



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Biologische Aktivität und Wirkung von ätherischem
Weihrauchöl – eine Literaturübersicht“

verfasst von

Gundula Lindau-Eperjesi

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2015

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Diplomstudium Pharmazie

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

Danksagung

Herzlichen Dank an Univ. Prof. Dr. Gerhard Buchbauer, der meinen Themenvorschlag gerne aufgenommen hat, für die Betreuung und fachliche Beurteilung meiner Arbeit. Es erfüllt mich mit Stolz bei der „Institution“ Buchbauer diplomieren zu dürfen.

Einen besonderen Dank an Ass. Prof. Mag. Dr. Iris Stappen, die mir diese Arbeit ermöglicht hat, für die sehr wertschätzende und strukturierte Unterstützung.

Der größte Dank gebührt meinen Eltern, Dr. Aurelia und Dr. Edmund Lindau, welche von Anfang an meinen Geist und mein Interesse für die Naturwissenschaft gefördert haben. Sie haben mir das Gefühl vermittelt, dass man mit Fleiß und Konsequenz alle Ziele erreichen kann. Ihnen widme ich diese Arbeit.

Das Beste kommt zum Schluss: Ohne die wertschätzende Unterstützung und Toleranz meines Mannes Michael und die frühe Selbstständigkeit meiner Söhne Stanislaus und Elias wäre dieses Studium für mich nie möglich gewesen. Danke auch an meine Tochter Anja, die mir den Einstieg ins Studium durch ihre liebevolle Begleitung erst möglich machte.

„Gott schuf die Nüsse, aber er biss sie nicht auf.“ (Goethe)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
2. Taxonomie und Verbreitungsgebiete	8
3. Traditionelle Verwendung von Weihrauch	11
4. Das Weihrauchharz	12
4.1 Zusammensetzung und bioaktive Bestandteile des Weihrauchharzes	13
4.2 Chemische Zusammensetzung des Pyrolysates von Weihrauchharz	13
5. Das ätherische Weihrauchöl	19
5.1 Einflussfaktoren auf die Variabilität der chemischen Zusammensetzung des ätherischen Weihrauchöls	20
5.1.1 Reinheitsgrade und Qualitäten des Weihrauchharzes	20
5.1.2 Destillationsbedingungen	21
5.2 Chemische Zusammensetzung und bioaktive Bestandteile des ätherischen Weihrauchöls	22
5.2.1 Identifikation der flüchtigen Verbindungen	22
5.2.2 Analyse der identifizierten flüchtigen Verbindungen	23
5.2.3 Hauptkomponenten des ätherischen Weihrauchöls	31
5.2.3.1.1 α -Pinen	31
5.2.3.1.2 Limonen	32
5.2.3.1.3 Octylacetat	33
5.2.4 Biomarker für ätherisches Öl aus <i>Boswellia sacra</i> respektive <i>B. carterii</i> Gummiharz	33
5.2.4.1.1 Incensol und Incensolacetat	35
5.2.4.1.2 β -Caryophyllen und β -Caryophyllenoxid	35
5.2.5 Geruchsbestimmende Komponenten des ätherischen Weihrauchöls	36
6. Wissenschaftliche Bewertung des ätherische Weihrauchöls	38
6.1 Antimikrobielle Aktivität	38
6.1.1 Antibakterielle Aktivität	39
6.1.2 Antifungale Aktivität	41
6.1.3 Wirkung auf die Aflatoxinsekretion	42
6.2 Antioxidative Aktivität	43
6.3 Aktivität gegen Krebszellen	45

6.3.1 Tumorzellenspezifische Zytotoxizität	47
6.4 Antiinflammatorische Aktivität	54
6.5 Analgetische Aktivität	55
6.6 Lokalanästhetische Aktivität	57
6.7 Immunmodulatorische Aktivität	57
6.8 Neuroprotektive Aktivität	57
6.9 Antidepressive und anxiolytische Aktivität	59
6.10 Schützende Effekte bei ischämischer zerebraler Schädigung	60
6.11 Antidiabetische Aktivität	60
7. Verzeichnisse	61
7.1 Literaturverzeichnis	61
7.2 Tabellenverzeichnis	66
7.3 Abbildungsverzeichnis	67
8. Zusammenfassung	69
9. Abstract	70
10. Curriculum vitae	71

1. Einleitung

Ätherisches Weihrauchöl wird durch Wasserdampfdestillation aus Weihrauchharz gewonnen. Weihrauchharz, auch Olibanum genannt, ist das Gummiölharz von Bäumen der Gattung *Boswellia*. Je nach Stammpflanze unterscheidet man zwischen arabischem Weihrauch (*Boswellia carterii*, *Boswellia sacra*) und indischem Weihrauch (*Boswellia serrata*). Durch Einschneiden der Baumrinde tritt es als zähe Masse aus, welche zur Trocknung am Stamm belassen wird. Die erstarrten hellgelben bis braunen „Weihrauchtränen“ werden abgeschabt und gelangen in den verschiedensten Qualitäten in den Handel.

Seit mindestens 5000 Jahren stellt das Weihrauchharz eine wichtige Handelsware, vor allem im nordafrikanischen Raum und auf der arabischen Halbinsel, dar. Schon vor Christi Geburt war Olibanum ein wertvolles Gut und wurde als Räuchermaterial genutzt. Mit dem Beginn des Christentums hielt Weihrauch als eine der Gaben der Heiligen Drei Könige sogar in die Bibel Einzug. Der weit verbreitete Einsatz dieses Harzes als Räucherwerk im Rahmen religiöser Zeremonien macht es auch heute noch zu einem wichtigen ökonomischen Faktor für Weihrauch exportierende Länder wie Somalia, Äthiopien, Oman und Indien.

In der kosmetischen Industrie spielt Olibanum eine wichtige Rolle als Fixateur in Parfümen, Seifen und Cremes mit einer orientalischen Geruchsnote.

Das Interesse der pharmazeutischen Industrie stellt ein drittes Einsatzgebiet von Weihrauchharz dar. Seit dem Altertum wurde Weihrauch in der Volksmedizin aufgrund seiner antiseptischen, antiarthritischen und antiinflammatorischen Effekte eingesetzt (Basar, 2005).

Während der letzten 30 Jahre rückte das Weihrauchharz, vor allem die Boswelliasäuren, in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Forschungsinteresses. Doch wie ist der aktuelle Wissensstand zur biologischen Aktivität und Wirkung des ätherischen Weihrauchöls? Laut Erfahrungsheilkunde kann das ätherische Weihrauchöl sehr breit gestreut eingesetzt werden (Steflitsch, 2013). Diese Arbeit stellt eine Literaturübersicht zum aktuellen Forschungsstand bezüglich des ätherischen Weihrauchöls aus arabischem Weihrauch dar. Des Weiteren setzt sich die Arbeit mit den aktuellen Forschungsergebnissen zu den Pyrolyseprodukten von Olibanum, dem eigentlichen Weih‘rauch‘ auseinander.

2. Taxonomie und Verbreitungsgebiete

nach Mertens (Mertens, 2009)

Reich:	Pflanzen (Plantae)
Abteilung:	Samenpflanzen (Spermatophyta)
Unterabteilung:	Bedecktsamer (Angiospermae)
Klasse:	Dreifurchenpollen-Zweikeimblättrige (Rosopsida)
Unterklasse:	Rosenähnliche (Rosidae s.l.)
Überordnung:	Rautenblütige (Rutanae)
Ordnung:	Sumachartige (Anacardiales)
Familie:	Balsambaumgewächse (Burseraceae)
Gattung (Genus):	<i>Boswellia</i>
Art (Species):	<i>sacra</i> Flückinger
Synonym:	<i>carterii</i> Birdwatch

Die Gattung *Boswellia*, benannt nach Johann Boswell, umfasst 25 verschiedene Arten, deren Phylogenetik und Taxonomie immer noch Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion sind. Es ist nicht auszuschließen, dass manche Arten doppelt gezählt werden (Paul, 2012; Thulin et Warfa, 1987; Niebler et Buettner, 2015). Einige wichtige Arten und deren Verbreitungsgebiete sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Boswellia sacra Flück. ist ein langsam wachsender Baum, welcher eine Höhe von 9-10 m bei einem Alter von mehreren hundert Jahren erreichen kann. Er ist von der Basis an verzweigt, mit einer in Scheiben abfallenden, papierartigen Borke (Abb. 1). Darunter liegt eine rötlichbraune, harzabsondernde Schicht. Der Baum verliert während der Trockenzeit oft seine Blätter, welche unpaarig gefiedert, wechselständig angeordnet und 15 bis 25 cm lang sind. Nach dem Sommermonsun erscheinen zweigeschlechtliche Blüten. Die Kapsel Früchte enthalten kleine Samen, welche durch eine Kombination aus Schwerkraft und Wind verbreitet werden (Thulin et Warfa, 1986; Coppi et al., 2010). Der Bestand dieser Art ist durch die Beweidung mit Ziegen und Dromedaren, die Nutzung als Feuerholz und durch sinkende Regenfälle und steigende Temperaturen gefährdet. Mit der Umsetzung von Schutzprogrammen zum Erhalt der Art wurde bereits begonnen (Coppi et al., 2010).

Tab. 1: Verbreitungsgebiete und Bezeichnung einiger repräsentativer *Boswellia* Arten (Mertens et al., 2009; Niebler et Buettner, 2015; Al-Saidi et al., 2012; Woolley et al., 2012)

Verbreitungsgebiet	Art	Bezeichnung
Oman	<i>B. sacra</i> Flückinger	Arabischer Weihrauch
Yemen	<i>B. sacra</i> Flückinger	Arabischer Weihrauch
Somalia	<i>B. carterii</i> Birdwatch	Somalischer Weihrauch
	<i>B. frereana</i> Birdwatch	Elemi Weihrauch
Eritrea	<i>B. papyrifera</i> Hochst syn. <i>Amyris Papyrifera</i>	Äthiopischer Weihrauch
Äthiopien	<i>B. papyrifera</i> Hochst	Äthiopischer Weihrauch
	<i>B. ogadensis</i> Vollesen	
	<i>B. pirottae</i> Chiov	
Kenia	<i>B. neglecta</i> S.Moore	
Indien	<i>B. serrata</i> Flückinger	Indischer Weihrauch
Socotra	<i>B. socotrana</i> Balf	
	<i>B. popoviana</i> Hepper	
	<i>B. ameero</i> Balf	
	<i>B. bullata</i> Thulin	
	<i>B. dioscorides</i> Thulin	
	<i>B. elongata</i> Balf	
	<i>B. nana</i> Hepper	
Westafrika	<i>B. dalizelli</i> Hutch.	

Boswellia sacra Flück. ist die einzige native Art der arabischen Halbinsel. Ihre Verbreitung beschränkt sich hier auf den Südwesten des Sultanats Oman, die Dhofarregion, und den Nordosten des Jemen. Er ist der wichtigste wildwachsende Baum dieses halbwüstenartigen Gebietes. Außerhalb Arabiens wächst diese Art im Horn von Somalia, welches heute das Hauptproduktionsgebiet von Weihrauch ist, welcher dort „Bejo“ genannt wird (Abb. 2) (Coppi et al., 2010).



Abb. 1: *Boswellia sacra* Flückinger (übernommen aus: <http://www.dgaryyoung.com>)

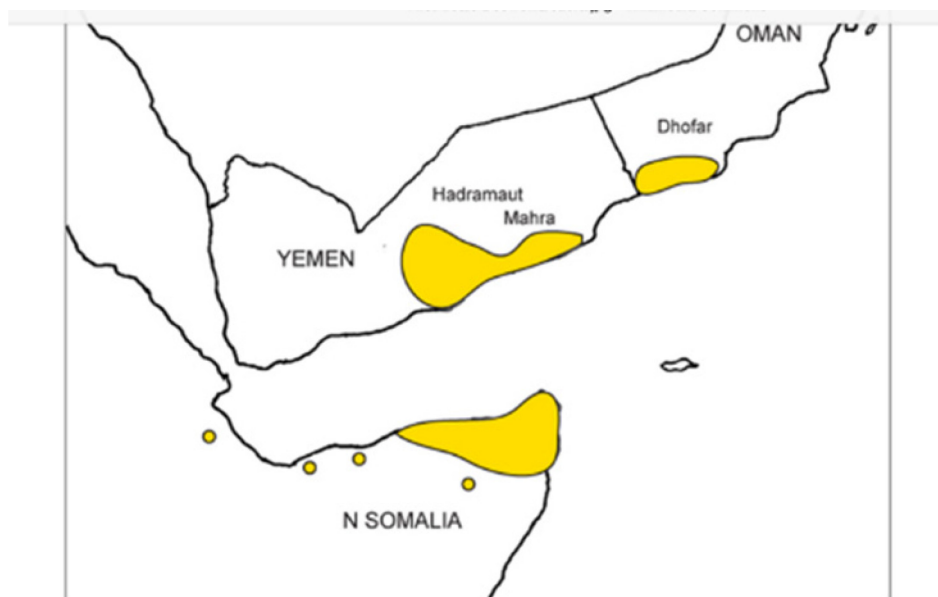


Abb. 2: Verbreitung *Boswellia sacra* Flückinger (übernommen aus: <http://www.commonswikimedia.org>)

Die eigentliche Droge stellt das erhärtete Gummiharz des Weihrauchbaumes dar. Dieses wird durch Anschneiden der Rinde gewonnen und fließt als eine milchig weiße Emulsion aus, welche die Wunde verschließt, heilt und so vor Infektionen schützt (Abb. 3) (Lin et al., 2013). An der Luft getrocknet formen sich daraus gelbliche, rötliche oder bräunliche, meist weiß

bestäubte Körner oder Tränen, welche dann gesammelt werden (Roth et al., 1997). Das Weihrauchharz wird im Arabischen als „Olibanum“ und in Jibali und Dhofari Arabisch als „Luban“ bezeichnet (Al-Saidi et al., 2012).



Abb. 3: Einschnitte und Harztränen eines *Boswellia* Baumes (Lin et al., 2013)

3. Traditionelle Verwendung von Weihrauch

Seit der Antike wird Weihrauch in vielen Ländern wie Afrika, China, Indien und dem mittleren Osten zur Prävention und Behandlung von einer Vielzahl an Krankheiten angewandt. In der indischen Medizin wurde Weihrauch (*B. serrata*, salai guggal) vor allem als antiinflammatorisches, antiarthritisches, antiproliferatives und analgetisches Agens eingesetzt. Die traditionelle chinesische Medizin (TCM) verwendet Weihrauch von *B. carterii* als Mittel zur Verbesserung der Blutzirkulation und zur Schmerzbehandlung von Lepra-, Gonorrhoe- und Krebspatienten. Traditioneller Weise wird Weihrauch für seine positiven

Effekte auf das respiratorische System geschätzt. Er wurde in Form von Dampfinhalationen, Bädern und Massagen zur Behandlung von Husten, Bronchitis und Asthma eingesetzt. In China galt Weihrauch als Hautheilmittel bei Läsionen und infizierten Wunden (Hamidpour et al., 2013). In der traditionellen Iranischen Medizin (TIM) wird das Gummiharz als „Kondor“ bezeichnet und ist für seine entzündungshemmende Wirkung bekannt. Es gilt als eines der effizientesten Mittel zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen (Rahimi et al., 2010). In der traditionellen Medizin wird angenommen, dass Olibanum die Lernfähigkeit und die Gedächtnisleistung verbessert (Hamidpour et al., 2013). Im Oman wird Weihrauchharz für zahlreiche Arzneimitteldzubereitungen gegen Muskelschmerzen, Erkältung und Fieber verwendet. Zur Schmerzbehandlung bei Arthritis wird das Harz über Nacht in Wasser quellen gelassen und dann eine Woche lang eingenommen. Verbrannt als Weihrauch sollte es nicht nur die Dämonen der Krankheit und Schmerz fernhalten, sondern galt auch als Expektorans (Al-Harrasi et al., 2014).

„In der Eingeborenenmedizin Ostafrikas innerlich bei Bilharziose, Syphilis und Magenleiden; bei den Suahelis bei zu geringer Harn Ausscheidung (Dosierung und Art der Anwendungen scheinen nicht näher bekannt zu sein). In Europa wurde Olibanum bereits um 1938 nur noch selten verwendet. Als Anwendungsgebiete wurden beschrieben: Innerlich im Wesentlichen bei Katarrhen, Heiserkeit und Entzündungen der Rachenschleimhaut. Äußerlich (als Salbe oder Pflaster) bei Abszessen Entzündungen von Eierstöcken und Entzündungen von Eileitern. Die Wirksamkeit der Droge bei den genannten Anwendungsgebieten ist nicht belegt“ (Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 1998).

4. Das Weihrauchharz

„Synonym: Gummi-resina Olibanum

Sonstige Bezeichnungen: D: Gummi, Kirchenharz, Kirchenrauch, Weißer Wirk; E: Gum olibanum, gum thus, incense, true Frankincense; F: Encense; Sp: Icienso

Definition der Droge: Das aus Einschnitten in die Bäume ausgetretene erstarrte Gummiharz.

Geruch: schwach, auf glühende Kohlen gestreut angenehm aromatisch

Geschmack: bitter aromatisch

Weihrauch bildet fast kugelige, erbsen- bis walnussgroße, tränenförmige oder unregelmäßige Körner oder stalaktitenartige Massen, die gelblich, gelbrötlich oder bräunlich, außen weiß bestäubt und wenig durchsichtig, leicht zerbrechlich, am muscheligen Bruch wachsglänzend, in dünnen Splittern meist durchsichtig und klar sind. Beim Kauen erweicht das Gummiharz und zerfließt fast im Munde“ (Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 1998).

4.1 Zusammensetzung und bioaktive Bestandteile des Weihrauchharzes

Olibanum ist ein echtes Gummiharz und enthält neben ätherischem Öl (5-15%) und Harz (60%) auch größere Mengen an Polysacchariden (25-30%). Diese sind vor allem aus Pentosen und Hexosen aufgebaut. Die Harzfraction besteht ca. zur Hälfte aus pentacyclischen Oxatriterpensäuren, den Boswelliasäuren, und deren Estern. Die andere Hälfte stellen neutrale Sesqui-, Di- und Triterpene dar, welche nur zum Teil wasserdampflich sind. Das ätherische Öl ist eine Mischung aus Monoterpenen, Sesquiterpenen, Diterpenen und terpenoiden Verbindungen (Pailer et al., 1981; Mertens et al., 2005; Hamidpour et al., 2013).

4.2 Chemische Zusammensetzung des Pyrolysates von Weihrauchharz

In der Literatur werden dem Rauch, welcher beim Aufstreuen von Weihrauchharz auf rotglühende Kohlen entsteht, neben medizinisch-hygienischen Gesichtspunkten auch magische Wirkungen zugeschrieben. Er wird sogar als Berauschungsmittel bezeichnet und steht unter Verdacht, Suchtanfälle zu verursachen. Man versteigt sich sogar zu der Hypothese, „dass eine Synthesemöglichkeit für den Haschischinhaltsstoff Δ_8 -Tetrahydrocannabinol in der Umsetzung von Olivetol mit Verbenol besteht. Verbenol wie auch Phenole und Phenoether sind mehrfach als Weihrauchinhaltsstoffe beschrieben worden; daneben können weitere phenolische Strukturen im Verlaufe des Räucherprozesses gebildet werden, so dass wir der Ansicht sind, dass die Bildung eines Tetrahydrocannabinol-Grundkörpers ... durchaus nicht auszuschließen ist“ (Martinetz et al., 1989). Dieser Hypothese wurde mit Methoden der Spurenanalytik nachgegangen. Fazit: In keiner einzigen Rauchfraction von acht verschiedenen Weihrauchharzen und etlichen Weihrauchmischungen waren Cannabinoide nachweisbar (Kessler, 1991).

Tab. 2: Flüchtige Verbindungen im Pyrolysat von *B. carterii* (Pailer et al., 1981)

Fraktion	Flüchtige Verbindung
ON-P-NHY-1CO	1-Acetyl-4-isopropenylcyclopenten
OPN-1CO	2,4-Dimethylacetophenon
	α -Amyrenon
	β -Amyrenon
	10-Hydroxy-4-cadinen-3-on
ON-P-NHY-1CO	α -Campholenaldehyd
OPN-1CO	γ -Campholenaldehyd
ON-P-NHY-1CO	Carvon
ON-P-NHY-1CO	Carvotanacetone
	2-Hydroxy-1,4-cineol
ON-P-NHY-1CO	Crypton
ON-P-NHY-1CO	Cuminaldehyd
ON-P-NHY-1CO	Eucarvon
OPN-2CO	Isopropylidencyclohexan
	1,2,4-Trihydroxy-p-menthan
OPN-1CO	Δ^4 -p-Menthen-2-on
	5-Hydroxy-p-menth-6-en-2-on
OPN-1CO	Myrtenal
OPN-1CO	Myrtensäure
ON-P-NHY-1CO	Nopinon
OPN-1CO	3,6,6-Trimethyl-norpinan-2-on
ON-P-NHY-1CO	o-Methylacetophenon
ON-P-NHY-1CO	Perillaaldehyd
ON-P-NHY-1CO	Phellandral
OPN-2CO	Pinocamphon/Isopinocamphon
ON-P-NHY-1CO	Piperiton
OPN-1CO	Thujon
ON-P-NHY-1CO	Verbenon

Zur tatsächlichen Zusammensetzung des Pyrolysates von Weihrauchharz gibt es nur wenige Arbeiten, welche mit unterschiedlicher Methodik zu Werke gehen und auch zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen.

Bei der Analyse des Weihrauchs stellen sich zwei grundsätzliche Fragen: Wie pyrolysiert man den Weihrauch und wie fängt man den Rauch und bringt ihn in eine analysierbare Form?

Die älteste vorliegende Arbeit von Pailer und Mitarbeitern extrahierte das Gummiharz mit Diethylether und trennte das Extrakt mittels Säulenchromatografie in eine neutrale und saure Fraktion auf. Der Abdampfrückstand dieser Fraktionen wurde mittels Vakuumpyrolyse bei Temperaturen von 250-310°C pyrolysiert. Das pyrolysierte Weihrauchmaterial wurde dann nochmals in eine saure und neutrale Fraktion geteilt und mittels einer weiteren Säulenchromatografie die Carbonylfraktion abgetrennt. Die flüchtigen Verbindungen wurden mittels GC-MS identifiziert (Tab. 2). Die meisten der detektierten Verbindungen schienen sich während der Pyrolyse und den zahlreichen Trennungsschritten bei der Aufarbeitung der Probe neu gebildet zu haben (Pailer et al., 1981). Nur Campholenaldehyd, Carvon, Cuminaldehyd, Myrtenal, Piperiton, Thujon und Verbenon wurden auch im Gummiharz nachgewiesen (Mertens et al., 2009). Die Liste der Verbindungen ist insofern unvollständig, als viele Massenspektren nicht zugeordnet werden konnten (Pailer et al., 1981).

Eine neuere Arbeit versuchte näher an die Bedingungen des alltäglichen Räucherituals heranzukommen und pyrolysierte das Gummiharz mittels rotglühender Kohle (Abb. 4). Das Pyrolysat wurde an eine Festphase adsorbiert (Solid Phase Adsorption, SPA) und mittels GC-MS analysiert. Unbekannte Verbindungen wurden chromatographisch isoliert und durch 1- und 2-D-NMR Spektroskopie identifiziert (Basar, 2005).

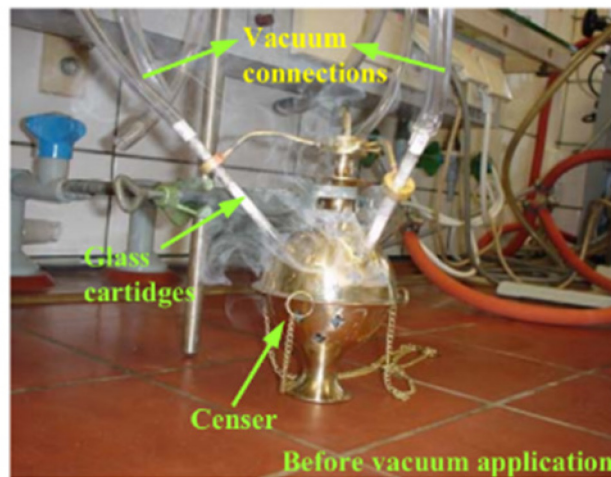


Abb. 4: Versuchsanordnung zur Bestimmung des Pyrolysates von Olibanum (übernommen aus Basar, 2005)

Im Pyrolysat wurden sechs neue triterpenoide Verbindungen nachgewiesen:

24-Norursa-3,9(11),12-trien (1.3 %); 24-Noroleana-3,12-dien (1.6%); 24-Norursa-3,12-dien (3.3 %); 24-Noroleana-3,9(11),12-trien (0.3 %); 24-Norursa-3,12-dien-11-on (2.9 %) sowie ein unidentifiziertes Triterpen. Überraschend war der Nachweis der Biomarker von *B. carterii*, seine diterpenoiden Verbindungen, welche ohne strukturelle Veränderungen in relativ hohen Konzentrationen im Pyrolysat vorlagen. Cembren A (3.7 %), Cembren C (1.5 %), Verticilla-4(20),7,11-trien (9.3 %), Incensol (22.8 %) und Incensolacetat (15.5 %) (Abb. 5) (Basar, 2005). Möglicherweise ist Incensolacetat an der Auslösung von affektiven Veränderungen, welche im Rahmen von Räucherungen mit Weihrauch bei kulturellen und religiösen Zeremonien auftreten können, beteiligt (Teuscher et al., 2012).

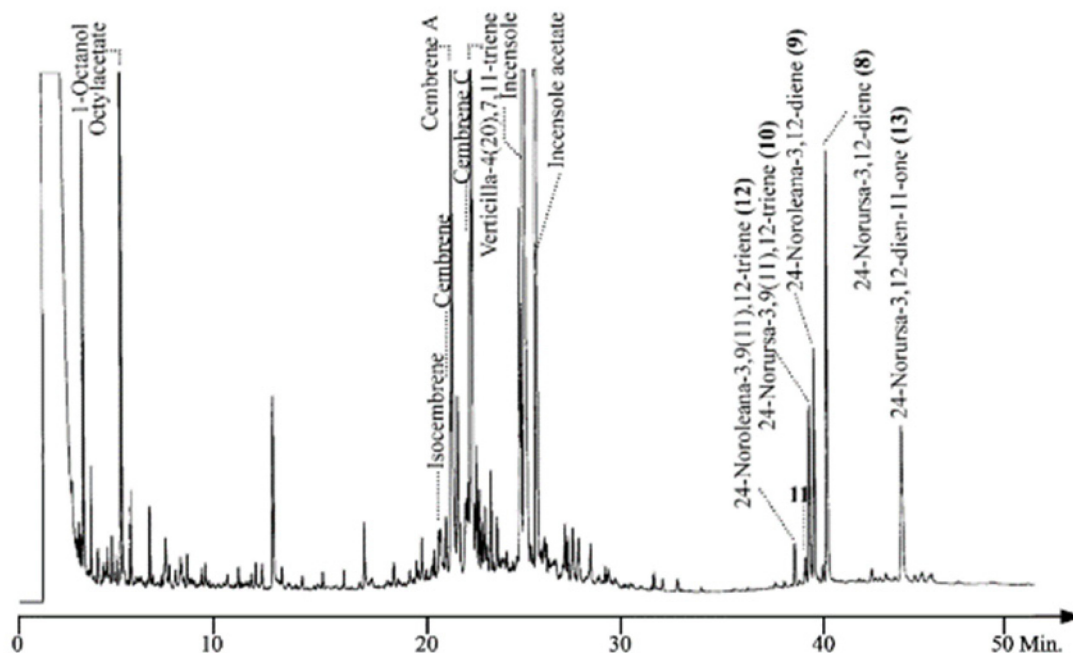


Abb. 5: GC des Pyrolysates von *B. carterii* (übernommen aus Basar, 2005)

Die neueste Arbeit erzeugte den Rauch in einer eigens konstruierten Apparatur, um Verunreinigungen des Pyrolysates durch Verbrennungsprodukte der Kohle, vor allem Polyaromatische Kohlenwasserstoffe, auszuschließen (Abb. 6) (Al-Harrassi et al., 2014). Der Rauch wurde in Wasser eingeleitet und mit n-Hexan mehrfach extrahiert. Die n-Hexan-Fraktion führte zur Isolierung von zwei Verbindungen, deren Strukturen mittels NMR-Spektroskopie (1 D und 2 D-NMR) und ESI-MS (Elektrospray Ionisation Massenspektroskopie) aufgeklärt wurde. Die erste Verbindung lag in Form von weißen Kristallen vor und wurde als 1,2,4a,9-Tetramethyl-1,2,3,4,4a,5,6,14b-octahydropicen (1) identifiziert. Die zweite Verbindung, ein amorphes Pulver, wurde als 2,9-Dimethylpicen (2) identifiziert (Abb. 7).



Abb. 6: Rauchsammeleinrichtung (übernommen aus Al-Harrassi et al., 2014)

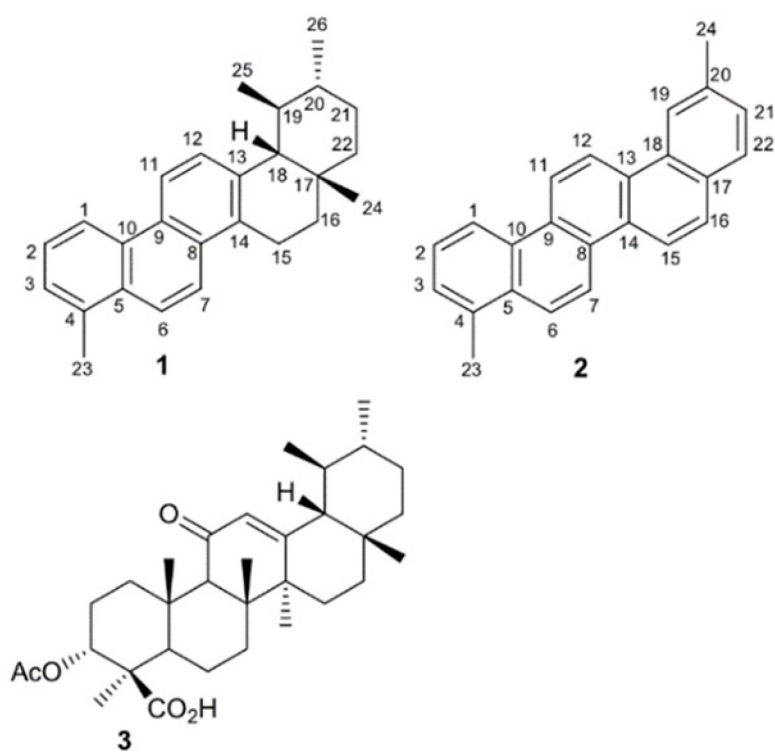


Abb. 7: Verbindungen 1, 2 und 3 (3-Acetyl-11-keto- β -Boswelliasäure) (übernommen aus Al-Harrassi et al., 2014)

Die Studienautoren nahmen an, dass die Dehydration des C-3-Alkohols von Boswellia Säuren zur Aromatisierung von Ring A führte. Weitere Dehydrogenierung und Demethylierung ermöglichte triaromatische (**1**) und schließlich penta-aromatische Derivate (**2**).

Die Verbindungen **1** und **2** wurden auf ihre antiproliferativen Effekte auf MDA-MB-231 Brustkrebszellen getestet. Es zeigte sich, dass die beiden aus dem Pyrolysat isolierten Verbindungen fähig waren, das Wachstum von Krebszellen zu verhindern. Dieser Effekt war jedoch geringer im Vergleich mit deren Vorläufersubstanz 3-Acetyl-11-keto- β -boswelliasäure. Die Ergebnisse legen nahe, dass mit zunehmender Aromatizität der Verbindung der antiproliferative Effekt des Moleküls abnimmt.

5. Das ätherische Weihrauchöl

Bezeichnungen: Olibanumöl, Weihrauchöl, Lat: *Oliabani aetheroleum*, E: Oil of olibanum, frankincense oil, F: Essence d'oliban (Roth et al., 1997).

Das ätherische Weihrauchöl wird durch Wasserdampfdestillation des Gummiharzes von *Boswellia* Bäumen gewonnen und ist im Olibanum zu ca. 5 - 15 % enthalten (Mertens et al., 2009). Es hat einen holzigen, würzigen und eindringlichen Geruch (Van Vuuren et al., 2010). In der Parfumindustrie wird es als Fixativ und wegen seiner frisch balsamischen, trockenen, harzigen, leicht grünen Note verwendet. Das Öl ist eine farblose bis hellgelbe viskose Flüssigkeit (Al-Harrasi et al., 2008).

Es ist eines der meistgenutzten Öle in der aromatherapeutischen Praxis und wird vor allem bei Atemwegserkrankungen eingesetzt (Al-Saidi et al., 2012). Dem Öl werden antiseptische, adstringierende und beruhigende Eigenschaften nachgesagt. Ebenso mildert es auch rheumatische Schmerzen (Van Vuuren et al., 2010).

Wie alle ätherischen Öle ist auch das ätherische Weihrauchöl ein Vielkomponentengemisch mit variabler Zusammensetzung. Insgesamt konnten bisher 311 flüchtige Verbindungen nachgewiesen werden. Infolge der harzigen Natur von Weihrauch überrascht es nicht, dass der Großteil der flüchtigen Verbindungen zu den Terpenen und Sesquiterpenen gehört, oder terpenoide Derivate darstellt. Verbreitete Verbindungen sind α - und β -Pinen, Limonen, Myrcen und Linalool. Mehr als 30 Verbindungen der Sesqui- und Diterpenfraktion wurden

identifiziert. Mehrere oxygenierte Isoprenoidderivate (z.B. Carvon, Fenchon) und Alkoholgruppen enthaltende Terpen- und Sesquiterpenderivate (z.B. *trans*-Pinocarveol, *cis*-Verbenol, Cembrenol), als auch Estergruppen enthaltende Verbindungen (z.B. α -Terpinylacetat, Bornylacetat) wurden gefunden. Zusätzlich zu diesen Isoprenoidderivaten wurde eine Reihe von geradkettigen Alkylestern, wie Octylacetat und Alkohole (Decanol, Hexanol) nachgewiesen (Mertens et al., 2009).

5.1 Einflussfaktoren auf die Variabilität der chemischen Zusammensetzung

Da es in der Natur keine standardisierten identischen Produkte gibt, sind genuine authentische Öle nie vollständig gleich. Auf unterschiedliche Wachstumsbedingungen reagiert der Stoffwechsel der Pflanzen. Dies äußert sich in einer Variabilität der Inhaltsstoffe. Grundstruktur und Wirkungsspektrum bleiben jedoch erhalten (Steflitsch et al., 2013). Die Zusammensetzung des ätherischen Weihrauchöls unterscheidet sich signifikant in Abhängigkeit von Klima, Erntezeitpunkt, Lagerbedingungen und der geographischen Herkunft des Ausgangsmaterials sowie der Herstellungsmethoden (Suhail et al., 2011). Eine gute Harzqualität erhält man nur in den ersten drei aufeinanderfolgenden Erntejahren. Anschließend muss man dem Baum wieder eine Ruhezeit gönnen (Hamidpour et al., 2013).

5.1.1 Reinheitsgrade und Qualitäten des Weihrauchharzes

Vor allem im Oman, wo *B. sacra* indigen ist, stellt das Weihrauchharz, „Omani Luban“, ein ökonomisch und kulturell sehr wichtiges Produkt dar. Die Qualität und der Typ des Luban und somit auch der Preis, hängen von mehreren Faktoren wie Farbe, Reinheit, Aroma, Klumpengröße, Alter des Baumes, Erntezeitpunkt und geographischer Lage des Pflanzenmaterials ab. Die beste Qualität „Sahaz xarfi“ wird während des Monsuns geerntet, die schlechteste Qualität während der Sommer- und Wintersaison („Sahaz kidi“ und „Sahaz estebi“). Omanischer Weihrauch ist kommerziell in vier Graden erhältlich, welche auf den vier geografischen Standorten im Oman beruhen. *Hoojri* ist das höchstwertige und teuerste Harz mit der hellsten Farbe und einer größeren Klumpengröße und wird in der nördlichen Bergregion geerntet. *Hougari Royal* oder *Najdi*, 2. Grad, ist blassgelb und stammt von einem Plateau hinter den Dhofarbergen, nördlich des Monsungebietes mit geringen Niederschlägen.

Shathari, 3. Grad, ist dunkler und stammt aus dem Nordwesten von Dhofar. *Hougar Shaabi*, 4. Grad, ist auch dunkler und wird von alten sterbenden Bäumen der Küstengebiete während des Monsuns geerntet. Ein Kilogramm *Shaabi* kostet nur 15 Dollar wohingegen der Preis für *Hoojri* bei 83 Dollar/kg liegt (Al-Saidi et al., 2012). Die Qualität *Hougari Superior*, mit einer klaren Grüntönung, wird von der einheimischen Bevölkerung zur Behandlung von Atemproblemen ins Trinkwasser gegeben. *Hougari Regular* ist das Gummiharz, welches normalerweise für Räucherzwecke genutzt wird (Abb. 8)



Abb. 8: Vier Qualitäten von Omanischem Weihrauchharz (B) Hougari Royal (od. Najdi) (C) Hougari Superior (D) Hougari Regular (E) Hougar Shaabi (niedrigste Qualität) (übernommen aus Lin et al., 2013)

5.1.2 Destillationsbedingungen

Die meisten Wissenschaftler nutzen einen Clevenger Apparat zur Durchführung der Hydrodestillation. Die dabei zum Einsatz kommenden Parameter bestimmen die chemischen Inhaltsstoffe des ätherischen Weihrauchöls. So korreliert der Gehalt an Verbindungen mit höherem Molekulargewicht positiv mit Destillationsdauer und Destillationstemperatur (Tab.

3). Längere Destillation bei höherer Temperatur liefert einen höheren Gehalt an Sesquiterpenen, Diterpenen und Boswelliasäuren (Lin et al., 2013; Ni et al., 2012).

Tab. 3: Zusammensetzung von ätherischem Weihrauchöl in Abhängigkeit von Destillationstemperatur und -dauer (übernommen aus Lin et al., 2013) tr = traces

Verbindung	Fläche (%)			
	78°C 0-2 h	78°C 9-10 h	78°C 0-12 H	100°C 12 h
<i>trans</i> - β -Caryophyllen	tr	tr	0.3	0.6
α -Humulen	tr	tr	0.1	0.2
<i>allo</i> -Aromadendren			tr	tr
γ -Muurolen		tr	0.1	0.1
Germacren D			tr	0.1
β -Selinen	tr	tr	0.2	0.5
α -Selinen	tr	tr	0.1	0.2
γ -Cadinen			tr	0.1
δ -Cadinen		tr	0.1	0.1
Caryophyllenoxid			tr	0.1

5.2 Chemische Zusammensetzung und bioaktive Bestandteile des ätherischen Weihrauchöls

5.2.1 Identifikation der flüchtigen Verbindungen

Die diversen flüchtigen Verbindungen, welche in der Tabelle 4 angeführt sind, wurden mittels GC-MS Analyse detektiert. Hauptsächlich basiert die Identifikation auf Vergleich der erhaltenen Daten mit üblichen Massenspektrenbibliotheken. Basar setzte zusätzlich NMR ein (Basar, 2005) und entwickelte ihre eigene Bibliothek durch die Vermessung von vergleichbaren Referenzverbindungen (Mertens et al., 2009).

Zwei Studien gingen in der Analyse einen Schritt weiter. Eine setzte zusätzlich zur GC-MS Analyse die chirale GC-MS Analyse und die Polarimetrie ein, die andere untersuchte die geruchsbestimmenden Komponenten mittels GC-FID und Olfaktometrie (GC-O), GC-MS

und 2D-GS-MS/O Analyse. Diese beiden Studien werden unter 5.3.2 und 5.3.5 gesondert besprochen (Woolley et al., 2012; Niebler et Buettner, 2015).

5.2.2 Analyse der identifizierten flüchtigen Verbindungen

Im ätherischen Weihrauchöl, gewonnen aus dem Gummiharz von *B. sacra*/*B. carterii*, verbreitete Verbindungen sind: Bornylacetat, Camphen, Cembren A, p-Cymen, Limonen, Myrcen, α -Pinen, β -Pinen, *trans*-Pinocarveol, Sabinen, α -Terpineol und Verticilla-4(29),7,11-trien. Die Zahl der identifizierten Verbindungen stieg in den letzten Jahren rasant an. Dies spiegelt die kontinuierliche Entwicklung von immer höherentwickelten Analysetechniken wider. Aktuelle Studien geben detaillierte qualitative und quantitative Informationen, wobei die quantitative Auswertung auf dem Vergleich der relativen Peakflächen basiert und alle Werte als Prozentsatz der gesamten Peakflächen ausgedrückt werden (Mertens et al., 2009).

In Tabelle 4 werden auch zwei neuere Studien in die Auswertung miteinbezogen (Al-Saidi et al., 2012; Ni et al., 2012). Im Unterschied zu älteren Untersuchungen, für welche das Harz auf lokalen Märkten gekauft wurde, ist bei den neueren Analysen die botanische und geografische Herkunft des Harzes genau bekannt (Al-Saidi et al., 2012).

Tab. 4: Flüchtige Verbindungen im ätherischen Weihrauchöl aus *B. sacra*/*B. carterii* und deren relative Konzentrationen (Al-Saidi et al., 2012; Ni et al., 2012; Al-Harrasi et al., 2008; Camarda et al., 2007; Basar, 2005). nd = not determined, tr = traces

Verbindung	Relative Konzentration				
	Al-Saidi 2012	Ni 2012	Al-Harrasi 2008	Camarda 2007	Basar 2005
α -Amorphen	nd	nd	0.1	nd	nd
δ -Amorphen	0.1	nd	nd	nd	nd
<i>Allo</i> -Aromadendren	nd	0.1	0.1	nd	nd
Borneol	nd	0.1	nd	nd	nd
Bornylacetat	0.4	0.5	0.1	0.3	2.2
β -Bourbonen	0.2	nd	0.1	0.4	tr
Isopentyl-2-methylbutanoat	nd	nd	0.1	nd	nd
γ -Cadinen	nd	0.1	0.1	1.7	nd

Fortsetzung Tab. 4					
δ-Cadinen	nd	0.1	nd	2.6	nd
τ-Cadinol	nd	nd	nd	1.6	nd
2-Caren	nd	nd	0.8	nd	nd
3-Caren	nd	0.1	nd	0.8	nd
Camphen	2.4	3.5	0.6	2.1	1.0
Campholenaldehyd	nd	nd	0.2	0.1	nd
α-Campholenaldehyd	0.4	0,70	nd	nd	nd
(E)-Caryophyllen	0.8	nd	0.9	0.8	nd
trans-β-Caryophyllen	nd	0.6	nd	nd	nd
Caryophyllenoxid	nd	0.1	tr	1.8	nd
cis-Carveol	nd	0.1	nd	nd	nd
trans-(+)-Carveol	nd	nd	0.1	0.2	nd
Carvon	nd	nd	0.1	0.1	nd
α-Cedren	nd	nd	nd	6.1	nd
Cedrol	nd	nd	nd	0.9	nd
Cembren	nd	nd	nd	nd	tr
Cembren A	nd	nd	nd	nd	2.1
Cembren C	nd	nd	nd	nd	0.1
1,8-Cineol	0.4	nd	nd	nd	1.2
Citronellylacetat	nd	nd	nd	nd	tr
α-Copaen	nd	0.1	0.3	1.2	nd
α-Cubeben	nd	nd	0.1	0.6	nd
β-Cubeben	nd	nd	nd	0.5	nd
p-Cymen	nd	1.2	nd	nd	nd
Chrysantenon	nd	nd	nd	nd	tr
1,4-Cyclohexadien	nd	nd	0.1	nd	nd
p-Cymen	1.6	0.1	0.2	6.2	1.4
p-Cymen-8-ol	nd	0.1	nd	0.3	nd
Decylacetat	nd	nd	nd	nd	tr
Dimethylether Orcinol	nd	0.1	nd	nd	nd
3,5-Dimethoxytoluen	nd	nd	nd	0,2	tr

Fortsetzung Tab. 4					
β -Elemen	2.1	0.9	0.3	1.3	nd
Geranylacetat	nd	nd	nd	0.9	0.4
Germacren D	nd	0.1	0.1	nd	nd
α -Gurjunen	nd	nd	0.1	nd	nd
Hedycariol	nd	nd	nd	0.4	nd
1,3,6-Trimethylencycloheptan	nd	nd	0.1	nd	nd
1-Hexanol	nd	nd	nd	nd	tr
Hexylacetat	nd	nd	nd	nd	0.3
α -Humulen	0.3	0.2	0.2	0.8	nd
Incensol	nd	nd	nd	nd	1.0
Incensolacetat	nd	nd	nd	nd	2.3
Isoincensol+Isoincensolacetat	nd	nd	nd	1.3	nd
Ledol	nd	nd	nd	0.5	nd
Limonen	2.6	9.0	33.5	18.2	1.5
Linalool	nd	nd	nd	0.3	2.1
<i>p</i> -Mentha-1,5-dien-8-ol	1.2	nd	0.2	nd	nd
<i>o</i> -Methylanisol	nd	0.4	nd	nd	nd
α -Muurolen	nd	nd	0.1	0.5	nd
γ -Muurolen	nd	0.1	0.1	0.5	nd
Myrcen	1.0	5.4	6.9	8.2	0.5
Myrcenol	nd	0.1	nd	nd	nd
Myrtenal	nd	nd	0.1	nd	tr
Myrtenol	nd	0.1	nd	nd	nd
Naphthalen decahydro-1,1,4a-trimethyl-6-methylen-5-(3-methyl-2-pentenyl)	nd	nd	nd	0.1	nd
Naphthalen 1,2,3,4,4a,7-hexahydro-1,6-dimethyl-4-(1-methylethyl)	nd	nd	nd	0.1	nd
Nerylacetat	nd	nd	nd	nd	tr
(<i>E</i>)-Nerolidol	nd	nd	nd	nd	0.2
1-Octanol	nd	nd	nd	nd	11.9

Fortsetzung Tab. 4					
Octylacetat	nd	nd	nd	0.3	39.3
Octylformiat	nd	nd	nd	nd	nd
<i>allo</i> -Ocimen	nd	nd	0.1	nd	nd
(<i>E</i>)- β -Ocimen	0.5	nd	32.3	0.1	1.7
(<i>Z</i>)-β-Ocimen	0.4	0.3	0.2	0.1	0.4
Perillen	nd	nd	0.1	nd	nd
α-Pinen	76.0	59.4	5.3	15.1	10.9
α -Phellandren	1.0	1.3	nd	1.9	nd
α -Phellandren-8-ol	nd	0.8	nd	nd	nd
α -Phellandrenepoxid	nd	nd	0.1	nd	nd
α -Pinenepoxid	nd	nd	nd	nd	0.5
β -Pinen	2.0	2.4	nd	2.1	0.7
1- β -Pinen	nd	nd	1.8	nd	nd
2- β -Pinen	nd	nd	0.1	0.6	nd
Pinocamphon	nd	0.1	nd	nd	nd
<i>trans</i> -Pinocarveol	0.5	0.8	0.1	nd	nd
Sabinen	nd	3.6	5.2	4.2	0.7
<i>cis</i> -Sabinol	nd	nd	nd	0.7	nd
Sabinylacetat	nd	nd	0.1	nd	nd
α -Selinen	1.0	0.2	0.1	0.6	nd
β -Selinen	1.5	0.5	0.1	nd	nd
α -Terpenylacetat	nd	0.2	nd	nd	nd
γ -Terpinen	0.1	0.4	1.0	0.5	nd
α -Terpineol	nd	0.4	0.1	0.9	nd
4-Terpineol	nd	nd	0.2	nd	nd
Terpinolen	0.1	nd	nd	0.2	nd
α -Terpinolen	nd	0.3	nd	nd	nd
Terpinen-4-ol	nd	0.5	0.4	1.4	0.4
2,4(10)-Thujadien	0.3	nd	0.2	nd	nd
α-Thujen	0.1	0.9	6.6	7.3	1.7
β -Thujon	nd	nd	0.1	0.5	tr

Fortsetzung Tab. 4					
Thujopsen	nd	nd	nd	1.0	nd
Toluen	nd	0.1	nd	nd	nd
Tricyclen	0.1	nd	nd	nd	nd
Isomyl-Valerat	nd	nd	0.1	nd	nd
Verticilla-4(20),7,11-trien	nd	nd	nd	nd	6,0
Verbenon	0.4	0.4	0.1	0.3	nd
<i>cis</i> -Verbenol	nd	0.5	nd	nd	tr
<i>trans</i> -Verbenol	nd	nd	nd	0.5	0.4

In diesen fünf Arbeiten wurden insgesamt 107 Verbindungen identifiziert, davon kommen lediglich sieben in allen Proben vor. Es sind dies Bornylacetat, Camphen, p-Cymen, Limonen, Myrcen, (Z)- β -Ocimen, α -Pinen und α -Thujen. Die Hauptkomponente der untersuchten Öle sind bei Al-Saidi et al. und Ni et al. α -Pinen, bei Al-Harrasi et al. und Camarda et al. Limonen und bei Basar Octylacetat. α -Pinen wurde in einem Bereich von 5.3 % bis 76.0 % nachgewiesen, Limonen in einem Bereich von 1.5 % bis 33.6 %, Octylacetat wurde nur in der Arbeit von Basar nachgewiesen (Abb. 10). Dies könnte auf Gummiharz von *Boswellia papyrifera* als Ausgangsmaterial hindeuten. Typisch für das ätherische Öl von *B. papyrifera* sind starke Peaksignale von n-Octylacetat und n-Octanol. Auch die Existenz von Verticilla-4(20),7,11-trien weist auf das ätherische Öl von *B. papyrifera* hin (Paul, 2012). Alle fünf angeführten Proben bestanden zum weitaus überwiegenden Teil aus Monoterpenen, sowie geringeren Mengen an Sesquiterpenen und Diterpenen.

Zu den Diterpenen gehören die für Weihrauch charakteristischen Verbindungen Incensol, Incensolacetat und Cembren A (Legrum, 2013). Besondere Beachtung verdient Verticilla-4(20),7,11-triene, welches erstmals aus Weihrauchöl isoliert wurde und bisher in keinem anderen Pflanzenmaterial identifiziert wurde (Abb. 9) (Basar, 2005). Cembren A und Incensol sind makrozyklische Diterpene mit einem 14-gliedrigen C-Ring als charakteristischem Strukturmerkmal. Incensolacetat zeigte im Tierversuch antidepressive und anxiolytische Wirkung (Teuscher et al., 2012). Incensol und Incensolacetat hemmen die Aktivierung von Nuklear Faktor- κ B und zeigen im Tiermodell einen antiinflammatorischen Effekt (Moussaieff et al., 2007).

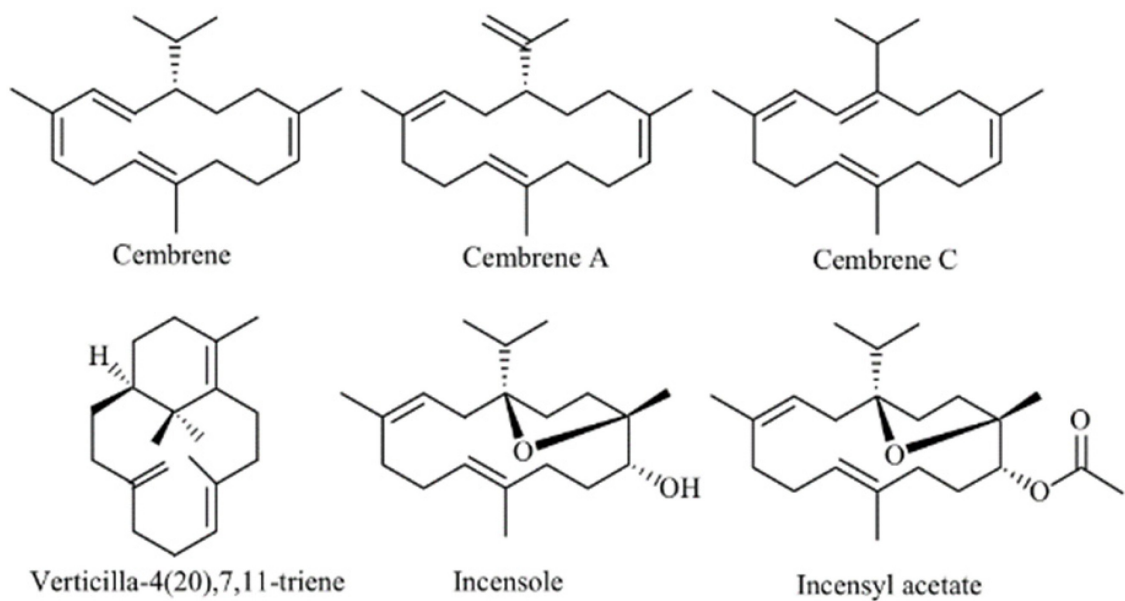


Abb. 9: Diterpene im ätherischen Öl aus *Boswellia carterii* Gummiharz (übernommen aus Basar, 2005)

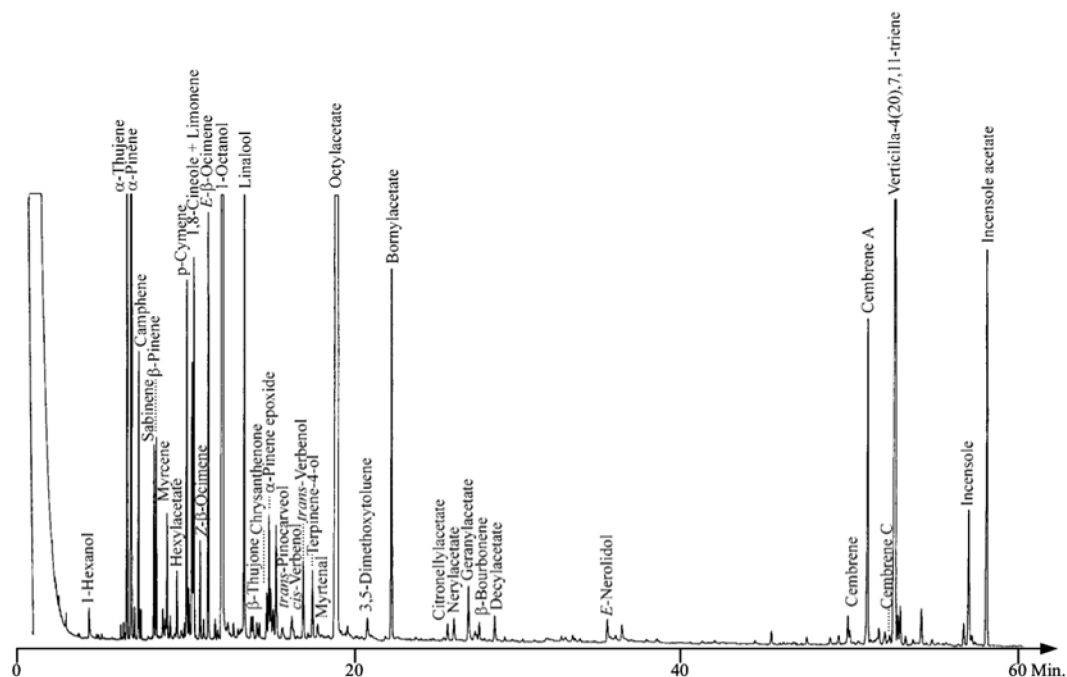


Abb. 10: GC des ätherischen Öls gewonnen aus *Boswellia carterii* Gummiharz (übernommen aus Basar, 2005)

Boswelliasäuren, also Triterpene, wurden in einer Studie von Ni et al. im ätherischen Öl nachgewiesen. Dabei besteht eine positive Korrelation zwischen dem Gehalt an Verbindungen mit höherem Molekulargewicht und Destillationstemperatur, sowie der Destillationsdauer. Die Fraktionen I, II, und III wurden bei einer Temperatur von 78°C hydrodestilliert und nach unterschiedlicher Destillationsdauer gesammelt. Fraktion I nach 0-2 h, Fraktion II nach 8-10 h, Fraktion III nach 11-12 h. Fraktion IV wurde bei 100°C destilliert und nach 11-12 h gesammelt (Tab. 5) (Ni et al., 2012).

Tab. 5: Absoluter Gehalt an Boswelliasäuren in ätherischem Weihrauchöl in mg/ml (übernommen aus Ni et al., 2012)

Boswelliasäuren in Fraktionen von ätherischem Weihrauchöl	Spezifisches Gewicht	Gesamtgehalt an Boswelliasäuren (mg/ml)
Fraktion I	0.885	0.91
Fraktion II	0.866	0.81
Fraktion III	0.852	19.6
Fraktion IV	0.847	30.1

Da keine der Arbeiten absolute Werte zum Gehalt der flüchtigen Verbindungen angibt, z.B. durch Quantifizierung mittels internem Standard, können die erhaltenen Werte nicht direkt miteinander verglichen werden. Unterschiede in der Probenaufarbeitung wurden nicht in Betracht gezogen. Abgesehen von diesen Aspekten ist ein exaktes Wissen über die Lagerbedingungen der Olibanumproben notwendig um die vorliegenden Daten wirklich vergleichbar zu machen. Aufgrund der relativen Labilität diverser terpenoider Verbindungen ist nicht auszuschließen, dass es vor allem durch die thermische Belastung während der Wasserdampfdestillation zu Abbauprozessen einzelner Verbindungen und der Bildung von Artefakten gekommen sein kann (Mertens et al., 2009).

Eine Untersuchung von Paul versuchte zu zeigen, dass die Klärung der Identität eines ätherischen Weihrauchöls mittels GC möglich ist. Demnach sind typische Biomarker im ätherischen Öl von *B. carterii* β -Caryophyllen und sein oxygeniertes Derivat β -Caryophyllen-Oxid (Abb. 16), sowie τ -Cadinol und Serratol. Weiters scheinen γ -Cadinen und Cedrol typische Biomarker für *B. carterii* respektive *B. sacra* zu sein (Paul, 2012).

Eine weitere Arbeit unterzog die Proben einer GC an chiralen Säulen und bezog den Drehwert des ätherischen Öls sowie den ermittelten Enantiomerenüberschuss der chiralen Monoterpene in die Herkunftsanalyse ein.

Tab. 6: Enantiomerenverhältnis (+)/(-) von Monoterpenen in *B. sacra* und *B. carterii* (Woolley et al., 2012)

Verbindung	Enantiomerenverhältnis (+)/(-)	
	B. sacra	B. carterii
α -Thujen	2.77	0.04
α -Pinen	8.24	0.68
Camphen	5.33	0.85
Sabinen	7.00	0.17
β -Pinen	3.04	0.69
Limonen	0.27	0.37

Diese Arbeit wollte zeigen, dass es zwischen Bäumen der Art *B. sacra* und *B. carterii* zu einer genetischen Verschiebung gekommen ist, welche in der unterschiedlichen Expression von chiral-spezifischen Enzymen der Monoterpenbiosynthese zum Vorschein kommt. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass ein eindeutiger chiraler Unterschied zwischen Arabischem Weihrauch (*B. sacra*) und Afrikanischem Weihrauch (*B. carterii*) besteht. So wies das ätherische Öl aus omanischem *B. sacra* Gummiharz eine optische Drehung von $+30^\circ$ auf, welche ein direktes Ergebnis des (+)/(-) Enantiomerenverhältnisses von 8.24 für α -Pinen (77-95% (+)- α -Pinen zu 5-23% (-)- α -Pinen) ist. Das ätherische Öl aus *B. carterii* Gummiharz aus Afrika hat eine optische Rotation von -13° bei einem Enantiomerenverhältnis von 0.68 (23-59% (+)- α -Pinen zu 41-77% (-)- α -Pinen) (Tab 6) (Woolley et al., 2012).

Bezüglich der Lagerbedingungen geben Tisserand und Young folgenden Sicherheitshinweis: „Aufgrund des hohen Gehalts an α -Pinen, (+)-Limonen und δ -3-Caren wird die Lagerung in dunklen, luftdichten Behältern im Kühlschrank empfohlen um die Bildung von Oxidationsprodukten zu minimieren.“

Die Zusammensetzung des ätherischen Öls von *B. sacra* (α -Pinen CT) wird in der Literatur wie in Tabelle 7 beschrieben zusammengefasst:

Tab. 7: Zusammensetzung von ätherischem Öl aus *B. sacra* (Tisserand et Young, 2014)

α -Pinen	10.3-51.3 %	Bornylacetat	0-2.9 %
α -Phellandren	0-41.8 %	δ -3-Caren	0-2.6 %
(+)-Limonen	6.0-21.9 %	δ -Cadinen	0-2.3 %
β -Myrcen	0-20.7 %	Camphen	0-2.0 %
β -Pinen	0-9,1 %	α -Caryophyllen	0-1.8 %
β -Caryophyllen	1.9-7.5 %	Campholenaldehyd	0-1.5 %
<i>p</i> -Cymen	0-7.5 %	Octylacetat	0-1.5 %
Terpinen-4-ol	0-6.9 %	Caryophyllenoxid	0-1.4 %
Verbenon	0-6.5 %	α -Copaen	0-1.4 %
Sabinen	0-5.5 %	Calamenen	0-1.3 %
Linalool	0-5.4 %	Thujol	0-1.2 %
α -Thujen	0-4.5 %	1,8-Cineol	0-1.0 %
		(<i>E</i>)-Cinnamylacetat	0-0.1 %

5.2.3 Hauptkomponenten des ätherischen Weihrauchöls

5.2.3.1.1 α -Pinen (früher 2-Pinen)

α -Pinen, ein bicyklischer Monoterpenkohlenwasserstoff, wird aus zwei Isopreneinheiten gebildet und kommt in Form der beiden Antipoden (+)- α -Pinen und (-)- α -Pinen als Hauptkomponente des ätherischen Weihrauchöls vor (Abb. 11). Während (+)- α -Pinen ein terpentinartiges minziges Aroma aufweist, ist jenes von (-)- α -Pinen eher terpentin-kiefernartig (Roth und Kormann, 1997; Woolley et al., 2012). α -Pinen geht viele Reaktionen ein und hat große Bedeutung als Ausgangsprodukt für die industrielle Synthese von zB. Terpeneol, Borneol und Campher. Bei der Pyrolyse von α -Pinen bildet sich eine Mischung aus Ocimen und Alloocimen (Bauer et al., 1997). Ein wichtiges Produkt, welches bei Hydrierung von α -Pinen entsteht, ist Pinan und daraus Pinanol. Bei der Pyrolyse von Pinanol entsteht Linalool (Sell, 2010).

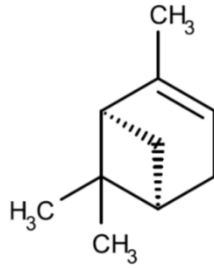


Abb. 11: α -Pinen (Grafik erstellt mit MarvinSketch 6.0.3)

α -Pinen zeigte einen antiinflammatorischen Effekt in Carrageenan- und Lipopolysaccharid induzierten Entzündungsmodellen an Tieren. Es war auch in der Lage in einem Modell von akuter Pankreatitis die Produktion von TNF- α , IL-1 β und IL-6 und Verdauungsenzymen zu hemmen (Bae et al., 2012). Neben antimikrobiellen und antimetastatischen Effekten zeigte (+)- α -Pinen im Vergleich zu (-)- α -Pinen eine höhere Aktivität die inflammatorischen (IL-1 β , NF- κ B, JNK, iNOS) und katabolen Signalwege in humanen Chondrozyten zu hemmen (Rufino et al., 2014).

5.2.3.1.2 Limonen (1,8-p-Menthadien)

Limonen, ein monozyklischer Monoterpenkohlenwasserstoff, kommt ebenfalls in Form beider Antipoden (+)-Limonen und (-)-Limonen als Hauptkomponente im ätherischen Weihrauchöl vor (Abb. 12).

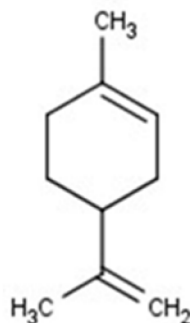


Abb. 12: Limonen (Grafik erstellt mit MarvinSketch 6.0.3)

(+)-Limonen hat ein frisches Citrusaroma, während jenes von (-)-Limonen eher terpentinartig mit leichter Zitrusnote ist (Woolley et al., 2012). Als zweifach ungesättigte Verbindung ist Limonen sehr reaktiv und oxidationsempfindlich. Die Oxidation führt meist zur Bildung mehrerer Produkte. Dehydrierung führt zu p-Cymen. Beide Enantiomere bzw. das, durch sauer katalysierte Isomerisierung von α - und β -Pinen erhaltene, racemische Limonen werden als Duftstoffe für Haushaltsprodukte und als Komponenten von artifiziellen ätherischen Ölen verwendet (Bauer et al., 1997). Die biologische Aktivität von (+)-Limonen zeigte sich an dessen antimikrobiellen, antioxidativen, anticancerogenen, antidiabetischen, hepatoprotektiven und immundulatorischen Effekten (Ilic, 2013).

5.2.3.1.3 Octylacetat

n-Octylacetat, Octylacetat oder Essigsäureoctylester ist eine wenig flüchtige, farblose Flüssigkeit mit schwach fruchtigem Geruch nach Orangen und Jasmin (Abb. 13). Es wird in der Lebensmittelindustrie gerne als Aromastoff eingesetzt (Food Chemical Codex, 1972).

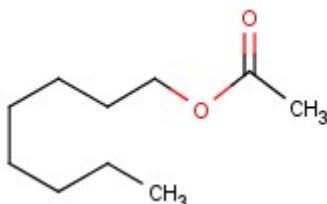


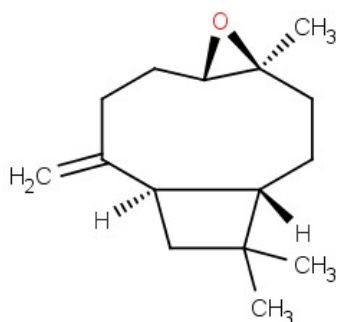
Abb. 13: Octylacetat (Grafik erstellt mit MarvinSketch 6.0.3.)

In der TCM wird Octylacetat eine gute analgetische und antiinflammatorische Wirkung zugeschrieben (Zhou et al., 2013).

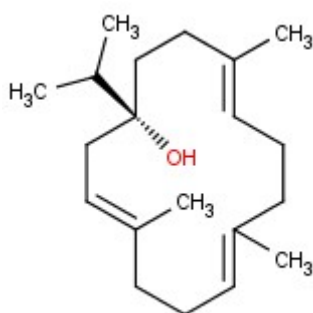
5.2.4 Biomarker für ätherisches Öl aus *B. sacra* respektive *B. carterii* Gummiharz

Es konnte gezeigt werden, dass die Klärung der Identität eines ätherischen Weihrauchöls mittels GC möglich ist. Typische Biomarker im ätherischen Öl von *B. carterii* sind β -

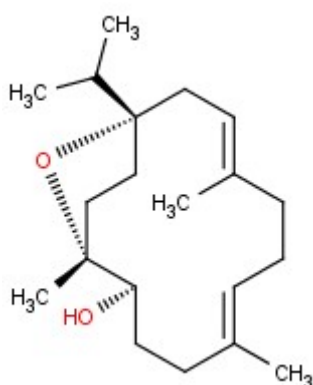
Caryophyllen und sein oxygeniertes Derivat β -Caryophyllen-Oxid sowie τ -Cadinol und Serratol (Abb. 14). Weiters scheinen γ -Cadinen, δ -Cadinen und Cedrol typische Biomarker für *B. carterii* respektive *B. sacra* zu sein. Diese beiden Weihraucharten scheinen biogenetisch vor allem Sesquiterpene mit Cadinengrundgerüst (χ -Cadinen, δ -Cadinen und τ -Cadinol) und auch solche vom Cedrantyp (Cedrol) zu synthetisieren (Paul, 2012).



β -Caryophyllenoxid



Serratol



Incensol

Abb. 14: Biomarker des ätherischen Öls aus *B. carterii* Gumiharz (Paul, 2012) (Grafik erstellt mit MarvinSketch 6.0.3)

5.2.4.1.1 Incensol und Incensolacetat

Incensol oder 12-Isopropyl-1,5,9-trimethyl-1,12-oxido-5,9-cyclotetradecadien-2-ol (Abb. 14) ist ein Diterpenalkohol mit Cembrangrundgerüst und wurde erstmals aus der neutralen Fraktion des Weihrauchharzes isoliert (Corsano et Nicoletti, 1966). Incensol hat zahlreiche biologische Aktivitäten wie antiproliferative, antiinflammatorische, neuroprotektive und zytotoxische Effekte. Sein Derivat Incensolacetat (Abb. 15) kann eine antidepressive und anxiolytische Wirkung auslösen (Zaki, 2014).

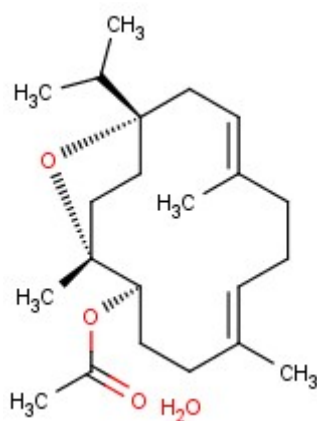


Abb. 15: Incensolacetat (Grafik erstellt mit MarvinSketch 6.0.3)

5.2.4.1.2 β -Caryophyllen und β -Caryophyllenoxid

Das bicyclische Sesquiterpen β -Caryophyllen ist von der FDA (Food and Drug Association) als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen (Abb. 16). Es weist antioxidative, antiinflammatorische, antitumor und lokalanästhetische Aktivität auf. Im Modellorganismus *Caenorhabditis elegans* erhöhte es die Lebensdauer und verbesserte die zelluläre Redoxhomöostase (Pant et al., 2014). Weiters ist β -Caryophyllen ein selektiver Agonist am Cannabinoid Rezeptorsubtyp 2 (CB2). Der CB2-Rezeptor spielt eine Rolle bei Angststörungen und Depressionen (Bahi et al., 2014). β -Caryophyllenoxid unterdrückt signifikant zeit- und dosisabhängig die konstitutive Aktivierung von STAT3 in mehreren Myelom-, Brustkrebs- und Prostatakrebszelllinien (Bayala et al., 2014).

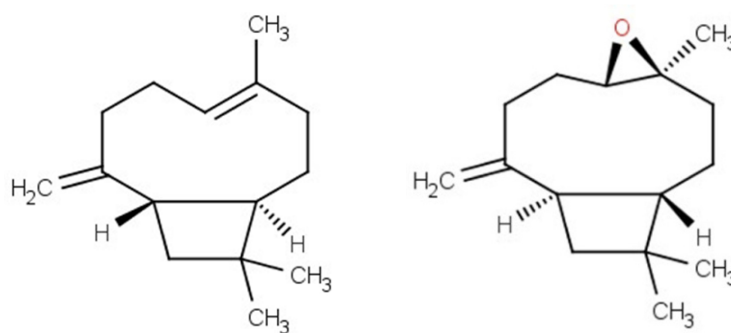


Abb. 16: β -Caryophyllen und β -Caryophyllenoxid (Grafik erstellt mit MarvinSketch 6.0.3)

5.2.5 Geruchsbestimmende Komponenten des ätherischen Weihrauchöls

Obwohl Weihrauch seit langer Zeit wegen seiner besonderen Geruchsqualität gekannt, gehandelt und genutzt wird, wurde 2015 erstmals mittels Aromaextraktdilution und zweidimensionaler GC-MS/Olfaktometrie sein Geruchsprofil und die geruchsbestimmenden Komponenten erforscht. Die sensorische Auswertung der Proben geschah mittels Expertenpanel. Für die Erstellung eines Geruchsprofils wurde die Beschreibung der einzelnen Geruchsqualitäten so gewählt, um dem spezifischen Geruch von *B. sacra* Weihrauch möglichst gerecht zu werden. Die Intensität der entsprechenden Attribute wurde von einem Expertenpanel auf einer Skala von 0 (nicht wahrnehmbar) bis 3 (stark wahrnehmbar) für jede Probe bewertet (Abb. 17) (Niebler et Buettner, 2015). Mittels zweidimensionaler GC-MS/Olfaktometrie konnten 23 Verbindungen olfaktorisch detektiert und 17 davon erfolgreich auf Basis ihrer Retentionsindizes, ihrer Geruchsqualität und -intensität sowie dem Massenspektrum der untersuchten Substanz in Vergleich zu Referenzverbindungen in der Literatur identifiziert werden. Unter den vielen Kohlenwasserstoffmonoterpenen wurden α -Pinen (harzig, pinienartig), β -Myrcen (geraniumartig), p-Cymen (lösungsmittelähnlich, fruchtig) und Limonen (orangenartig, zitrusartig, frisch) als relevante Duftstoffe identifiziert. Die größte Gruppe der detektierten Duftstoffe waren die oxygenierten Monoterpenoide: 1,8-Cineol (eukalyptusartig), Linalool (blumig, frisch, balsamisch), Verbenon (würzig, erinnert an Suppe bzw. Brot), *trans*-Carveol (minzig, eukalyptusartig, grün), Carvon (minzig, würzig, kümmelähnlich) und Thymoquinon (Geruch nach Fladenbrot und schwarzem Kümmel). Weitere geruchsaktive Substanzen sind die Sesquiterpenkohlenwasserstoffe Germacren D

(fruchtig (Kirsche), holzig) und α -Copaen (holzig, würzig (Fleischbrühe)), zwei unidentifizierte Sesquiterpene A (würzig, Geruch nach Fleisch bzw -brühe) und B (holzig, Geruch nach Coniferen und Pfeffer) sowie das Diterpenoid Serratol (holzig, harzig, rauchig). p-Cresol (Geruch nach Stall, Fäzes), o-Methylanisol (frisch minzig, erinnert an Zahnpasta), Sotolon (pikant, würzig), Ethyl-3-methylbutanoat (fruchtig, cremig, Geruch nach Erdbeeren).

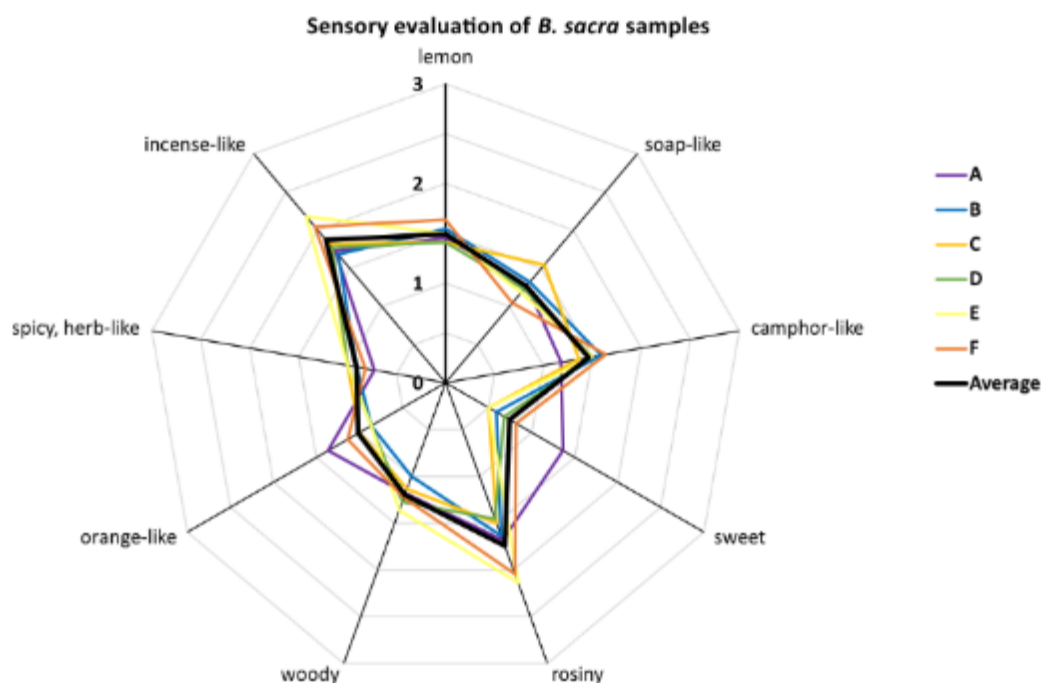


Abb. 17: Geruchsprofil von *B. sacra* Proben: (übernommen aus Niebler et Buettner, 2015).

Der Geruchsgesamteindruck von *B. sacra* Weihrauch wurde neben anderen Attributen als harzig beschrieben, was gut zur Identifikation von α -Pinen als einer der potentesten Geruchskomponente des Aromaextrakts passt. Die beiden unidentifizierten Sesquiterpene A und B konnten aufgrund ihrer niedrigen Konzentration in der Studie von Niebler und Buettner nicht identifiziert werden. Es könnte sich aber um zwei Geruchskomponenten aus ätherischem Vetiveröl handeln: Ziza-6(13)-en-3-on und 2-*epi*-Ziza-6(13)-en-3-on. Weitere Untersuchungen sind hier noch notwendig. Die unterschiedlichen Geruchsqualitäten von chiralen Verbindungen waren ebenso nicht Inhalt dieser Studie (Nieberl et Buettner, 2015).

Interessanterweise gibt es eine Verbindung, deren Geruch als weihrauchartig beschrieben wird, welche selbst jedoch in Olibanum noch nicht gefunden wurde. Es handelt sich hierbei um die in Abbildung 18 dargestellte *cis-iso*-Cascarillicsäure (Mertens et al., 2009).

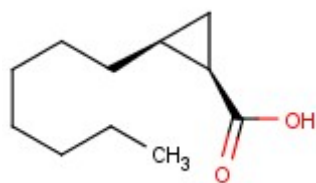


Abb. 18: *cis-iso*-Cascarillicsäure (Grafik erstellt mit MarvinSketch 6.0.3)

6. Wissenschaftliche Bewertung des ätherischen Weihrauchöls

Trotz der großen historischen kulturellen und medizinischen Bedeutung existieren noch große Lücken zwischen dem Wissen um die traditionelle Verwendung von Weihrauch, sei es in Form des Harzes, seines ätherischen Öles oder des Pyrolysates, und den verfügbaren wissenschaftlichen Daten. Viele Arbeiten zu *Boswellia* fokussieren auf die immunmodulatorischen Fähigkeiten des Harzes, und Boswelliasäuren werden als die wichtigsten, wenn nicht sogar die einzigen aktiven Verbindungen des Oleoresins gesehen (Moussaieff et Mechoulam, 2009). Wie die aktuelle Literaturübersicht zeigt, sind auch im ätherischen Weihrauchöl biologisch aktive Verbindungen enthalten. Nachdem das ätherische Öl eine komplexe Mischung an flüchtigen Verbindungen darstellt, können diese sowohl additive, synergistische aber auch antagonistische pharmakologische Effekte in ein und derselben Zubereitung ausüben (Maffei et al., 2011). Für die biologische Aktivität des ätherischen Weihrauchöls sind, neben den eher unspezifisch wirkenden Monoterpenen, vor allem die enthaltenen Sesquiterpene und Diterpene verantwortlich (Ni et al., 2012). Einen besonderen Stellenwert nehmen Incensolacetat und seine nichtacetylierte Form Incensol ein, welche sowohl antiinflammatorische Aktivität als auch eine Wirkung auf die Psyche und das ZNS zeigen (Moussaieff et Mechoulam, 2009).

6.1 Antimikrobielle Aktivität

Die antimikrobielle Aktivität von ätherischem Weihrauchöl, gewonnen aus *B. carterii* wurde gegen verschiedene Mikroorganismen, einschließlich Pilzen, Gram-positiven und Gram-

negativen Bakterienstämmen demonstriert. Dieser Effekt kann sowohl zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, an deren Entstehung Mikroorganismen mitbeteiligt sind, genutzt werden, als auch zur Verlängerung der Haltbarkeit von Nahrungsmitteln (Rahimi et al., 2010; Prakash et al., 2012).

6.1.1 Antibakterielle Aktivität

Die antibakterielle Aktivität kann durch die Bestimmung des Hemmhofdurchmessers und der minimalen inhibitorischen Konzentration (MIC) ermittelt werden. Vier verschiedene getestete Qualitäten von ätherischem Weihrauchöl waren in der Studie von Al-Saidi et al. sowohl gegen Gram-positive als auch Gram-negative Bakterien aktiv. Sämtliche getesteten Öle waren gegen alle Gram-positiven Bakterien aktiv. Bei der Aktivität gegen Gram-negative Erreger war nur eines der getesteten ätherischen Öle gegen alle Gram-negativen Bakterienstämme aktiv.

Tab. 8: Antimikrobielle Aktivität von ätherischem Weihrauchöl gewonnen aus vier verschiedenen Harzqualitäten (Al-Saidi et al., 2012) Hemmhofdurchmesser [mm] bei einer Konzentration des ätherischen Öls von 10 µl/disc., NI = no inhibition, ND = not determined

Bakterienstamm	Hemmhofdurchmesser [mm]				MIC [µl/ml]			
	1	4	2	3	1	4	2	3
Gram-positiv								
<i>B. subtilis</i>	15.0	16.0	14.7	15.5	5	5	5	5
<i>M. luteus</i>	11.3	20.0	15.7	20.0	5	5	5	5
<i>S. aureus</i>	7.0	8.0	9.0	17.0	5	5	5	5
<i>S.aureus</i> (ATCC 25921)	14.0	24.3	13.6	21.2	5	5	5	5
Gram-negativ								
<i>P. aeruginosa</i>	23.3	29.7	25.7	NI	50	60	60	ND
<i>K. pneumoniae</i>	8.0	12.7	7.0	8.7	40	50	70	60
<i>E. aerogens</i>	23.0	11.0	19.7	9.3	80	80	80	80
<i>E. coli</i>	9.0	11.3	NI	8.7	30	40	ND	30
<i>P. vulgaris</i>	NI	24.3	24.7	19.7	ND	70	20	40
<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 27853)	NI	10.0	NI	7.0	ND	20	ND	10
<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	11.6	26.3	15.7	22.5	20	30	20	20

Gegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *P. vulgaris* und *P. aeruginosa* (ATCC27853) waren die getesteten ätherischen Öle nur zum Teil effektiv. Auch lag die MIC gegen die Gram-negativen Bakterien (20-80 µl/ml) deutlich über der gegen die Gram-positiven Bakterien (5 µl/ml) (Tab. 8). Um die Effektivität der untersuchten ätherischen Weihrauchöle zu evaluieren, wurden die Hemmhofdurchmesser von neun Standardantibiotika gegen die verwendeten Bakterienstämme ermittelt. Interessant war die Empfindlichkeit von antibiotikaresistenten pathologischen Keimen wie *P. aeruginosa* und *Micrococcus luteus* gegen alle getesteten ätherischen Weihrauchöle. Mögliche Wirkmechanismen können die Störung der Cytoplasmamembran, die Hemmung von Enzymen welche an der Energieproduktion beteiligt sind, das Beeinträchtigen von Transportmechanismen oder die Zerstörung von genetischem Material sein (Al-Saidi et al., 2012).

Tab.9: Antimikrobielle Aktivität von ätherischem Weihrauchöl und dem methanolischem Extrakt aus *B. sacra*, MIC in µg/ml (Abdoul-latif et al., 2012)

	<i>Boswellia sacra</i>	
	Ätherisches Öl	MeOH
Referenzbakterienstamm	MIC [µg/ml]	MIC µg/ml]
<i>Bacillus cereus</i> LMG 13569	4	200
<i>Enterococcus faecalis</i> CIP 103907	2	200
<i>Escherichia coli</i> CIP 105182	32	200
<i>Listeria innocua</i> LMG 1135668	4	200
<i>Proteus mirabilis</i> CIP 104588	32	200
<i>Salmonella enterica</i> CIP 105150	1	200
<i>Shigella dysenteriae</i> CIP 5451	16	200
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 9244	2	100
<i>Staphylococcus camorum</i> LMG 13567	4	200
Krankenhausbakterienstamm		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>32	200
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	100

Wie in Tabelle 9 ersichtlich kam eine Studie, welche an definierten Referenzbakterien- und Pilzstämmen sowie an Keimen aus lokalen Kliniken die antimikrobielle Aktivität von ätherischem Öl und dem methanolischen Extrakt von *B. carterii* verglich, zu ähnlichen

Ergebnissen. Dabei zeigte sich, dass das ätherische Öl eine wesentlich bessere antimikrobielle Aktivität als das Extrakt aufwies (Abdoul-latif et al., 2012).

In einer weiteren Studie wurde die antimikrobielle Aktivität von 20 verschiedenen Weihrauchölen gegen fünf Referenztestorganismen untersucht. Die antimikrobielle Aktivität wurde als MIC angegeben. Die Aktivität reichte von 4-16 mg/ml gegen *Staphylococcus aureus*, 1.5-8.3 mg/ml gegen *Bacillus cereus*, 4.0-12.0 mg/ml gegen *E. coli*, 2.0-12.8 mg/ml gegen *Proteus vulgaris* und 5.3-12.0 mg/ml gegen *Candida albicans* (Van Vuuren et al., 2010).

6.1.2 Antifungale Aktivität

Bei der Lagerung von Lebensmitteln stellt Pilzbefall ein erhebliches Problem und Gesundheitsrisiko dar.

Tab. 10: Antifungaler Index von *B. carterii* ÄÖ gegen 12 Pilzspecies bei der Lagerung von Lebensmitteln (übernommen aus Prakash et al., 2014)

Pilzstamm	Antifungaler Index in %		
	(Wachstumszone mit ÄÖ/Wachstumszone ohne Öl)x100		
	Konzentration [µl/ml]		
	0.25	0.50	0.75
<i>Aspergillus flavus</i>	28.10	41.87	55.95
<i>Aspergillus niger</i>	29.55	37.85	61.11
<i>Aspergillus terreus</i>	43.40	56.40	67.05
<i>Aspergillus candidas</i>	55.63	63.62	72.23
<i>Aspergillus sydowi</i>	39.80	46.39	59.29
<i>Alternaria fumigates</i>	32.60	38.95	46.24
<i>Alternaria alternata</i>	47.25	52.75	67.74
<i>Cladosporium cladosporioides</i>	27.79	33.31	47.73
<i>Curvularia lunata</i>	41.75	53.10	66.30
<i>Fusarium oxysporum</i>	54.25	68.58	77.21
<i>Penicillium italicum</i>	67.76	72.74	87.55
<i>Mucor sp.</i>	77.57	89.91	93.99

Auf der Suche nach neuen effektiven und unbedenklichen Konservierungsmitteln wurde die antifungale Aktivität von ätherischen Weihrauchöl untersucht. Diese wurde einerseits als MIC, andererseits als antifungaler Index, angegeben (Tab. 10).

Die MIC für die vollständige Unterbindung des Wachstums des toxikogenen Stammes *Aspergillus flavus* (LPH-6) wurde mit 1.75 µl/ml beschrieben. Es zeigte weiters ein breites fungitoxisches Spektrum gegen 12 auf Lebensmitteln vorkommende Schimmelpilze. Basierend auf der niedrigen MIC würden vergleichsweise niedrige Dosen des ätherischen Öls ausreichen, um das Wachstum von Schimmelpilzen auf Lebensmitteln zu verhindern. Es könnte somit für eine pflanzenbasierte antimikrobielle Formulierung geeignet sein (Prakash et al., 2014).

6.1.3 Wirkung auf die Sekretion von Aflatoxin

Aflatoxine sind die gefährlichsten carcinogenen, hepatotoxischen, teratogenen und mutagenen sekundären Metaboliten von einigen *Aspergillus*-Arten. Die antiaflatoxigene Wirkung von ätherischem Weihrauchöl wurde mittels minimaler Aflatoxin Hemmkonzentration (MAIC) bei einem toxikogenen *A. flavus* Stamm (LPH-6) bestimmt. Das ätherische Öl verhinderte bei 1.25 µl/ml vollständig die Aflatoxinsekretion von *A. flavus* (LPH-6). Es wurde ermittelt, dass die MAIC unter den Werten der MIC lag. Dies legt den Schluss nahe, dass ätherisches Weihrauchöl eine Verhinderung des Pilzwachstums und die Aflatoxinsuppression auf zwei verschiedene Wege verursacht. Die Hemmung der Aflatoxin B1 Synthese könnte durch das verringerte Pilzwachstum ebenso wie durch die Hemmung einiger Schlüsselenzyme verursacht sein (Prakash et al., 2014). Eine andere Studie ermittelte die Wirkung von ätherischem Öl aus *B. sacra* auf das Wachstum und die Aflatoxinproduktion von *A. flavus* (SQU21) und *A. parasiticus* (CBS921.7) im Vergleich zur Aktivität des Gummiharzes und zu einem Extrakt aus Blättern des *Boswellia* Baumes. Das ätherische Weihrauchöl konnte in verschiedenen Konzentrationen sowohl das Pilzwachstum hemmen als auch die Aflatoxinsekretion reduzieren. Das Gummiharz konnte in verschiedenen Konzentrationen zwar die Aflatoxinsekretion reduzieren, die Mycelmasse nahm jedoch zu. Der Blätterextrakt zeigte keinerlei antifungale und antiaflatoxine Aktivität (Abb. 19).

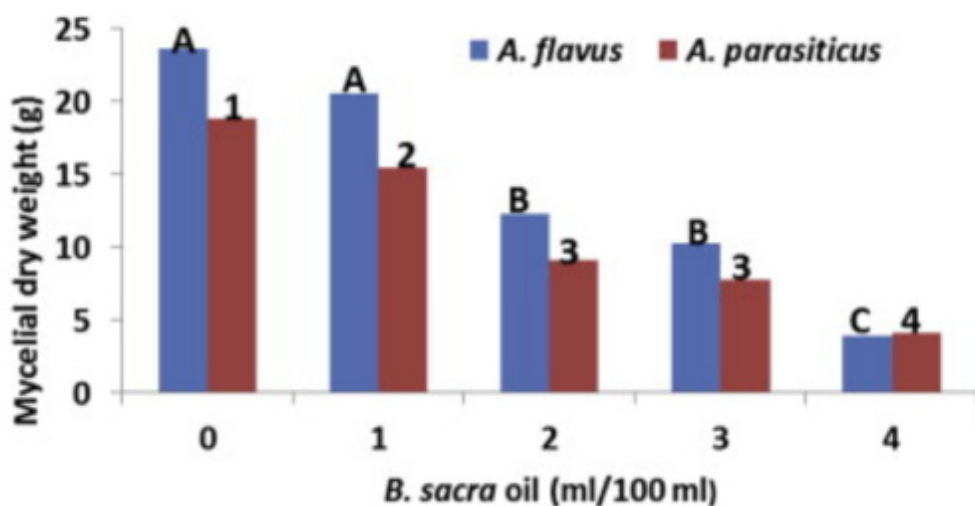
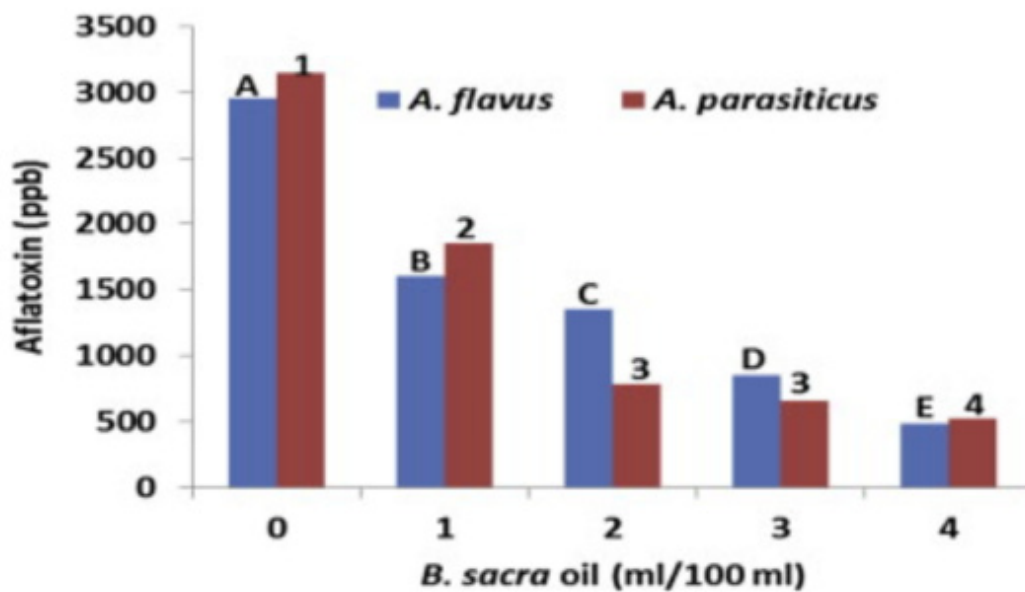


Abb. 19: Wirkung von ätherischem Öl aus *B. sacra* auf die Aflatoxinproduktion und das Mycelwachstum von *A. flavus* (SQU21) und *A. parasiticus* (CHS921.7) bei verschiedenen Konzentrationen (übernommen aus El-Nagerabi et al., 2013)

6.2 Antioxidative Aktivität

Nachdem synthetische Antioxidantien im Verdacht stehen toxische Nebenwirkungen zu haben, werden immer mehr Pflanzen auf ihre Aktivität als natürliche Antioxidantien gescreent. Antioxidantien fungieren als Fänger von freien Radikalen und können so einerseits

vor der Entstehung von Krankheiten schützen und andererseits die Haltbarkeit von Lebensmitteln und kosmetischen Produkten verlängern (Yang et al., 2010).

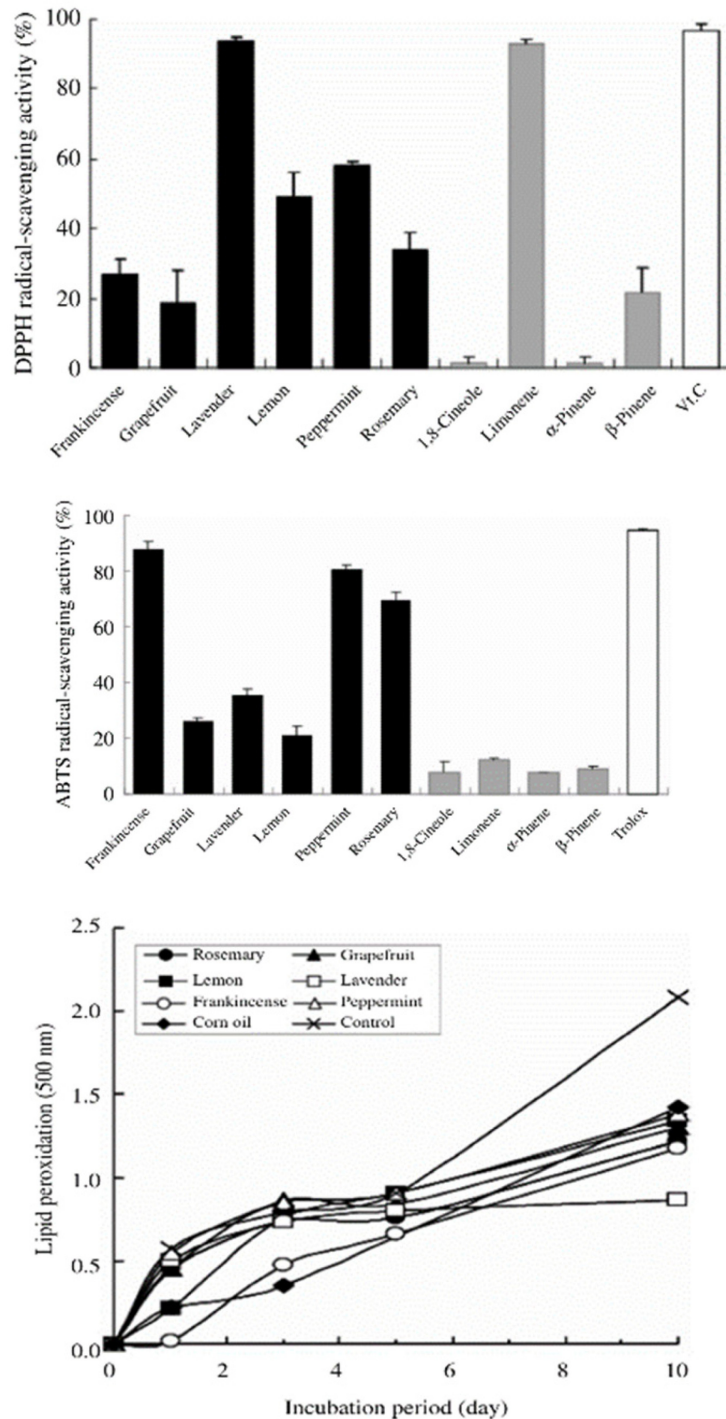


Abb. 20: DPPH-Radikalfängereigenschaften, ABTS-Radikalfängereigenschaften, Totale antioxidative Aktivität mit Weizenöl als Referenz (übernommen aus Yang et al., 2010)

In einem β -Carotin/Linolsäure-Bleichungs-Assay wurde die antioxidative Aktivität von ätherischem Weihrauchöl untersucht. In dieser Art von Assay wird die antioxidative Aktivität des ätherischen Öls durch dessen Fähigkeit definiert, die Peroxidation von Fetten zu verhindern. Als Positivkontrolle wurde das industriell oft eingesetzte Antioxidans Butylhydroxytoluol (BHT) verwendet. Die in „Prozent Verhinderung der Oxidation von Linolsäure“ angegebene antioxidative Aktivität war mit 51.68% signifikant, lag aber unter den 69.60% von BHT. Ein anderer gebräuchlicher Nachweis der antioxidativen Aktivität ist das DPPH Assay. Das Verschwinden der violetten Farbe von DPPH bei verschiedenen Konzentrationen des ätherischen Öls bestätigt dessen antioxidative Aktivität. Diese wird in IC_{50} Werten angegeben. Der IC_{50} Wert für *B. carterii* wurde mit 0.64 μ l/ml ermittelt, während jener von BHT bei 7.4 μ g/ml lag (Prakash et al., 2014).

In einer vergleichenden Studie von Yang et al. wurden mehrere pflanzliche ätherische Öle auf deren antioxidative Aktivität untersucht. Das untersuchte ätherische Weihrauchöl wies p-Menth-2-en-1-ol als Hauptkomponente und einen niedrigen Gehalt an α -Pinen und Limonen auf. Im 2,2'-Azino-bis-3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonsäure (ABTS) Assay zeigte das ätherische Weihrauchöl eine hohe Aktivität von $87.7 \pm 2.63\%$. Im Linolsäure Peroxidationsassay zeigte es nach 10 Tagen eine 43.3%ige Hemmung der Peroxidbildung. Mit diesen Werten lag es jeweils im Spitzenfeld unter den untersuchten Ölen. Lediglich beim DPPH Assay schnitt es mit einer DPPH-Radikalfängeraktivität von $26.6 \pm 4.87\%$ schlecht ab (Abb. 20) (Yang et al., 2010).

6.3 Aktivität gegen Krebszellen

Der Einsatz ätherischer Öle bei Krebspatienten wurde primär als unterstützende Maßnahme zur Förderung des generellen Wohlbefindens gesehen. Die Anwendung war, vor allem in England und den USA, auf die inhalative und topische Applikation beschränkt. In Frankreich und Deutschland werden ätherische Öle auch oral oder innerlich verabreicht. Im arabischen Raum wird Patienten, welche an verschiedenen Krebsarten in den verschiedenen Stadien leiden, fraktioniertes ätherisches Weihrauchöl verabreicht. Dieses Öl enthält laut firmeneigener Information geringere Mengen an niedermolekularen Verbindungen. Dies soll die unerwünschten Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Magenreizung und Diarrhoe verringern (Lin et al., 2013).

Weihrauchharz von verschiedenen *Boswellia* Arten enthält Bestandteile, welche eine hohe Antitumoraktivität zeigen. Es wird in der TCM auch als Komponente von Antikrebsmitteln verwendet (Lin et al., 2013). Als aktive Bestandteile konnten bisher Boswellia Säuren, und hier vor allem Acetyl-11-keto- β -Boswelliasäure (AKBA) und Tirucallicsäuren, identifiziert werden (Estrada et al., 2010; Pang et al., 2009). Es konnte auch gezeigt werden, dass ätherisches Weihrauchöl aktiv gegen humane Tumorzellen verschiedener Gewebe ist. Die Aktivität korreliert mit steigender Destillationstemperatur und Dauer und dem dadurch bedingten höheren Gehalt an höhermolekularen Verbindungen. Ätherisches Weihrauchöl aktiviert eine Reihe von Genen und Signaltransduktionswegen, welche in humanen Krebszelllinien verschiedener Gewebe das Wachstum unterdrücken und Apoptose induzieren können. Neben den Boswelliasäuren könnte die antiproliferative und proapoptotische Aktivität auch von anderen enthaltenen höhermolekularen Verbindungen ausgehen (Lin et al., 2013).

Die Oleoresine aus *Commiphora myrrha* und *Boswellia sp.* werden in der TCM immer gleichzeitig verschrieben und in der TCM primär für die Behandlung von Durchblutungsstörungen und entzündlichen Erkrankungen verordnet. Die chemische Zusammensetzung der beiden durch Wasserdampfdestillation gewonnenen ätherischen Öle und deren Antitumoraktivität wurde von Chen und Mitarbeitern *in vitro* untersucht (Chen et al., 2013). An mehreren humanen Tumorzelllinien wurde mittels MTT-Antiproliferationsassay und Zell-Apoptose-Assay die Aktivität von ätherischem Weihrauchöl sowie ätherischem Myrrheöl und, um eventuelle synergistische Effekte untersuchen zu können, einer Kombination aus beiden, gegen Krebszellen getestet. Die verwendeten Zelllinien waren MCF-7 (Brustcarcinom), HepG2 (Leberzellcarcinom), HS-1 (Hauptkrebs), HeLa (Cervikalkrebs) und A549 (Kleinzelliges Lungencarcinom). Die GC-MS-Analyse des verwendeten Weihrauchöls identifizierte Octylacetat als dessen Hauptkomponente.

Tab. 11: IC₅₀ Werte von Myrrhe, Weihrauch und einer Mischung aus beiden ätherischen Ölen auf 5 Humane Zelllinien (übernommen aus Chen et al., 2013)

Zelllinie IC ₅₀ µg/ml					
Ätherisches Öl	MCF-7	HepG2	Hela	HS-1	A459
Myrrhe	19.8	39.2	34.3	22.7	41.4
Weihrauch	40.7	57.0	55.5	39.7	60.3
Mischung 1:1	38.1	51.4	43.9	35.4	51.0

Im MTT-Antiproliferationsassay zeigten beide Öle einen dosisabhängigen inhibitorischen Effekt auf die Zelllinien. Die MCF-7 und HS-1 Zelllinien zeigten im Vergleich mit den anderen Zelllinien die höchste Sensitivität. Die Antikrebsaktivität von Myrrhe liegt über jener von Weihrauch, signifikante synergistische Effekte konnten nicht nachgewiesen werden (Tab. 11).

Mittels Flowcytometer wurde der Zelloptoseassay ausgewertet. Beide Öle und auch deren Mischung waren in der Lage, dosisabhängig in den MCF-7-Zellen Apoptose auszulösen. Die Apoptoserate der MCF-7-Zellen, induziert durch eine Konzentration von je 40 µg/ml Myrrhe, Weihrauch und der Mischung, lag bei 36.0, 77.3 und 45.8%. Dieses Ergebnis legt nahe, dass Apoptose ein Hauptmechanismus der biologischen Aktivität der beiden Öle gegen Krebszellen ist. Zusätzlich scheinen Hautkrebs- und Brustkrebszellen gegenüber ätherischem Weihrauchöl besonders empfindlich zu sein. Entgegen Untersuchungen mit Formulierungen aus der chinesischen Volksmedizin konnten in dieser Studie *in vitro* keine signifikanten Synergien festgestellt werden (Chen et al., 2013).

6.3.1 Tumorzellspezifische Zytotoxizität

Nachdem die antineoplastische Aktivität von Boswelliasäuren bekannt ist, war es das Ziel einer Studie von Frank und Mitarbeitern, die Antitumoraktivität von ätherischem Weihrauchöl und dessen Wirkung auf verschiedene Signalwege in Blutkrebszellen zu evaluieren. Die Überlebensfähigkeit der Zellen unter Einfluss von Weihrauchöl wurde an humanen Blasenkrebszellen (J82) und immortalisierten normalen Blasenurothelzellen (UROtsa) getestet. Die temporär regulierte Aktivierung der Genexpression durch Weihrauchöl in den J82-Zellen wurde mittels Microarray und Bioinformatikanalyse nachgewiesen. Dosisabhängig reduzierte das ätherische Weihrauchöl die Überlebensrate der J82-Zellen, nicht jedoch jene der UROtsa-Zellen (Abb. 21). Die Auswertung einer vergleichenden Genexpressionsanalyse bestätigte, dass Weihrauchöl Gene aktivierte, welche für Zellteilungshemmung, Unterdrückung des Zellwachstums und Apoptose in J82-Zellen verantwortlich war. Durch Weihrauchöl induzierter Zelltod resultierte nicht aus einer Fragmentation der DNA, dem Kennzeichen für Apoptose. Ätherisches Weihrauchöl scheint zwischen kanzerösen und normalen Blasenzellen differenzieren zu können. Auf Basis der Genexpressionsanalyse aktiviert Weihrauchöl mehrere antiproliferative und proapoptotische

Signalwege, welche für den Weihrauchölinduzierten Zelltod in J82-Zellen verantwortlich sein können (Frank et al., 2009).

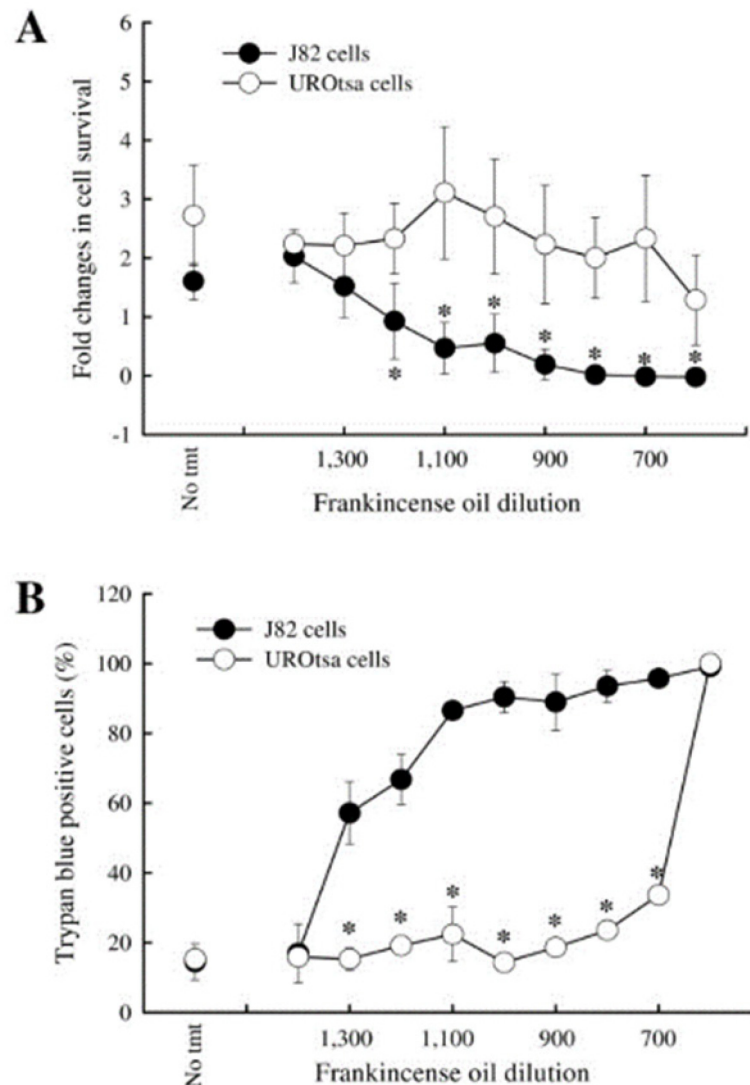


Abb. 21: Überleben von Blasenkrebszellen, nachdem diese ätherischem Weihrauchöl ausgesetzt wurden (übernommen aus Frank et al., 2009)

Diese Selektivität konnte in einer weiteren Studie an J82-Zellen und UROtsa-Zellen bestätigt werden (Dozmorov et al., 2014). Die Wirkmechanismen, welche sich in einer für J82-Tumorzellen spezifischen antiproliferativen und proapoptotischen Aktivität äußern, wurden mittels genomweiter Genexpressionanalyse und Analyse der Transkriptexpression mittels RT-PCR analysiert. Ätherisches Weihrauchöl reguliert die Aktionsprotein 1 (AP-1) Unterheiten FOS, JUN, JUNB und FOSB. Der aktivierte FOS-JUN-Komplex, AP-1, spielt eine Rolle bei der Zellproliferation, Zelldifferenzierung, Apoptose und Transformation.

AP-1-Aktivierung kann auch durch Umweltstress, Wachstumsfaktoren und Cytokine induziert werden. Mehrere proinflammatorische Cytokine, einschließlich IL α , IL6 und IL8, welche durch ätherisches Weihrauchöl reguliert werden, spielen eine Rolle im p38 MAP-Kinase-Signalweg und dürften an der nachfolgenden AP-1-Aktivierung beteiligt sein. FOS und JUN, diese regulieren auch den NRF2 Transkriptionsfaktor, waren ebenso wie die NRF2-regulierten Stressantwortgene (DNAJ Hitzeschockproteine) in den behandelten Zellen hochreguliert. Die mRNA des Arylhydrocarbon-Rezeptors war in den mit ätherischem Weihrauchöl behandelten Zellen ebenfalls überexprimiert. Der aktivierte AhR reguliert als Transkriptionsfaktor die nachfolgende Expression von Enzymen der Cytochrom P-450-Familie und von Wachstumsfaktoren. Die Aktivierung des AhR-Signalwegs könnte die Folge eines Ungleichgewichts zwischen der Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und der Detoxifikation reaktiver Zwischenprodukte in mit ätherischem Weihrauchöl behandelten J82-Zellen sein. Ätherisches Weihrauchöl könnte ein möglicher Kandidat auf der wachsenden Liste von Naturstoffen sein, welche via Oxidativem Stress selektiv Krebszellen eradizieren. Der NRF2-vermittelte Oxidativerstressantwort-Signalweg könnte in die tumorzellspezifische antiproliferative und proapoptotische Aktivität von ätherischem Weihrauchöl involviert sein (Dozmorov et al., 2014).

Eine weitere *in vitro*-Studie beschäftigte sich mit der tumorzellspezifischen Apoptose und Unterdrückung der Tumoraggressivität durch ätherisches Weihrauchöl in humanen Brustkrebszellkulturen (Suhail et al., 2011). Das Ziel dieser Studie war, die Destillationsbedingungen zu optimieren, um das Öl mit der höchsten tumorzellspezifischen Zytotoxizität und einem Effekt auf die Aggressivität von besonders zur Metastasenbildung neigenden Phänotypen von Brustkrebszellen zu erhalten. Dazu wurden aus derselben Charge Weihrauchharz von *B. sacra* zwei Destillationen durchgeführt. Eine bei 78°C und eine bei 100°C, jeweils für 12 h. Die chemische Zusammensetzung der beiden erhaltenen ätherischen Öle wurde mittels GC-MS analysiert, der Gehalt an Boswelliasäuren wurde mittels HPLC quantifiziert. Die durch ätherisches Weihrauchöl vermittelte Zellviabilität wurde an drei etablierten humanen Brustkrebslinien (T47D, MCF7, MDA-MB-231) und an einer immortalisierten normalen Brustzelllinie (MCF10-2A) untersucht. Apoptose wurde durch genomische DNA-Fragmentierung untersucht. Die anti-invasiven Möglichkeiten und der Einfluss auf multizelluläre Tumore der ätherischen Öle wurden durch das Sphäroidbildungsmodell und Zelluläres Netzwerk bewertet. Eine Western-Blot-Analyse wurde durchgeführt, um die durch das ätherische Weihrauchöl regulierten Proteine, welche in

Apoptose, Signaltransduktionswege und die Regulation des Zellzyklus involviert sind, zu untersuchen (Abb. 22).

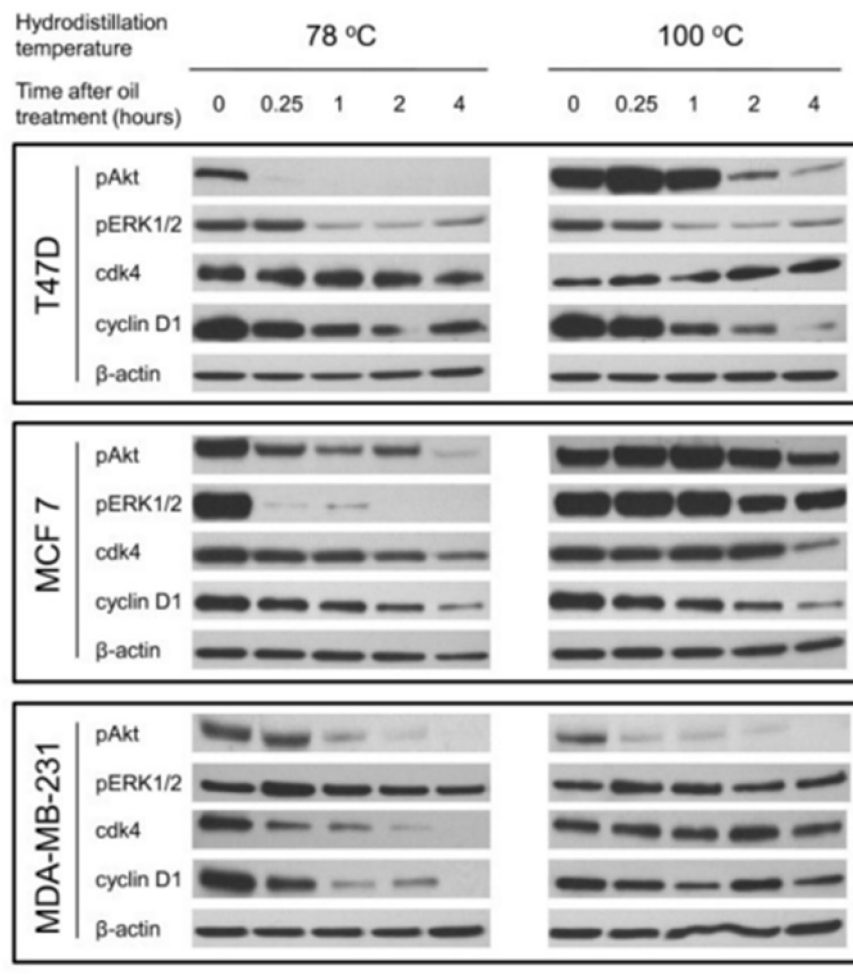


Abb. 22: Durch ätherisches *B. sacra* Öl regulierte Aktivierung von Signalmolekülen und Expression von Zellzyklus regulierenden Proteinen (übernommen aus Suhail et al., 2011)

Bezüglich der Zusammensetzung der ätherischen Öle zeigte sich, dass -Pinen jeweils die Hauptkomponente bildete, mit einem niedrigeren Gehalt im bei 100°C destillierte Öl, welches jedoch einen höheren Gehalt an Verbindungen mit höherem Molekulargewicht, einschließlich Boswelliasäuren, aufwies. Alle drei humanen Brustkrebszelllinien waren sensitiv auf die Behandlung mit ätherischem Weihrauchöl. Dies zeigte sich in einer verringerten Lebensfähigkeit der Zellen und einer Steigerung des Zelltods, während die immortalisierte normale Brustzelllinie resistenter gegen die Behandlung mit dem Öl war. Das bei 100°C hergestellte ätherische Öl war potenter darin, den Tod von Krebszellen zu induzieren, die

Bildung eines zellulären Netzwerks auf Matrigel zu verhindern (MDA-MB-231) und den Zusammenbruch des multizellulären Sphäroids (T47D-Zellen) herbeizuführen als jenes ätherische Öl, welches bei 78°C bereitet wurde. Auch zeigte ersteres eine stärkere Wirkung auf die Regulation von Akt, ERK1/2, Cyklin D1 und cdk4 und Caspase 3, Proteine, welche an der Apoptose, der Signaltransduktion und der Regulation des Zellzyklus beteiligt sind (Suhail et al 2011).

Es ist bekannt, dass manche Boswelliasäuren, vor allem AKBA, *in vitro* eine antiproliferative, proapoptotische und zytotoxische Wirkung auf verschiedene Krebszelllinien zeigen. Interessanterweise zeigte sich in dieser Studie, dass die wässrige Phase des hydrodestillierten Produkts, welche bis 15.5% Boswelliasäuren enthielt, keine nachweisbare zytotoxische Wirkung gegen die Brustkrebszelllinien zeigte. All diese Ergebnisse legen nahe, dass andere höher molekulare Verbindungen als Boswelliasäuren, eine signifikante Rolle in der Unterdrückung der Tumorzellviabilität und Tumorinvasivität spielen könnten (Suhail et al., 2011).

Aktivität gegen Pankreaskrebszellen

Eine weiterführende Studie von Ni und Mitarbeitern hatte das Ziel, die optimalen Herstellungsbedingungen für ätherisches Weihrauchöl mit möglichst hoher zytotoxischer Effektivität auf humane Pankreaskrebszellkulturen zu eruieren, eine Beziehung zwischen der chemischen Zusammensetzung des ätherischen Öls und der Antitumoraktivität zu ermitteln und diese Antitumoraktivität *in vivo* zu evaluieren. Aus derselben Charge Weihrauchharz wurden vier Fraktionen ätherisches Öl gewonnen. Die Fraktionen I bis III wurden jeweils bei 78°C destilliert, Fraktion I 0-2h, Fraktion II 8-10h, Fraktion III 11-12h. Die Fraktion IV wurde bei 100°C 11-12h lang destilliert. Die chemische Zusammensetzung der vier Fraktionen wurde mit GC-MS analysiert, der Gehalt an Boswelliasäuren mittels HPLC quantifiziert. Dabei zeigte sich, dass mit längerer Destillationsdauer und steigender Temperatur der Gehalt an höhermolekularen Verbindungen zunimmt. Die Antitumoraktivität der vier Fraktionen wurde an vier humanen Pankreaskrebszelllinien (MIA PaCa-2, Panc-28, BxPC-3, DANG) mittels Zellviabilitätsassay, Zellzytotoxizitätsassay, genomischer DNA-Fragmentation und Western Blotanalyse untersucht. Die *in vivo*-Antitumoraktivität der Fraktion IV wurde an einem heterotopischen (subkutan) humanem Pankreaskrebs Xenograft Nacktmausmodell bestimmt. Die Fraktion IV zeigte im Zellviabilitätsassay die höchste

Aktivität gefolgt von Fraktion III. Fraktion I und II zeigten die geringste Aktivität. Diese Unterschiede konnten, wie in Tabelle 12 ersichtlich, anhand der unterschiedlichen IC₅₀-Werte gut dargestellt werden. Für die Fraktionen III und IV wurden auch die LC₅₀-Werte bestimmt (Ni et al., 2012).

Tab. 12: IC₅₀ und LC₅₀ Werte der ätherischen Weihrauchölfractionen I-IV auf humane Pankreaskrebszellen angegeben in den jeweiligen Dilutionen (Ni et al., 2012)

Zelllinie	Fraktion I	Fraktion II	Fraktion III	Fraktion IV
	IC ₅₀ Wert	angegeben	in Dilutionen	
MIA PaCa-2	1:440	1:590	1:860	1:1230
Panc-28	1:440	1:700	1:930	1:1560
DANG	1:570	1:720	1:950	1:1350
	LC ₅₀ Wert	angegeben	in Dilutionen	
MIA PaCa2			1:310	1:1140

Die weiteren Assays wurden mit den Fraktionen III und IV durchgeführt. Die humanen Pankreaskrebszelllinien waren sensitiv gegenüber dem ätherischen Weihrauchöl, messbar in einer unterdrückten Zellviabilität und einem gesteigerten Zelltod. Das ätherische Öl aktivierte die Caspase abhängige Apoptose, induzierte eine schnelle und transiente Aktivierung von Akt und Erk 1/2 und unterdrückte die Cyklin D1 cdk4 Expression in der Zellkultur.

Die aktivste Fraktion IV wurde *in vivo* an Mäusen getestet, welche humane Pankreaskrebszellen der Linie MIA PaCa-2 trugen (Abb. 23). Das Tumorwachstum, die Gewichtsveränderung der Mäuse sowie die Mitoserate und Kennzeichnung der terminalen Enden der Nukleinsäuren (TUNEL) wurden zur Bewertung der Antitumoraktivität herangezogen. Subkutan appliziertes ätherisches Weihrauchöl zeigte antiproliferative und proapoptotische Aktivität gegen den Pankreastumor im Xenograft Mausmodell (Ni et al., 2012).

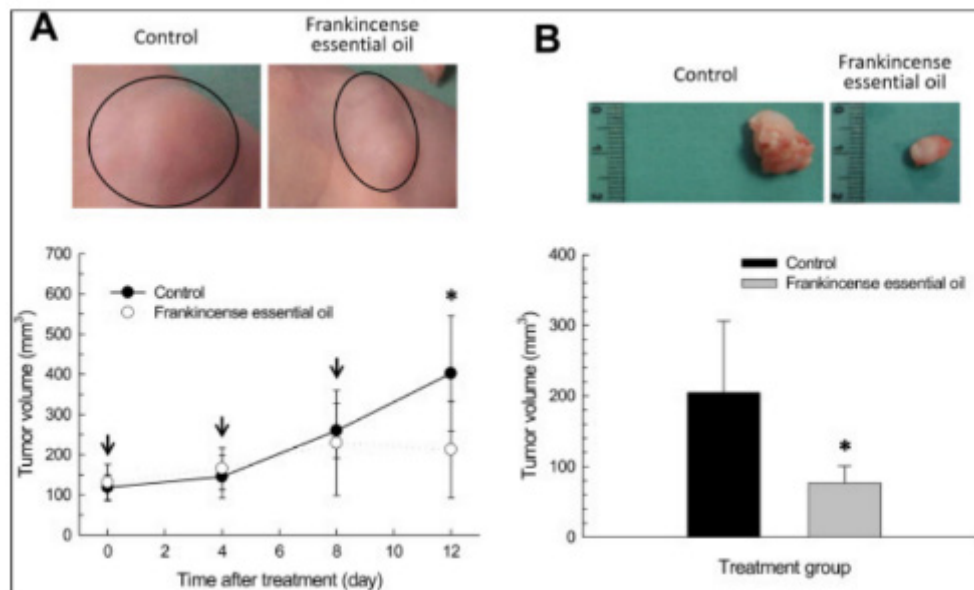


Abb. 23: Durch ätherisches Weihrauchöl unterdrücktes Pankreastumorstadium in einem heterotopischen Xenograft Mausmodell (übernommen aus Ni et al., 2012)

Aktivität gegen Hautkrebs

Aus zwei Fallberichten geht die *in vivo* Aktivität von ätherischem Weihrauchöl gegen Hautkrebs hervor. Der erste Fall berichtet von einem Mann mit zwei Foci (Arm und Nacken) von Basalzellkarzinom (BCC). Er wurde 20 Wochen lang mehrmals täglich mittels lokaler topischer Applikation von ätherischem Weihrauchöl behandelt. Vor und nach der Behandlung wurden Biopsien durchgeführt. Die pathologische Untersuchung ergab die totale Auflösung des BCC am Arm und eine substanzielle Rückbildung des BCC im Nacken. Ein signifikanter Anstieg von apoptotischen Zellen konnte im Residualcarcinom im Nacken festgestellt werden. Bei topischer Applikation kam es zu keinerlei Rötungen oder anderen lokalen oder systemischen Nebenwirkungen (Fung et al., 2013). Der zweite Fall berichtet von der Behandlung eines weit fortgeschrittenen malignen Melanoms bei einem Pferd. Da das Pferd austherapiert war wurde eine experimentelle Therapie durchgeführt. Eine sterile Lösung von ätherischem Weihrauchöl wurde direkt in den Tumor injiziert. Zusätzlich wurden oberflächliche Tumore lokal behandelt. Die Läsionen wurden beobachtet, vermessen, fotografiert und periodische Biopsien durchgeführt. Die Biopsieergebnisse zeigten dass kleine Tumore zerstört wurden und sich die topisch therapierten Tumore verkleinerten. Das Pferd verstarb jedoch an der Progression der nichtbehandelten Tumore (Robertson, 2006).

6.4 Antiinflammatorische Aktivität

Durch Carrageenaninjektion in Mäusepfoten wird eine Entzündungsreaktion ausgelöst, welche sich durch das Auftreten einer Schwellung äußert. Das Ausmaß der Schwellungsrückbildung gibt Aufschluss über die antiinflammatorische Aktivität der Testsubstanz. Auf diese Weise konnte an Mäusen demonstriert werden, dass sowohl ätherisches Weihrauchöl als auch Superkritischer- CO_2 -Weihrauchextrakt (SFE-CO_2) eine signifikante antiinflammatorische Aktivität gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe zeigen. Die beste Wirkung wurde mit SFE-CO_2 hergestelltem Extrakt erzielt. Die Wirkung des ätherischen Weihrauchöls lag zwischen der des SFE-CO_2 Extrakts und Voltaren (0.7508 mg/ml), welches als Vergleichssubstanz diente. Eine Mäusegruppe erhielt die Extraktionsrückstände der SFE-CO_2 Extraktion. In dieser Gruppe konnten keine nennenswerten Effekte nachgewiesen werden. Es wurde postuliert, dass alle aktiven Inhaltsstoffe von Weihrauch mittels SFE-CO_2 Extraktion vollständig extrahiert wurden (Zhou et al., 2013).

Eine Studie untersuchte den Effekt auf die NO-Produktion in mittels Lipopolysacchariden (LPS) aktivierten peritonealen Makrophagen von Mäusen. Das freie Radikal NO wurde sowohl mit physiologischen als auch pathologischen Prozessen in Verbindung gebracht, wie Vasodilatation, unspezifischer Immunabwehr, ischämischer-reperfusion Verletzung, chronischen und akuten Entzündungsprozessen. NO wird durch die Oxidation von L-Arginin durch die NO-Synthase (NOS) produziert. Die induzierbare NOS (iNOS) ist in pathologische Aspekte der NO-Überproduktion involviert und kann durch proinflammatorische Agenzien wie Interleukin- 1β , Tumornekrosefaktor und LPS in verschiedenen Zelltypen wie Makrophagen, Endothelzellen und in Zellen der glatten Muskulatur aktiviert werden.

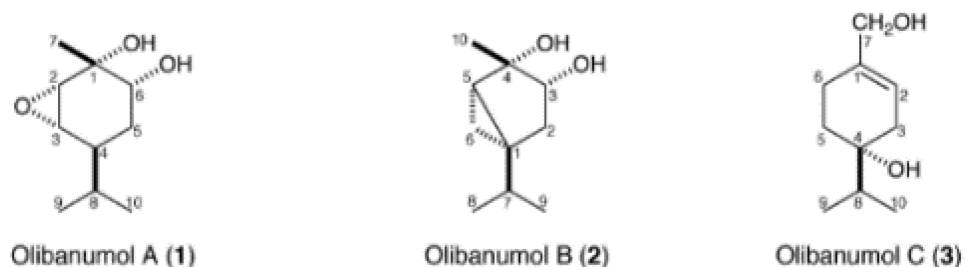


Abb. 24: Olibanumol A, B, C, drei Monoterpene isoliert aus *Bowellia carterii* Gummiharz (übernommen aus Yoshikawa et al., 2009)

In der Studie wurden neben verschiedenen anderen Naturstoffen auch drei aus Weihrauchharz isolierte Monoterpene auf deren Fähigkeit die NO-Produktion in peritonealen Mausmakrophagen zu inhibieren getestet. Dabei zeigte das Monoterpen Olibanumol A in einer Konzentration von 30µM eine Hemmung von 15.9%. Olibanumol B und C zeigten keine inhibitorische Wirkung auf die NO-Synthese (Abb. 24) (Yoshikawa et al., 2009)

6.5 Analgetische Aktivität

In Dhofar (Südoman) wird Weihrauch zu einer Salbe verarbeitet, welche zur Behandlung starker Muskelschmerzen verwendet wird. Im Oman gibt es zahlreiche andere Arzneimittel auf Basis von Weihrauch, welche zur Behandlung von Erkältungen, Husten und Fieber eingesetzt werden, möglicherweise aufgrund der analgetischen Effekte von Weihrauch. Die Stärke dieser analgetische Aktivität wurde in zwei anerkannten Schmerzmodellen an Mäusen untersucht, dem Essigsäurekrümmungstest und dem Formalin induzierten Schmerztest. Getestet wurde das ätherische Öl, gewonnen aus fünf verschiedenen Qualitätsgraden von Weihrauchharz aus *B. sacra*, Super Hougari green (SHG), Hougari regular (HR), Royal Hougari white (RHW), Hougari yellow (HY) und Shabi (SF), und mehrere Fraktionen des methanolischen Harzextrakts mit unterschiedlicher Polarität, jeweils oral verabreicht mit einer Dosis von 300 mg/kg Körpergewicht. Als Positivkontrolle wurde Aspirin (300mg/kg Körpergewicht) verabreicht. Das ätherische Öl gewonnen aus Shabi-Weihrauchharz zeigte im Krümmungstest sehr hohe Aktivität, vergleichbar der von Aspirin (Tab. 13).

Tab. 13: Essigsäure induzierte Krümmungsantwort und deren Inhibierung durch die getesteten Proben (übernommen aus Al-Harrasi et al., 2014)

Probe	Phase 1 (0-10 min)		Phase 2 (10-20 min)		Phase 3 (20-30 min)	
	Zahl d. Krümmungen	Hemmung in %	Zahl d. Krümmungen	Hemmung in %	Zahl d. Krümmungen	Hemmung in %
Kontrolle	56	0.0	64	0.0	13	0.0
SHG Öl	32	42.4	56	12.1	9	31.8
HR Öl	35	37.1	55	13.8	7	46.9
RHW Öl	47	15.5	58	9.1	12	9.1
SF Öl	21	62.2	22	65.5	6	54.5
HY Öl	26	53.1	33	48.3	9	31.8
Aspirin	18	67.6	21	66.8	8	37.9

Im Formalintest zeigten die aus Shabi (SF) und Hougari Yellow (HY) gewonnenen ätherischen Öle die höchste Aktivität unter den getesteten Ölen. Der analgetische Effekt lag sogar deutlich über dem von Aspirin (Tab. 14) (Al-Harrasi et al 2014).

Tab. 14: Formalin induzierte Leck- und Beißantwort und deren Inhibierung durch die getesteten Proben (übernommen aus Al-Harrasi et al., 2014)

Probe	Frühe Phase (0-5 min)		Späte Phase (20-30 min)	
	Anzahl Lecken und Beißen	Hemmung (%)	Anzahl Lecken und Beißen	Hemmung (%)
Kontrolle	47	0.0	27	0.0
SHG Öl	28	40.4	17	37.0
HR Öl	33	29.8	21	22.2
RHW Öl	41	12.8	22	18.5
SF Öl	20	57.5	12	55.6
HY Öl	26	44.7	13	52.2
Aspirin	30	36.2	19	29.6

Ebenfalls mittels Essigsäurekrümmungstest an Mäusen wurde die analgetische Wirkung von ätherischem Weihrauchöl mit Voltaren (0.7508 mg/ml), Weihrauchextrakt gewonnen durch Superkritische CO₂-Fluidextraktion und den Rückständen aus dieser Extraktion verglichen. Die oral verabreichte Dosis der Weihrauchzubereitungen entsprach jeweils 8g unverarbeitete Droge/kg Körpergewicht. Dabei konnte gezeigt werden, dass der SFE-CO₂ Extrakt die beste antinozizeptive Wirkung auf Mäuse hatte. Traditionell mittels Wasserdampfdestillation gewonnenes ätherisches Weihrauchöl zeigte einen besseren Effekt als Voltaren. Kein signifikanter Effekt war in der Mäusegruppe zu sehen, welche die Extraktionsrückstände des Extraktes erhielten. Die Analgesie der unterschiedlichen Drogen war signifikant unterschiedlich. Es wurde postuliert, dass der durch SFE-CO₂ gewonnene Extrakt den höchsten Gehalt an Octylacetat aufwies, welches die wichtigste Komponente für die analgetische und antiinflammatorische Wirkung von Weihrauch aus *B. carterii* war (Zhou et al., 2013).

6.6 Lokalanästhetische Wirkung

In einer Arbeit von Zalachoras und Mitarbeitern wurde der Effekt von fünf im ätherischen Weihrauchöl enthaltenen Monoterpenoiden, α -Pinen, 1,8-Cineol, Linalool, p-Cymen sowie Fenchon, auf die Fasern des *Nervus Ischiadicus* der Froschart *Rana ridibunda* im Vergleich zu Lidocain, einem Standard Lokalanästhetikum, untersucht. Dabei konnte auf Basis des Effekts der untersuchten Monoterpenoide auf die elektrophysiologischen Eigenschaften der Ischias Nervenfasern des Frosches geschlossen werden, dass Linalool und Fenchon akute lokalanästhetische Aktivität zeigen, während 1,8-Cineol, α -Pinen und p-Cymen nur geringe Effekte zeigen (Zalachoras et al., 2010).

6.7 Immunmodulatorische Aktivität

Weihrauchharz ist ein wichtiges antiinflammatorisches Agens und wurde in der traditionellen Kräuterheilkunde auch zur Wundheilung eingesetzt. Seine antiinflammatorische Aktivität wurden den Boswelliasäuren und ihren Derivaten zugeschrieben. In einer Bioassay geleiteten Fraktionierung konnten die beiden, auch im ätherischen Weihrauchöl und im Pyrolysat enthaltenen, Verbindungen Incensol und Incensolacetat als NF- κ B-Hemmer identifiziert werden. Incensolacetat hemmte die TAK/TAB (Transforming growth factor β -aktivierte Kinase/Transforming growth factor β -aktivierte Kinase-Bindungsprotein) vermittelte Aktivierung der I κ B-Kinase. Dies führte zu einer Hemmung der Cytokin und Lipopolysaccharid vermittelten Aktivierung von NF- κ B. Im Carrageenan induzierten Entzündungsmodell konnte im Tierversuch an Mäusepfoten die starke antiinflammatorische Aktivität von Incensolacetat nachgewiesen werden (Moussaieff et al., 2007).

6.8 Neuroprotektive Aktivität

Ein Schädel-Hirn-Trauma geht oft mit bleibenden kognitiven Störungen, Lernbehinderungen und verschiedenen Emotionalen- und Verhaltensstörungen einher. Entzündungsprozesse spielen eine entscheidende Rolle bei einer Sekundärschädigung des Gehirns und Reparaturmechanismen des zentralen Nervensystems. Es konnte bereits gezeigt werden, dass Incensolacetat die Aktivierung des Nukleärer Faktor κ B hemmen kann. In einem *in-vitro* Modell von C6 Gliomzellen und Lipopolysaccharid stimulierten humanen peripheren

Monocyten konnte Incensolacetat die Produktion der inflammatorischen Cytokine IL-1 β , IL-6 und TNF- α sowie Prostaglandin E2 hemmen. Davon ausgehend, dass nachfolgende Entzündungsprozesse die Pathophysiologie und die Folgen eines Schädel-Hirn-Traumas nachhaltig beeinflussen, wurden die Effekte von Incensolacetat auf den Entzündungsprozess und die Wiederherstellung der neurologischen und kognitiven Funktionen in einem Mausmodell untersucht. Eine Stunde nachdem den Mäusen mittels eines Gewichts ein Schädeltrauma zugefügt wurde, wurde der Schweregrad der neurologischen Schäden bestimmt, die Mäuse in zwei Gruppen mit gleichem Schweregrad eingeteilt und einer Gruppe Incensolacetat (50mg/kg) der anderen Gruppe nur das Vehikel intraperitoneal injiziert. In den Gehirnen der geschädigten Mäuse reduzierte Incensolacetat die gliale Aktivierung, hemmte die Expression von Interleukin-1 β und TNF- α m-RNAs und induzierte den Zelltod von Markophagen im Gebiet des Traumas. Ein milder hypothermischer Effekt konnte auch festgestellt werden. Wie in Abbildung 25 dargestellt, inhibierte Incensolacetat die posttraumatische Neurodegenation im Hippocampus und übte eine vorteilhafte Wirkung auf die funktionellen Folgen nach dem Schädeltrauma aus, angezeigt durch reduzierte Werte des neurologischen Schweregrades (NSS, neurologic severity score) und verbesserte die kognitive Fähigkeiten in einem Objekt Wiedererkennungstest (ORT, object recognition test) (Moussaieff et al., 2008).

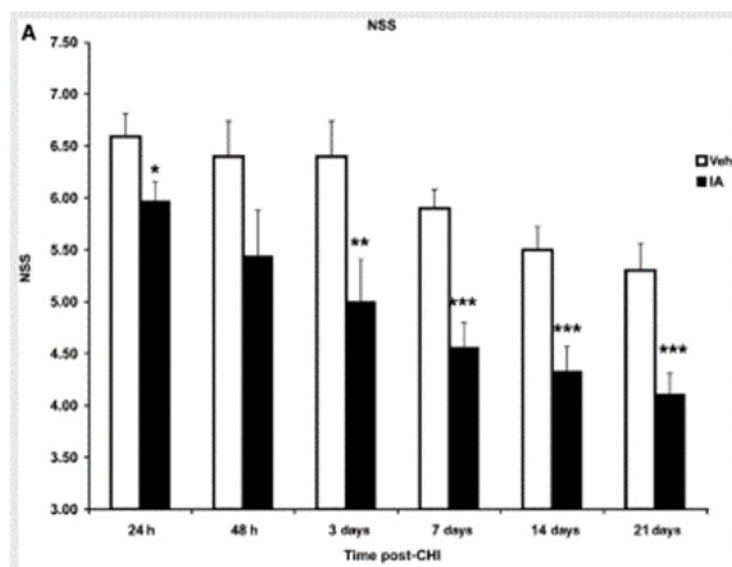


Abb 25: Incensolacetat (50mg/kg, 1 h nach dem Trauma) verbessert die motorischen Funktionen (NSS) nach Schädeltrauma (übernommen aus Moussaieff et al., 2008)

6.9 Antidepressive und anxiolytische Aktivität

Es wird angenommen, dass Weihrauch als Räuchermaterial bei religiösen und kulturellen Zeremonien etwas zu dem spirituellen Hochgefühl, welches mit solchen Ereignissen verbunden wird, beiträgt. Transient Receptor Potential Vanilloid (TRPV) 3 ist ein Ionenkanal der bei der Temperaturwahrnehmung über die Haut eine Rolle spielt. TRPV3 mRNA wurde auch in Neuronen in verschiedenen Gehirnbereichen gefunden. Die Rolle der TRPV3 Kanäle im Gehirn ist noch nicht aufgeklärt. In TRPV3-exprimierenden HEK293-Zellen und an Keratinocyten von TRPV3^{+/+}-Mäusen konnte Incensolacetat als potenter TRPV3-Agonist identifiziert werden. In Wildtyp-Mäusen zeigte Incensolacetat (50mg/kg intraperitoneal) in verschiedenen Verhaltensassays anxiolytische und antidepressive Effekte. Diese gehen mit einer veränderten Aktivierung von c-Fos in verschiedenen Gehirnbereichen einher, welche mit Depression und Anxiolyse assoziiert sind. Änderungen der Expression des Transkriptionsfaktors c-Fos sind ein Marker für Änderungen in der neuronalen Aktivität. Da diese Effekte in TRPV3^{-/-} Mäusen nicht auftraten wird angenommen, dass sie durch TRPV3 Kanäle vermittelt werden. Incensolacetat wurde an einer Reihe von anderen Rezeptoren, Transportproteinen und Ionenkanälen mit bekannter Aktivität auf das ZNS getestet. Es bindet spezifisch an den TRPV3 Rezeptor und ist der potenteste spezifische Modulator des TRPV3 Ionenkanals (Moussaieff et al., 2008).

Nachdem Incensolacetat nach Gabe einer relativ hohen Einzeldosis von 50mg/kg im forcierten Schwimmtest (FST) an Mäusen einen antidepressiv-ähnlichen Effekt gezeigt hatte, wurde mit der Gabe von niedrigeren Dosen experimentiert. Nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg/kg an selektiv auf unterwürfiges Verhalten gezüchtete Mäuse zeigten diese im FST signifikante antidepressive Effekte. Zusätzlich wurden drei Wochen lang täglich 1 oder 5 mg/kg Incensolacetat an Mäuse verabreicht. Die Mäuse zeigten eine dosis- und zeitabhängige Reduktion ihrer Unterwürfigkeit im Dominanz-Unterwürfigkeits-Beziehungstest, welcher zum Screening der Langzeiteffekte von Antidepressiva entwickelt wurde. Der Effekt auf das Verhalten der Mäuse ging mit reduzierten Coricosteronwerten, einer dosisabhängigen Downregulation des Corticotropinreleasingfaktors (CRF) und einer Upregulation des Brain derived neurotrophic Faktor (BDNF) Transkripts IV und VI im Hippocampus einher. Diese Daten legen nahe, dass Incensolacetat die Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenachse moduliert und die Genexpression im Hippocampus beeinflusst, was zu günstigen Effekten auf das Verhalten führt (Moussaieff et al., 2012).

6.10 Schützende Effekte bei ischämischer zerebraler Schädigung

Schlaganfall ist einer der Hauptgründe für Behinderung und Tod in der westlichen Welt. Die Folgen und die Infarktgröße nach einer fokalen zerebralen Ischämie werden durch den „nekrotischen“ Zelltod und durch den verzögert eintretenden Neuronenverlust in den ischämischen Grenzbereichen durch Apoptose beeinflusst. Im Tierversuch konnte Incensolacetat vor ischämischen Untergang von Neuronen und Reperfusionsschäden schützen, indem es die entzündliche Komponente einer ischämischen Verletzung abschwächte. Die post-ischämische Gabe von Incensolacetat konnte in einem ischämischen Schädigungsmodell an Mäusen das Infarktvolumen reduzieren und die neurologischen Aktivitäten dosisabhängig verbessern. Der Schutz vor Schädigung war begleitet von einer Hemmung der Expression von TNF- α , IL-1 β und TGF- β sowie einer Aktivierung von NF- κ B. Incensolacetat zeigte ein Behandlungszeitfenster von sechs Stunden nach der ischämischen Hirnverletzung (Moussaieff et al., 2012).

6.11 Antidiabetische Aktivität

Diabetes Mellitus ist eine der weit verbreitetsten chronischen Krankheiten. Die derzeit verfügbaren oralen Antidiabetika zeigen einige unerwünschte Wirkungen. Daher ist die Suche nach neuen antidiabetischen Wirkstoffen mit minimalen Nebenwirkungen sehr wichtig. Das Enzym Aldose Reduktase könnte ein neues Target zur Behandlung von *Diabetes Mellitus* und der Verhinderung von Langzeitfolgen dieser Krankheit sein. Da Incensol verschiedene pharmakologische Aktivitäten zeigt wurde es in einer *in-silico* Docking Studie mit der Kristallstruktur der Humanen Aldose Reduktase untersucht. Incensol, isoliert aus *B. carterii*, interagiert *in-silico* mit der aktiven Seite der Humanen Aldose Reduktase (ALR2) unter Bildung eines stabilen ALR2-Incensol-Komplexes. Incensol ist *in-silico* ein guter Inhibitor der ALR2 und könnte zur Entwicklung eines potenten ALR2-Inhibitors beitragen (Zaki, 2014).

Abschließend kann gesagt werden, dass einige lange bekannte Wirkungen in wissenschaftlichen Studien bestätigt werden konnten. Ätherisches Weihrauchöl stellt ein potentes Mittel in der Komplementärmedizin dar. Weitere Untersuchungen wären sicher interessant und notwendig. Ebenso ist die Wirkungs des Weih'rauchs' nicht zu unterschätzen.

7. Verzeichnisse

7.1 Literaturverzeichnis

Abdoul-latif, FM; Obame, LC; Bassolé, IHN; Dicko, MH (2012): Antimicrobial activities of essential oil and methanol extract of *Boswellia sacra* Flueck. and *Boswellia papyrifera* (Del.) Hochst from Djibouti. International Journal of Management, Modern Sciences and Technologies 1(1), 1-10.

Al-Harrasi, A; Al-Saidi, S (2008): Phytochemical analysis of the essential oil from botanically certified oleogum resin of *Boswellia sacra* (Omani Luban). Molecules 13, 2181-2189.

Al-Harrasi, A; Ali, L; Hussain, J; Rehman, NU; Mehjabeen, AM; Al-Rawahi, A (2014): Analgesic effects of crude extracts and fractions of Omani frankincense obtained from traditional medicinal plant *Boswellia sacra* on animal models. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 7(1), 485-490.

Al-Saidi, S; Rameshkumar, KB; Hisham, A; Nallusamy, S; Al-Kindy, S (2012): Composition and antibacterial activity of the essential oils of four commercial grades of Omani Luban, the oleo-gum resin of *Boswellia sacra* Flueck. Chemistry and Biodiversity 9(3), 615-624.

Bae, GS; Park, KC; Choi, SB; Jo, IJ; Choi, MO; Hong, SH; Song, K; Song, HJ; Park, SJ (2012): Protective effects of alpha-pinene in mice with cerulein-induced acute pancreatitis. Life Sciences 91(17), 866-871.

Bahi, A; Al Mansouri, S; Al Memari, E; Al Ameri, M; Nurulain, SM.; Ojha, S (2014): β -Caryophyllene, a CB2 receptor agonist produces multiple behavioral changes relevant to anxiety and depression in mice. Physiology & Behavior 135, 119-124.

Basar, S (2005): Phytochemical investigations on *Boswellia* species. Dissertation, Universität Hamburg, S. 42ff, S 152 ff

Bauer, K; Garbe, D; Surburg, H (1997): Common fragrance and flavor materials – preparation, properties and uses. Third Completely Revised Edition Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, S 48ff

Bayala, B; Bassole, IHN; Scifo, R; Gnoula, C; Morel, L; Lobaccaro, JMA; Simpore, J (2014): Anticancer activity of essential oils and their chemical components – a review. American Journal of Cancer Research 4(6), 591-607.

Chen, Y; Zhou, C; Ge, Z; Liu, Y; Liu, Y; Feng, W; Li, S; Chen, G; Wie, T (2013): Composition and potential anticancer activities of essential oils obtained from myrrh and frankincense. Oncology Letters 6, 1140-1146.

Coppi, A; Cecchi, L; Selvi, F; Raffaelli, M (2010): The Frankincense tree (*Boswellia sacra*, Burseraceae) from Oman: IST and ISSR analyses of genetic diversity and implications for conservation. Genetic Resour crop Evol 57, 1041-1052.

Corsano, S; Nicoletti, R (1966): The structure of incensole. Tetrahedron 23, 1977-1984.

Dozmorov, MG; Yang, Q; Wu, W; Wren, J; Suhail, MM.; Woolley, CL; Young, GD; Fung, KM; Lin, HK (2014): Differential effects of selective frankincense (Ru Xiang) essential oil versus non-selective sandalwood (Tan Xiang) essential oil on cultured bladder cancer cells: a microarray and bioinformatics study. *Chinese Medicine Journal* 9(18), 2-12.

El-Nagerabi, SAF; Elsahfie, AE; AlKhanjari SS; Al-Bahry, SN; Elamin, MR (2013): Biological activities of *Boswellia sacra* extracts on the growth and aflatoxins secretion of two aflatoxigenic species of *Aspergillus* species. *Food Control* 34, 763-769.

Estrada, AC; Syrovets, T; Pitterle, K; Lunov, O; Büchele, B; Schimana-Pfeifer, J; Schmidt, T; Morad, SAF; Simmet, T (2010): Tirucallic acids are novel pleckstrin homology domain-dependent akt inhibitors inducing apoptosis in prostate cancer cells. *Molecular Pharmacology* 77(3), 378-387.

Food Chemicals Codex (1972), 2. Auflage, National Academy of Sciences, Washington D.C., S. 1016.

Frank, MB; Yang, Q; Osban, J; Azzarello, JT; Saban, MR; Saban, R; Ashley, RA; Welter, JC; Fung, KM; Lin, HK (2009): Frankincense oil derived from *Boswellia carteri* induces tumor cell specific cytotoxicity. *BioMed Central Complementary and Alternative medicine* 9(6), 1472-6882.

Freedman, P (2015): Health, wellness and the allure of spices in the Middle Ages. *Journal of Ethnopharmacology* 167, 47-53.

Fung, KM; Suhail, MM; McClendon, B; Woolley, C; Young, DG; Lin, HK (2013): Management of basal cell carcinoma of the skin using frankincense (*Boswellia sacra*) essential oil: a case report, *OA Alternative Medicine* 1(2), 14.

Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Band 2, (1998) Hrsg, F. von Bruchhausen, 5. Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg, S. 246f.

Hamidpour, R; Hamidpour, S; Hamidpour, M; Shahlari, M (2013): Frankincense (Rù Xiang; *Boswellia* species): from the selection of traditional applications to the novel phytotherapie für the prevention and treatment of serious diseases. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 3(4), 221-226.

Ilic, A, (2013): Biological activities of selected mono- and sesquiterpenes: possible uses in medicine. Diplomarbeit Universität Wien, S. 9ff.

Kessler, M (1991): Zur Frage nach psychotropen Stoffen im Rauch von brennendem Gummiharz der *Boswellia sacra*. Inaugural-Dissertation, Basel, 1-93.

Legrum, W (2013): Riechstoffe, zwischen Gestank und Duft; Vorkommen, Eigenschaften und Anwendung von Riechstoffen und deren Gemischen. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage, Studienbücher Chemie, Wiesbaden, Springer-Verlag, S. 154.

Lin, HK; Suhail, MM; Fung, KM; Woolley, C; Young, DG (2013): Extraction of biologically active compounds by hydrodistillation of *Boswellia* species gum resins for anticancer therapy. *OA Alternative Medicine* 02 1(1), 4-24.

Maffei, ME; Gertsch, J; Appendino, G (2011): Plants volatiles: production, function and pharmacology. *Natural Products Reports* 28(8), 1359-1380.

Martinetz, D; Lohs, K; Janze, J (1989): Weihrauch und Myrrhe: Kulturgeschichte und wirtschaftliche Bedeutung; Botanik, Chemie, Medizin. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 138.

Mertens, M; Buettner, A; Kirchhoff, E (2009): The volatile constituents of frankincense – a review. *Flavour and Fragrance Journal* 24, 279-300.

Moussaieff, A; Shohami, E; Kashman, Y; Fride, E; Schmitz, ML; Renner, F; Fiebich, B; Munoz, E; Ben-Neriah, Y; Mechoulam, R (2007): Incensol acetate, a novel anti-inflammatory compound isolated from *Boswellia* resin, inhibits nuclear factor- κ B activation. *Molecular Pharmacology* 72(6), 1657-1664.

Moussaieff, A; Shein, NA; Tsenter, J; Griogoriadis, S; Simenonidou, C; Alexandrovich, AG; Trembovler, V; Ben-Neriah, Y; Schmitz, ML; Fiebich, BL; Munoz, E; Mechoulam, R; Shohami, E (2008): Incensol acetate: a novel neuroprotective agent isolated from *Boswellia carterii*. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 28, 1341-1352.

Moussaieff, A; Rimmermann, N; Bregman, T; Straiker, A; Felder, CC; Shoham, S; Kashman, Y; Huang, SM; Lee, H; Shohami, E; Mackie, K; Caterina, MJ; Walker, MJ; Fride, E; Mechoulam, R (2008): Incensol acetate, an incense component, elicits psychoactivity by activation TRPV3 channels in the brain. *The FASEB Journal* 22(8), 3024-3034.

Moussaieff, A; Mechoulam, R 2009: *Boswellia* resin: from religious ceremonies to medical uses; a review of in-vitro, in-vivo and clinical trials. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2009(61), 1281-1293.

Moussaieff, A; Gross, M; Nesher, E; Tikonov, T; Yadid, G; Pinhasov, A (2012): Incensol acetate reduces depressive-like behavior and modulates hippocampal BDNF and CRF expression of submissive animals. *Journal of Psychopharmacology* 26(12), 1584-1593.

Moussaieff, A; Yu, J; Zhu, H; Gattoni-Celli, S; Shohami, E; Kindy, MS (2012): Protective effects of incensol acetate on cerebral ischemic injury. *Brain Research* 1443(2012), 89-97.

Ni, X; Suhail, MM; Yang, Q; Cao, A; Fung, KM; Postier, RG; Woolley, C; Young, G; Zhang, J; Lin, HK (2012): Frankincense essential oil prepared from hydrodistillation of *Boswellia sacra* gum resins induces human pancreatic cancer cell death in cultures and in a xenograft murine model. *BioMed Central Complementary and Alternative Medicine* 12, 253-262.

Niebler, J; Buettner, A (2015): Identification of odorants in frankincense (*Boswellia sacra* Flueck.) by aroma extract dilution and two-dimensional gas chromatography-mass spectrometry/olfactory. *Phytochemistry* 109, 66-75.

Pailer, M; Scheidl, O; Gutwillinger, H; Klein, E; Obermann, H (1981): Über die Zusammensetzung des Pyrolysates von Weihrauch „Aden“, dem Gummiharz von *Boswellia carteri* Birdw. *Monatshefte für Chemie* 112(3), 341-358.

Pang, X; Yi, Z; Zhang, X; Sung, B; Qu, W; Lian, X; Aggarwal, BB; Liu, M (2009): Acetyl-11-keto- β -boswellic acid inhibits prostate tumor growth by suppressing vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis. *Cancer Research* 69(14), 5893-5900.

Pant, A; Saikia, SK; Shukla, V; Asthana, J; Akhoon, BA; Pandey, R (2014): β -Caryophyllen modulates expression of stress response genes and mediates longevity in *Caenorhabditis elegans*. Experimental Gerontology 57(2014), 81-95.

Paul, M (2012): Chemotaxonomic investigations on resins of the frankincense species *Boswellia papyrifera*, *Boswellia serrata* and *Boswellia sacra*, respectively, *Boswellia carterii*. Dissertation Universität des Saarlandes, Saarbrücken, S. 66ff.

Prakash, B; Mishra, PK; Kedia, A; Dubey, NK (2014): Antifungal, antiaflatoxin and antioxidant potential of chemically characterized *Boswellia carterii* Birkw essential oil and its in vivo practical applicability in preservation of *Piper nigrum* L. fruits. LWT - Food Science and Technology 56, 240-247.

Rahimi, R; Shams-Ardekani, MR; Abdollahi, M (2010): A review of the efficacy of traditional Iranian medicine for inflammatory bowel disease. World Journal of Gastroenterology, 16(36), 4504-4514.

Robertson, J; (2006) Researcher exploring malignant melanoma in horses. Virginia-Maryland college of Veterinary Medicine Vital Signs Jan. 2006, www.vetmed.vt.edu

Roth, L; Kormann, K (1997): Duftpflanzen, Pflanzendüfte: ätherische Öle und Riechstoffe. Landsberg Ecomed Verlagsgesellschaft, S. 200, S. 246.

Rufino, AT; Ribeiro, M; Judas, F; Salgueiro, L; Lopes, MC; Cavaleiro, C; Mendes, AF (2014): Anti-inflammatory and chondroprotective activity of (+)- α -pinene: structural and enantiomeric selectivity. Journal of Natural Products 77, 264-269.

Sell, C (2010): Chemistry of essential oil, in Handbook of essential oils, science, technology and applications. Başer, KHC; Buchbauer, G. (Hrsg): Tylor & Francis Inc., Auflage 1, S 121ff.

Suhail, MM; Wu, W; Cao, A; Mondalek, FG; Fung, KM; Shih, PT; Fang, YT; Woolley, C; Young, G; Lin, HK (2011): *Boswellia sacra* essential oil induces tumor cell-specific apoptosis and suppresses tumor aggressiveness in cultured human breast cancer cells, BioMedCentral Complementary and Alternative Medicine 11(129), 1472-6882.

Steflitsch, W; Wolz, D; Buchbauer, G (Hrsg) (2013): Aromatherapie in Wissenschaft und Praxis. ISBN 978-3-9811304-6-1, S. 12f, S. 706f.

Teuscher, E; Melzig, M; Lindequist, U (2012): Biogene Arzneimittel - Ein Lehrbuch der Pharmazeutischen Biologie. 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 433.

Thulin, M; Warfa, AM (1986): The frankincense trees (*Boswellia* spp., *Burseraceae*) of northern Somalia and southern Arabia. Kew. Bull. 42, 487-500.

Tisserand, R; Young, R (2014): Essential oil safety: A guide for health care professionals. sec. Edition, Churchill Livingstone Elsevier, S. 287f.

Van Vuuren, SF; Kamatou, GPP; Viljoen, AM (2010): Volatile composition and antimicrobial activity of twenty commercial frankincense essential oil samples. South African Journal of Botany 76, 686-691.

Woolley, C; Suhail, MM; Smith, BL; Boren, KE; Taylor, LC; Schreuder, MF; Chai, JK; Casabianca, H; Haq, S; Lin, HK; Al-Shahri, AA; Al-Hatmi, S; Young, GD (2012): Chemical differentiation of *Boswellia sacra* and *Boswellia carterii* essential oils by gas chromatography and chiral gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography* 1261, 158-163.

Yang, SA; Jeon, SK; Lee, EJ; Shim, CH; Lee, IS (2010): Comparative study of the chemical composition and antioxidant activity of six essential oils and their components. *Natural Produkt Research: Formerly Natural Product Letters* 24(2), 140-151.

Yoshikawa, M; Morikawa, T; Oominami, H; Matsuda, H (2009): Absolute stereostructures of olibanumols A, B, C, H, I, and J from olibanum, gum-resin of *Boswellia carterii*, and inhibitors of nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated mouse peritoneal macrophages. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* 57(9), 957-964.

Zaki, AA (2014): Isolation of incensole and molecular docking on human aldose reductase. *Enliven Archive: Bio analytical Techniques* 1(1), 001-011.

Zalachoras, I; Kagiava, A; Vokou, D; Theophilidis, G (2010): Assessing the local anesthetic effect of five essential oil constituents. *Planta Medica* 76 (15), 1647-1653.

Zhou, J; Ma, XM; Qiu, BH; Chen, JX; Bian, L; Pan, LM (2013): Parameters optimization of supercritical fluid-CO₂ extracts of frankincense using response surface methodology and its pharmacodynamics effects. *Journal of Separation Science* 36, 383-390.

7.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Verbreitungsgebiete und Bezeichnung einiger repräsentativer *Boswellia* Arten (Mertens et al., 2009, Niebler et Buettner, 2015, Al-Saidi et al., 2012, Woolley et al., 2012).

Tab. 2: Flüchtige Verbindungen im Pyrolysat von *Boswellia carteri* (Pailer et al., 1981)

Tab. 3: Zusammensetzung von ätherischem Weihrauchöl in Abhängigkeit von Destillationstemperatur und –dauer (übernommen aus Lin et al., 2013)

Tab. 4: Flüchtige Verbindungen im ätherischen Weihrauchöl aus *B. sacra*/*B. carterii* und deren Konzentrationen (Al-Saidi et al., 2012 ‚Hoojri‘, Ni et al 2012., ‚Fraction IV‘, Al-Harasi et al., 2008, Camarda et al., 2007, Basar, 2005)

Tab. 5: Absoluter Gehalt an Boswelliasäuren in ätherischem Weihrauchöl in mg/ml (übernommen aus Ni et al 2012)

Tab. 6: Enantiomerenverhältnis (+)/(-) von Monoterpenen in *B. sacra* und *B. carterii* (übernommen aus Woolley et al., 2012)

Tab. 7: Zusammensetzung von ätherischem Öl aus *B. sacra*, (Tisserand et Young, 2014)

Tab. 8: Antimikrobielle Aktivität von ätherischem Weihrauchöl gewonnen aus vier verschiedenen Harzqualitäten (übernommen aus Al-Saidi et al., 2012)

Tab. 9: Antimikrobielle Aktivität von ätherischem Weihrauchöl und dem methanolischem Extrakt aus *B. sacra* (übernommen aus Abdoul-latif et al., 2012)

Tab. 10: Antifungaler Index von ätherischem Öl aus *B. carterii* gegen 12 Pilzspecies bei der Lagerung von Lebensmitteln (übernommen aus Prakash et al., 2014)

Tab. 11: IC₅₀ Werte von Myrrhe, Weihrauch und einer Mischung aus beiden ätherischen Ölen auf 5 Humane Zelllinien (übernommen aus Chen et al., 2013)

Tab. 12: IC₅₀ und LC₅₀ Werte der ätherischen Weihrauchölfractionen I-IV auf humane Pankreaskrebszellen angegeben in den jeweiligen Dilutionen (übernommen aus Ni et al., 2012)

Tab. 13: Essigsäure induzierte Krümmungsantwort und deren Inhibierung durch die getesteten Proben. und den Standard Aspirin (übernommen aus Al-Harrasi et al., 2014)

Tab. 14: Formalin induzierte Leck- und Beißantwort und deren Inhibierung durch die getesteten Proben und den Standard Aspirin (übernommen aus Al-Harrasi et al 2014)

7.3. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: *Boswellia sacra* Flückinger (übernommen aus: <http://www.dgaryyoung.com>)

Abb. 2: Verbreitung *Boswellia sacra* Flückinger (übernommen aus: <http://www.commonswikimedia.org> file Areale Boswellia sacra.jpg)

Abb. 3: Einschnitte und Harztränen eines *Boswellia* Baumes (übernommen aus Lin et al., 2013)

Abb. 4: Versuchsanordnung zur Bestimmung des Pyrolysates von Olibanum (übernommen aus Basar, 2005)

Abb. 5: GC des Pyrolysates von *Boswellia carterii* (übernommen aus Basar, 2005)

Abb. 6: Rauchsammeleinrichtung (übernommen aus Al-Harrassi et al., 2014)

Abb. 7: Verbindungen 1, 2 und 3 (3-Acetyl-11-keto- β -Boswelliasäure) (übernommen aus Al-Harrassi et al., 2014)

Abb. 8: Qualitäten von Omanischem Weihrauchharz (übernommen aus Lin et al., 2013)

Abb. 9: Diterpene im ätherischen Öl aus *B. carterii* Gummiharz (übernommen aus Basar, 2005)

Abb. 10: GC des ätherischen Öls aus *B. carterii* Gummiharz (übernommen aus Basar, 2005)

Abb. 11: α -Pinen (Grafik erstellt mit MarvinSketch 6.0.3)

Abb. 12: Limonen (Grafik erstellt mit MarvinSketch 6.0.3)

Abb. 13: Octylacetat (Grafik erstellt mit MarvinSketch 6.0.3)

Abb. 14: Biomarker des ätherischen Öls aus *B. carterii* Gummiharz (Paul, 2012)

Abb. 15: Incensolacetat (Grafik erstellt mit MarvinSketch 6.0.3)

Abb. 16: β -Caryophyllen und β -Caryophyllenoxid (Grafik erstellt mit MarvinSketch 6.0.3)

Abb. 17: Geruchsprofil von *B. sacra* Proben (übernommen aus Niebler et Buettner, 2015)

Abb. 18: Cis-iso-Cascarillicsäure (Grafik erstellt mit MarvinSketch 6.0.3) (Mertens et al., 2009)

Abb. 19: Wirkung von ätherischem Öl aus *B. sacra* auf die Aflatoxinproduktion und das Mycelwachstum von *A. flavus* (SQU21) und *A. parasiticus* (CHS921.7) bei verschiedenen Konzentrationen (übernommen aus El-Nagerabi et al., 2013)

Abb. 20: DPPH-Radikalfängereigenschaften, ABTS-Radikalfängereigenschaften, Totale antioxidative Aktivität mit Weizenöl als Referenz (übernommen aus Yang et al., 2010)

Abb. 21: Überleben von Blasenkrebszellen nachdem diese ätherischem Weihrauchöl ausgesetzt wurden (übernommen aus Frank et al., 2009)

Abb. 22: Durch ätherisches *B. sacra* Öl regulierte Aktivierung von Signalmolekülen und Expression von Zellzyklus regulierenden Proteinen (übernommen aus Suhail et al 2011)

Abb. 23: Durch ätherisches Weihrauchöl unterdrücktes Pankreastumorwachstum in einem heterotopischen Xenograft Mausmodell (übernommen aus Ni et al., 2012)

Abb. 24: Olibanumol A, ein Monoterpen isoliert aus *B. carterii* Gummiharz (übernommen aus Yoshikawa et al., 2009)

Abb. 25: Incensolacetat (50mg/kg, 1 h nach dem Trauma) verbessert die motorischen Funktionen (NSS) (übernommen aus Moussaieff et al., 2008)

8. Zusammenfassung

Das ätherische Weihrauchöl, gewonnen aus dem Gummiharz der *Boswellia sacra* bzw. *B. carterii* Bäume, ist eine farblose bis gelbliche viskose Flüssigkeit, mit einem typischen Geruch (harzig, balsamisch, würzig). Die Zusammensetzung des Öls ist eine sehr variable Mischung aus Mono-, Sesqui- und Diterpenen sowie terpenoiden Verbindungen und geradkettigen Kohlenwasserstoffen. Häufig identifizierte Hauptkomponenten sind α -Pinen, Limonen und Octylacetat. Charakteristische Verbindungen für ätherisches Weihrauchöl aus *B. sacra* respektive *B. carterii* sind Incensol und Incensolacetat sowie β -Caryophyllen und β -Caryophyllenoxid. Die geruchsbestimmende Verbindung des Öls konnte noch nicht identifiziert werden. Ätherisches Weihrauchöl wird von der Antike bis in die heutige Zeit vielseitig in der Aromatherapie eingesetzt. Die vorliegende Literaturübersicht beschäftigt sich mit der wissenschaftlich belegbaren biologischen Aktivität und Wirkung dieses wertvollen Öls. Ätherisches Weihrauchöl zeigt antimikrobielle und antioxidative Aktivität sowie Wirkung auf die Aflatoxinsekretion, was auf einen möglichen Einsatz in der Nahrungsmittelindustrie hinweist. Weiters verfügt dieses Öl über eine tumorzellspezifische Zytotoxizität, antiinflammatorische, analgetische, lokalanästhetische und immunmodulatorische Aktivität. Die Verbindungen Incensol und Incensolacetat scheinen für die antidepressive und anxiolytische Aktivität dieses Öls verantwortlich zu sein.

9. Abstract

Frankincense essential oil, obtained from the mastic gum of the *Boswellia sacra* resp. *B. carterii* tree, is a viscose liquid ranging from pale to yellowish, with a distinct smell (rosiny, balsamic, spicy). Its composition is a variable mix of mono-, sesqui- and diterpenes as well as terpenoid compounds and straight-chain hydrocarbons. Main components regularly identified are α -pinene, limonene and octylacetate.

Distinctive compounds of frankincense essential oil of *B. sacra* resp. *B. carterii* are incensole and incensoleacetate as well as β -caryophyllene and β -caryophylleneoxide. The olfactory character impact compound of the oil has not yet been identified.

Frankincense essential oil has been used in aroma therapy starting from ancient times, and is still being used today. This review is concerned with the scientifically proven biological and pharmacological activities and effects of this precious oil. Frankincense essential oil possesses antimicrobial and antioxidative activity as well as effects on the secretion of aflatoxine, showing potential applications in the area of food products. Furthermore, the oil exhibits a cytotoxicity specific to tumor cells, anti-inflammatory and analgetic effects, as well as efficiencies relating to local anaesthesia and immunomodulatory activities. Finally, incensole and incensoleacetate seem to be responsible for the antidepressive and anxiolytic effect of frankincense essential oil.

10. Curriculum vitae

Gundula Lindau-Eperjesi née Lindau

Abschlüsse:

- 1988 Höhere Bundeslehranstalt für wirtschaftliche Berufe,
 Matura mit ausgezeichnetem Erfolg
- 2004 Kolleg für Sozialpädagogik, Diplomsozialpädagogin
- 2006 Lehrgang für systemische Lebens- und Sozialberatung,
 Gewerbeschein für Lebens- und Sozialberatung

Akademische Ausbildung:

März 2010 bis September 2015 Diplomstudium der Pharmazie an der Universität Wien

Berufstätigkeit:

- 1996 bis 2007 Mitarbeit an und Leitung von diversen sozialpädagogischen Projekten
- Seit 2007 Anstellung in der Elisabeth Apotheke Payerbach