunandhakumar, S.; Kamaraj, S.; Divya, M. G. J.; Devaki, T. 2012: Gokula dhas, K.; Kamaraj, S.; Divya, MG; Devaki, T. Potential preventive effect of carvacrol against diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in rats. *Mol. Cell. Biochem*, 360, 51-60.
- (89) Jaafari, A.; Tilaoui, M.; Mouse, H. A.; M'bark, L. A.; Aboufatima, R.; Chait, A.; Lepoivre, M.; Zyad, A. 2012: Comparative study of the antitumor effect of natural monoterpenes: relationship to cell cycle analysis. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22, 534-540.
- (90) Liang, W. Z.; Lu, C. H. 2012: Carvacrol-induced [Ca²⁺] i rise and apoptosis in human glioblastoma cells. *Life sciences*, 90, 703-711.
- (91) Amorati, R.; Foti, M. C.; Valgimigli, L. 2013: Antioxidant activity of essential oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61, 10835-10847.
- (92) Mancini, E.; Senatore, F.; Del Monte, D.; De Martino, L.; Grulova, D.; Scognamiglio, M.; Snoussi, M.; De Feo, V. 2015: Studies on chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of five *Thymus vulgaris* L. essential oils. *Molecules*, 20, 12016-12028.
- (93) Kulisic, T.; Radonic, A.; Milos, M. 2005: Inhibition of lard oxidation by fractions of different essential oils. *Grasas y Aceites*, 56, 284-291.
- (94) Sharma, H.; Mendiratta, S.; Agarwal, R. K.; Kumar, S.; Soni, A. 2017: Evaluation of anti-oxidant and anti-microbial activity of various essential oils in fresh chicken sausages. *Journal of food science and technology*, 54, 279-292.
- (95) Maruyama, N.; Sekimoto, Y.; Ishibashi, H.; Inouye, S.; Oshima, H.; Yamaguchi, H.; Abe, S. 2005: Suppression of neutrophil accumulation in mice by cutaneous application of geranium essential oil. *Journal of Inflammation*, 2, 1.
- (96) Caldefie-Chezet, F.; Guerry, M.; Chalchat, J.; Fusillier, C.; Vasson, M.; Guillot, J. 2004: Anti-inflammatory effects of *Melaleuca alternifolia* essential oil on human polymorphonuclear neutrophils and monocytes. *Free radical research*, 38, 805-811.

- (97) Sharififar, F.; Mirtajadini, M.; Azampour, M. J.; Zamani, E. 2012: Essential oil and methanolic extract of *Zataria multiflora* Boiss with anticholinesterase effect. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*, 15, 49-53.
- (98) Yoon, H. S.; Moon, S. C.; Kim, N. D.; Park, B. S.; Jeong, M. H.; Yoo, Y. H. 2000: Genistein induces apoptosis of RPE-J cells by opening mitochondrial PTP. *Biochemical and biophysical research communications*, 276, 151-156.
- (99) Hamraoui, A.; Regnault-Roger, C. 1995: Oviposition and larval growth of *Acanthoscelides obtectus* Say (Col., Bruchidae) in regard to host and non-host plants from leguminosae family. *Journal of Applied Entomology*, 119, 195-199.
- (100) Sadraei, H.; Asghari, G.; Hajhashemi, V.; Kolagar, A.; Ebrahimi, M. 2001: Spasmolytic activity of essential oil and various extracts of *Ferula gummosa* Boiss. on ileum contractions. *Phytomedicine*, 8, 370-376.
- (101) Ostad, S.; Soodi, M.; Shariffzadeh, M.; Khorshidi, N.; Marzban, H. 2001: The effect of fennel essential oil on uterine contraction as a model for dysmenorrhea, pharmacology and toxicology study. *Journal of Ethnopharmacology*, 76, 299-304.
- (102) Boskabady, M. H.; Shirmohammadi, B.; Jandaghi, P.; Kiani, S. 2004: Possible mechanism (s) for relaxant effect of aqueous and macerated extracts from *Nigella sativa* on tracheal chains of guinea pig. *BMC pharmacology*, 4, 3.
- (103) Amjad, H.; Jafary, H. 2000: *Foeniculum vulgare* therapy in irritable bowel syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*, 95, 2491.
- (104) Hills, J. M.; Aaronson, P. I. 1991: The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle: an analysis using patch clamp electrophysiology and isolated tissue pharmacology in rabbit and guinea pig. *Gastroenterology*, 101, 55-65.
- (105) Brooker, D. J.; Snape, M.; Johnson, E.; Ward, D.; Payne, M. 1997: Single case evaluation of the effects of aromatherapy and massage on disturbed behaviour in severe dementia. *British Journal of Clinical Psychology*, 36, 287-296.
- (106) Melzack, R. 1998: Pain and stress: Clues toward understanding chronic pain. *Advances in psychological science*, 2, 63-85.
- (107) Watanabe, E.; Fukuda, S.; Hara, H.; Maeda, Y. 2006: Differences in relaxation by means of guided imagery in a healthy community sample. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 12, 60.
- (108) Watanabe, E.; Kuchta, K.; Kimura, M.; Rauwald, H. W.; Kamei, T.; Imanishi, J. 2015: Effects of bergamot (*Citrus bergamia* (Risso) Wright & Arn.) essential oil aromatherapy on mood states, parasympathetic nervous system activity, and salivary cortisol levels in 41 healthy females. *Complementary Medicine Research*, 22, 43-49.
- (109) Borrelli, F.; Ernst, E. 2010: Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas*, 66, 333-343.
- (110) Howes, M. J.; Houghton, P.; Barlow, D.; Pocock, V.; Milligan, S. 2002: Assessment of estrogenic activity in some common essential oil constituents. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 54, 1521-1528.

- (111) Komarova, I.; Avilov, O. 2009: Individual olfactory responses of students repeatedly exposed to essential oils. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*, 2, 33-36.
- (112) Seo, J. Y. 2009: The effects of aromatherapy on stress and stress responses in adolescents. *Journal of Korean Academy of Nursing*, 39, 357-365.
- (113) Bagetta, G.; Morrone, L. A.; Rombolà, L.; Amantea, D.; Russo, R.; Berliocchi, L.; Sakurada, S.; Sakurada, T.; Rotiroti, D.; Corasaniti, M. T. 2010: Neuropharmacology of the essential oil of bergamot. *Fitoterapia*, 81, 453-461.
- (114) Woronuk, G.; Demissie, Z.; Rheault, M.; Mahmoud, S. 2011: Biosynthesis and therapeutic properties of Lavandula essential oil constituents. *Planta medica*, 77, 7-15.
- (115) Rocha, J.; Eduardo-Figueira, M.; Barateiro, A.; Fernandes, A.; Brites, D.; Bronze, R.; Duarte, C. M.; Serra, A. T.; Pinto, R.; Freitas, M. 2015: Anti-inflammatory effect of rosmarinic acid and an extract of *Rosmarinus officinalis* in rat models of local and systemic inflammation. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 116, 398-413.
- (116) Schuwald, A. M.; Nöldner, M.; Wilmes, T.; Klugbauer, N.; Leuner, K.; Müller, W. E. 2013: Lavender oil-potent anxiolytic properties via modulating voltage dependent calcium channels. *PLoS one*, 8, e59998.
- (117) Kasper, S.; Gastpar, M.; Müller, W. E.; Volz, H.-P.; Möller, H.-J.; Schläfke, S.; Diemel, A. 2014: Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder—a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17, 859-869.
- (118) Baldinger, P.; Höflich, A. S.; Mitterhauser, M.; Hahn, A.; Rami-Mark, C.; Spies, M.; Wadsak, W.; Lanzenberger, R.; Kasper, S. 2015: Effects of Silexan on the serotonin-1A receptor and microstructure of the human brain: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study with molecular and structural neuroimaging. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18, 1-9.
- (119) Costa, C. A.; Cury, T. C.; Cassettari, B. O.; Takahira, R. K.; Flório, J. C.; Costa, M. 2013: Citrus aurantium L. essential oil exhibits anxiolytic-like activity mediated by 5-HT 1A-receptors and reduces cholesterol after repeated oral treatment. *BMC complementary and alternative medicine*, 13, 42.
- (120) Do Vale, T. G.; Furtado, E. C.; Santos Jr, J.; Viana, G. 2002: Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) NE Brown. *Phytomedicine*, 9, 709-714.
- (121) Shen, J.; Niiijima, A.; Tanida, M.; Horii, Y.; Maeda, K.; Nagai, K. 2005: Olfactory stimulation with scent of grapefruit oil affects autonomic nerves, lipolysis and appetite in rats. *Neuroscience letters*, 380, 289-294.
- (122) Kang, P.; Suh, S. H.; Min, S. S.; Seol, G. H. 2013: The essential oil of Citrus bergamia Risso induces vasorelaxation of the mouse aorta by activating K⁺ channels and inhibiting Ca²⁺ influx. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65, 745-749.
- (123) Tildesley, N.; Kennedy, D.; Perry, E.; Ballard, C.; Wesnes, K.; Scholey, A. 2005: Positive modulation of mood and cognitive performance following administration of acute doses of *Salvia lavandulaefolia* essential oil to healthy young volunteers. *Physiology & behavior*, 83, 699-709.

- (124) Abbaszadeh, B.; Safikhani, F.; Layeghhaghighi, M. 2017: Effects of Irrigation Interval and Nitrogen Amount on Different Clary Sage (*Salvia sclarea* L.) Characters in Karaj. *Journal of Medicinal Plants and By-products*, 2, 139-144.
- (125) Džamić, A.; Soković, M.; Ristić, M.; Grujić-Jovanović, S.; Vukojević, J.; Marin, P. 2008: Chemical composition and antifungal activity of *Salvia sclarea* (Lamiaceae) essential oil. *Archives of Biological Sciences*, 60, 233-237.
- (126) Carrubba, A.; La Torre, R.; Piccaglia, R.; Marotti, M. 2002: Characterization of an Italian biotype of clary sage (*Salvia sclarea* L.) grown in a semi-arid Mediterranean environment. *Flavour and fragrance journal*, 17, 191-194.
- (127) Gülçin, I., UĞUZ, M. T., Oktay, M., BEYDEMİR, Ş., & KÜFREVIÖĞLU, Ö. İ. 2004: Evaluation of the antioxidant and antimicrobial activities of clary sage (*Salvia sclarea* L.). *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*, 28, 25-33.
- (128) Moretti, M. D.; Peana, A. T.; Satta, M. 1997: A study on anti-inflammatory and peripheral analgesic action of *Salvia sclarea* oil and its main components. *Journal of Essential Oil Research*, 9, 199-204.
- (129) Hudaib, M.; Bellardi, M. G.; Rubies-Autonell, C.; Fiori, J.; Cavrini, V. 2001: Chromatographic (GC-MS, HPLC) and virological evaluations of *Salvia sclarea* infected by BBWV-I. *Il Farmaco*, 56, 219-227.
- (130) Qing, C.; Jiang, C.; Zhang, J.-S.; Ding, J. 2001: Induction of apoptosis in human leukemia K-562 and gastric carcinoma SGC-7901 cells by salvicine, a novel anticancer compound. *Anti-cancer drugs*, 12, 51-56.
- (131) Hernández-Pérez, M.; Rabanal, R. M.; de la Torre, M. C.; Rodríguez, B. 1995: Analgesic, anti-inflammatory, antipyretic and haematological effects of aethiopinone, an o-naphthoquinone diterpenoid from *Salvia aethiopis* roots and two hemisynthetic derivatives. *Planta medica*, 61, 505-509.
- (132) Farka, P.; Hollá, M.; Tekel, J.; Mellen, S.; Vaverková, T. 2005: Composition of the essential oils from the flowers and leaves of *Salvia sclarea* L.(Lamiaceae) cultivated in Slovak Republic. *Journal of Essential Oil Research*, 17, 141-144.
- (133) Pitarokili, D.; Couladis, M.; Petsikos-Panayotarou, N.; Tzakou, O. 2002: Composition and antifungal activity on soil-borne pathogens of the essential oil of *Salvia sclarea* from Greece. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50, 6688-6691.
- (134) Fraternali, D.; Giamperi, L.; Bucchini, A.; Ricci, D.; Epifano, F.; Genovese, S.; Curini, M. 2005: Composition and antifungal activity of essential oil of *Salvia sclarea* from Italy. *Chemistry of natural compounds*, 41, 604-606.
- (135) Sharopov, F. S.; Setzer, W. N. 2012: The essential oil of *Salvia sclarea* L. from Tajikistan. *Records of natural products*, 6, 75.
- (136) Peana, A. T.; Moretti, M. D.; Juliano, C. 1999: Chemical composition and antimicrobial action of the essential oils of *Salvia desoleana* and *S. sclarea*. *Planta medica*, 65, 752-754.
- (137) Baratta, M. T.; Dorman, H. D.; Deans, S. G.; Biondi, D. M.; Ruberto, G. 1998: Chemical composition, antimicrobial and antioxidative activity of laurel, sage, rosemary, oregano and coriander essential oils. *Journal of Essential Oil Research*, 10, 618-627.

- (138) Ou, M. C.; Hsu, T. F.; Lai, A. C.; Lin, Y. T.; Lin, C. C. 2012: Pain relief assessment by aromatic essential oil massage on outpatients with primary dysmenorrhea: A randomized, double-blind clinical trial. *Journal of obstetrics and gynaecology research*, 38, 817-822.
- (139) Blaskó, Á.; Gazdag, Z.; Gróf, P.; Máté, G.; Sárosi, S.; Krisch, J.; Vágvölgyi, C.; Makszin, L.; Pesti, M. 2017: Effects of clary sage oil and its main components, linalool and linalyl acetate, on the plasma membrane of *Candida albicans*: an in vivo EPR study. *Apoptosis*, 22, 175-187.
- (140) Seol, G. H.; Lee, Y. H.; Kang, P.; You, J. H.; Park, M.; Min, S. S. 2013: Randomized controlled trial for *Salvia sclarea* or *Lavandula angustifolia*: differential effects on blood pressure in female patients with urinary incontinence undergoing urodynamic examination. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 19, 664-670.
- (141) Seol, G. H.; Shim, H. S.; Kim, P.-J.; Moon, H. K.; Lee, K. H.; Shim, I.; Suh, S. H.; Min, S. S. 2010: Antidepressant-like effect of *Salvia sclarea* is explained by modulation of dopamine activities in rats. *Journal of ethnopharmacology* 130, 187-190.
- (142) Ulubelen, A.; Sönmez, U.; Topcu, G. 1997: Diterpenoids from the roots of *Salvia sclarea*. *Phytochemistry*, 44, 1297-1299.
- (143) McNeil, M. J.; Porter, R.; Williams, L.; Rainford, L. 2010: Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils from *Cleome spinosa*. *Natural product communications*, 5, 1301-1306.
- (144) Chinou, I. 2005: Labdanes of natural origin-biological activities (1981-2004). *Current medicinal chemistry*, 12, 1295-1317.
- (145) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Altarejos, J.; Salido, S.; Ramos, J. M. 1993: Synthesis of Ambrox® from (-)-sclareol and (+)-cis-abienol. *Tetrahedron*, 49, 10405-10412.
- (146) Huang, G.-J.; Pan, C.-H.; Wu, C.-H. 2012: Sclareol exhibits anti-inflammatory activity in both lipopolysaccharide-stimulated macrophages and the λ -carrageenan-induced paw edema model. *Journal of natural products*, 75, 54-59.
- (147) Noori, S.; Hassan, Z. M.; Mohammadi, M.; Habibi, Z.; Sohrabi, N.; Bayanolhagh, S. 2010: Sclareol modulates the Treg intra-tumoral infiltrated cell and inhibits tumor growth in vivo. *Cellular immunology*, 263, 148-153.
- (148) Nishino, H.; Murakoshi, M.; Mou, X. Y.; Wada, S.; Masuda, M.; Ohsaka, Y.; Satomi, Y.; Jinno, K. 2005: Cancer prevention by phytochemicals. *Oncology*, 69, 38-40.
- (149) Stewart, D. 2005: The chemistry of essential oils made simple: god's love manifest in molecules. *Care publications*, Marble Hill, MO, USA, 55-500.
- (150) Sashidhara, K. V.; Rosaiah, J. N.; Kumar, A.; Bid, H. K.; Konwar, R.; Chattopadhyay, N. 2007: Cell growth inhibitory action of an unusual labdane diterpene, 13-epi-sclareol in breast and uterine cancers in vitro. *Phytotherapy research*, 21, 1105-1108.
- (151) Gonçalves, B.; Fagulha, T.; Ferreira, A. 2013: A population-based assessment of the relationship between menopausal and depressive symptoms in Portuguese women. *Health care for women international*, 34, 86-100.

(152) Carretti, N.; Florio, P.; Bertolin, A.; Costa, C.; Allegri, G.; Zilli, G. 2005: Serum fluctuations of total and free tryptophan levels during the menstrual cycle are related to gonadotrophins and reflect brain serotonin utilization. *Human reproduction*, 20, 1548-1553.

(153) Douma, S.; Husband, C.; O'donnell, M.; Barwin, B.; Woodend, A. 2005: Estrogen-related mood disorders: Reproductive life cycle factors. *Advances in Nursing Science*, 28, 364-375.

(154) Reynolds III, C. F.; Frank, E.; Perel, J. M.; Mazumdar, S. 1996: High relapse rate after discontinuation of adjunctive medication for elderly patients with recurrent major depression. *The American journal of psychiatry*, 153, 1418.

(155) Pirker M. (2013): Untersuchung zum geschlechtsspezifischen Einfluss von ätherischen Mentha-Ölen auf den Menschen nach Inhalation. Diplomarbeit an der Universität Wien.

(156) Steyer, R.; Eid, M.; Schwenkmezger, P. 1997: Modeling true intraindividual change: True change as a latent variable. *Methods of Psychological Research Online*, 2, 21-33.

6.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Olfaktorisches Wahrnehmen (https://www.aerztezeitung.de , abgerufen am 12.02.2018)	4
Abbildung 2: Nasal-Trigeminale Wahrnehmung (http://www.medeco.de , abgerufen am 07.01.2018).....	6
Abbildung 3: Biosynthese von menschlichen Pheromonen.....	8
Abbildung 4: Das vomeronasale Organ (Lippincott Williams & Wilkins, 2001)	13
Abbildung 5: Schema der Terpenbiosynthese	16
Abbildung 6: Strukturformeln von phenolischen Komponenten.....	18
Abbildung 7: Reihenfolge der antifungale Aktivität von phenolischen Komponenten.....	19
Abbildung 8: γ -Terpinen.....	21
Abbildung 9: α -Terpineol	21
Abbildung 10: Inhaltsstoffe des Öls der japanischen Nusseibe	22
Abbildung 11: Anethol, trans-Anethol, Geranial, Geraniol, Neral, Nerol.....	23
Abbildung 12: Inhaltsstoffe des Muskatellersalbeiöls	28
Abbildung 13: Struktureller Vergleich zwischen Sclareol und menschlichen Hormonen	29
Abbildung 14: Blutdruckmessgerät von Tensoval® comfort, Paul Hartmann (https://hartmann.info , abgerufen am 25.11.2017)	33
Abbildung 15: Duftlampe (Pirker, 2013 ¹⁵⁵)	34
Abbildung 16: GC- von Muskatellersalbeiöl_800739_Ch39_042011, Kurt Kitzing	36
Abbildung 17: Differenz der Mittelwerte (Anfang-Ende) und Standardfehler der Herzfrequenz beim Gesamtkollektiv in den Duftbedingungen	43
Abbildung 18: Differenz der Mittelwerte (Anfang-Ende) und Standardfehler der Herzfrequenz bei Frauen und Männer mit <i>S.Sclarea</i> und Luft.....	44
Abbildung 19: Differenz der Mittelwerte (Anfang-Ende) und Standardfehler des Parameters subjektive Wirkung in den Duftbedingungen	47
Abbildung 20: Differenz der Mittelwerte (Anfang-Ende) und Standardfehler des Parameters subjektive Wirkung in den Duftbedingungen bei Frauen und Männer mit <i>S. sclarea</i> und Wasser (Kontrolle).....	48

6.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Chemische Zusammensetzung des Muskatellersalbeiöls.....	27
Tabelle 2: Zusammensetzung des verwendeten Muskatellersalbeiöls, Salvia sclarea, Chagennummer: 800739, Kurt Kitzing	35
Tabelle 3: Zuordnung der Items zu den Skalen und den Kurzformen (vgl. Steyer et al., 1997) ¹⁵⁶	37
Tabelle 4: Zeitlicher Verlauf einer Sitzung	39
Tabelle 5: Systolischer Blutdruck: Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert	42
Tabelle 6: Diastolischer Blutdruck: Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert.....	42
Tabelle 7: Herzfrequenz: Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert	43
Tabelle 8: MDBF des Gesamtkollektivs für Gute-Schlechte-Stimmung: Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert	46
Tabelle 9: MDBF des Gesamtkollektivs für Ruhe – Unruhe: Mittelwert, Standardabweichung und p- Wert.....	46
Tabelle 10: MDBF des Gesamtkollektivs für Wachheit - Müdigkeit: Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert	46
Tabelle 11: Duftbewertung des Gesamtkollektivs (Hedonik, Bekanntheit, Intensität, subjektive Wirkung): Mittelwerte, Standardfehler und p-Werte	47

7. ANHANG

7.1. Probandeninformation und Einwilligungserklärung

Probandeninformation und Einwilligungserklärung
zur Teilnahme an der Studie

Einfluß von ätherischen Ölen auf die subjektive Befindlichkeit beim Menschen

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer!

Wir laden Sie ein an der oben genannten Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen Gespräch.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen durch Sie beendet werden.

Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie schriftlich erklären.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der Studie vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als TeilnehmerIn an dieser Studie im Klaren sind.

1. Was ist der Zweck der Studie?

Der Zweck dieser Studie, ist es zu ergründen, ob und, wenn ja, welchen Einfluß ein Pflanzeninhaltsstoff aus der Duftlampe auf die subjektive Befindlichkeit beim Menschen hat (Aromatherapie).

2. Wie läuft die Studie ab?

An dieser Studie werden insgesamt ungefähr 32 Personen teilnehmen.

Ihre Teilnahme an der Studie ist mit vier Besuchen verbunden, die jeweils etwa 50 Minuten dauern werden.

Während der Studie werden die folgenden Untersuchungen durchgeführt:

- Erhebung der Stimmungslage mit Hilfe eines Fragebogens
- Blutdruckmessung

Sie werden gebeten hierzu zum vereinbarten Termin in das UZAII in der Althanstrasse 14 Raum 2D 459 zu kommen. Die Einhaltung des vereinbarten Besuchstermins einschließlich der Anweisungen des Studienpersonals ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser Studie.

Ablauf der Sitzungen:

Nach dem Eintreffen am Studienort haben Sie erst einmal fünf Minuten „Verschnaufpause“, in denen Sie in der ersten Sitzung gebeten werden die Einverständniserklärung bezüglich der Teilnahme an der Studie zu unterschreiben. Danach nehmen Sie in einem Sessel Platz und werden gebeten einen Befindlichkeitsfragebogen auszufüllen. Außerdem wird ihr Blutdruck gemessen. Die folgenden 40 Minuten bleiben sie still sitzen und entspannen sich und lesen eventuell. Dann füllen Sie noch einmal einen Befindlichkeitsfragebogen aus und der Blutdruck wird gemessen. Am Ende jeder Sitzung werden Sie gebeten einen abschließenden Fragebogen zu beantworten.

3. Gibt es Risiken?

Es ist mit keinen Beeinträchtigungen zu rechnen. Sollten Sie sich aber unwohl fühlen, können sie die Sitzung jederzeit abbrechen. Aus dieser Studie erwächst keine Gefährdung für ihre Gesundheit.

4. Teilnahmebeschränkungen:

Sie dürfen nicht an der Studie teilnehmen, wenn sie:

- nicht zwischen 18 und 40 Jahren alt sind
- schwanger sind
- unter Streß stehen
- an Asthma, Bluthochdruck, neurologischen Erkrankungen leiden, die eine Dauermedikation erfordern

Bei Vorhandensein von Allergien bitten wir Sie um Rücksprache mit den Studienmitarbeitern, ob eine Teilnahme trotzdem möglich ist.

5. Hat die Teilnahme an der Studie sonstige Auswirkungen auf die Lebensführung und welche Verpflichtungen ergeben sich daraus?

Sie verpflichten sich, dass Sie:

- a.) Drei Stunden vor Sitzungsbeginn keine coffein-hältigen Getränke (Tee, Kaffee, Cola) zu sich nehmen.
- b.) Unmittelbar vor der Untersuchung körperlichen und psychischen Stress (Sport, Zeitnot, Termindruck, Prüfungen) vermeiden.
- c.) Am Tag der Untersuchung keine Parfums oder stark riechende Deos anwenden.
- d.) Während der Studienperiode den Anweisungen der studierendurchführenden Personen Folge leisten und alle Vorkommnisse bezüglich Ihrer Gesundheit unverzüglich melden, auch wenn kein offensichtlicher Zusammenhang mit der Studie besteht.

6. Wann wird die Studie vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der Studie ausscheiden.

7. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser Studie gesammelten Daten verwendet?

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Prüfer und deren Mitarbeiter Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht.

Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser Studie werden Sie nicht namentlich genannt.

8. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen:

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser Studie stehen Ihnen die Studienleitung und die Mitarbeiter der Studie gerne zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als TeilnehmerIn an dieser Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

9. Einwilligungserklärung

Name des/der ProbandIn in Druckbuchstaben:.....

Geb.Datum: Code:.....

Ich erkläre mich bereit, an der Studie „Ätherische Öle“ teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau ausführlich und verständlich über den Ablauf der Studie, mögliche Belastungen und Risiken, sich für mich daraus ergebenden Anforderungen und Verpflichtungen sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 4 Seiten umfasst, gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Durch meine Unterschrift bestätige ich, dass ich keine Medikamente oder Suchtgifte einnehme oder von Arzneimitteln oder Suchtgiften abhängig bin. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich allen Instruktionen der studierendurchführenden Personen im Interesse meiner eigenen Sicherheit nachkommen soll und dass ein Verschweigen von bestehenden Krankheitszuständen oder vorangegangenen Medikamenteneinnahmen meine eigene Sicherheit gefährden kann.

Ich werde den Anordnungen, die für die Durchführung der Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser Studie ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Beauftragte der zuständigen Behörden beim Studienleiter Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser Probandeninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt bei der Studienleitung.

.....

(Datum und Unterschrift des/der Probanden/in)

.....

(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Studienmitarbeiters)

MDBF-Langform

<p>Datum und Uhrzeit <input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Im Moment fühle ich mich</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">überhaupt nicht</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">sehr</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">5</td> </tr> </table> <p>1. zufrieden <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>2. ausgeruht <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>3. ruhelos <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>4. schlecht <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>5. schlapp <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>6. gelassen <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>7. müde <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>8. gut <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>9. unruhig <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>10. munter <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>11. unwohl <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>12. entspannt <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p style="text-align: center;">überhaupt nicht sehr</p>	überhaupt nicht				sehr	1	2	3	4	5	<p>Datum und Uhrzeit <input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>Im Moment fühle ich mich</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">überhaupt nicht</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">sehr</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">5</td> </tr> </table> <p>13. schläfrig <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>14. wohl <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>15. ausgeglichen <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>16. unglücklich <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>17. wach <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>18. unzufrieden <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>19. angespannt <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>20. frisch <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>21. glücklich <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>22. nervös <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>23. ermattet <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p>24. ruhig <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/></p> <p style="text-align: center;">überhaupt nicht sehr</p>	überhaupt nicht				sehr	1	2	3	4	5
überhaupt nicht				sehr																	
1	2	3	4	5																	
überhaupt nicht				sehr																	
1	2	3	4	5																	
<p>GS <input type="checkbox"/></p>	<p>WM <input type="checkbox"/></p>	<p>RU <input type="checkbox"/></p>																			

7.3. Fragebogen zur Duftbewertung

NAME _____

DATUM _____

Kenn-Nr _____

Bitte bewerten Sie durch **Anbringen einer senkrechten Linie** ...

... wie **angenehm** Sie den Duft empfinden

sehr unangenehm _____

sehr angenehm

... wie **bekannt** Ihnen der Duft ist

völlig unbekannt _____

sehr bekannt

... wie **intensiv** Sie den Duft empfinden

geruchlos _____

sehr intensiv

... welche **Wirkung** der Duft Ihrer Meinung nach auf Sie hatte

beruhigend _____

anregend

7.4. Log sheet

Name:	Code:	1.	2.	3.	4.
Email:					
Wohnort:					
Alter:	Pille: ja / nein				
Nichtraucher: ja / nein					
Allergien/Asthma:					
Geschlecht					
Termin:	Uhrzeit:	Blutdruck:			
		Beginn		Ende	
Sonstige Beobachtungen					