

Aus dem Institut für
Umweltmedizin und Krankenhaushygiene
der Universitätsklinik der
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br.

**Das antiphlogistische
und antimikrobielle Potential von
Korianderöl und dessen Fraktionen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg i.Br.

Vorgelegt 2007
von Vagma Djallalzada
geboren in Aachen

Dekan:	Prof. Dr. Ch. Peters
1. Gutachter:	Prof. Dr. U. Frank
2. Gutachter:	Prof. Dr. M. Augustin
Jahr der Promotion:	2008

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Antibiotikaresistenz	7
1.1.1	Resistenzentstehung und -verbreitung.....	7
1.1.2	Multiresistente Keime	9
1.2	Ätherische Öle als Phytotherapeutika	10
1.2.1	Gewinnung	11
1.2.2	Eigenschaften	12
	Pharmakologische Wirkungen	13
1.3	Verfahren zur Analyse und Wirksamkeitsbestimmung von	13
	Korianderöl.....	13
1.3.1	Gaschromatografie/Massenspektrometrie.....	13
1.3.2	Agardiffusionsmethode.....	15
1.3.3	MHK- und MBK- Bestimmung	16
1.4	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	17
2	Koriander (Coriandrum)	18
2.1	Spezies und Vorkommen	18
2.2	Historie und Anwendung	19
2.2.1	Geschichtliches	19
2.2.2	Anwendung	22
2.3	Bestandteile des Korianders.....	24
2.3.1	Blätter	24
2.3.2	Korianderfrüchte.....	26
2.3.3	Korianderöl.....	28
2.4	Koriander in der Volksmedizin.....	30
2.5	Korianderbestandteile in in-vitro und in-vivo Studien.....	31
2.5.1	Korianderblätter in in-vivo und in-vitro Studien.....	32
2.5.2	Koriandersamen in in-vitro und in-vivo Studien	34
3	Korianderöl	35
3.1	Aus den Blättern gewonnenes Öl	35
3.2	Aus den Früchten gewonnenes Öl	36
3.3	Arbeiten durch HWI und IUK	37
3.3.1	Fraktionierung des Öls	37

3.3.2	Gaschromatografische Analyse	39
4	Terpenoide	46
4.1	Überblick	46
4.2	Biosynthese	47
4.2	Vorkommen und Bedeutung.....	48
4.3	Vorkommen, Gewinnung, Analyse von Terpenoiden	50
4.4	Terpenoid-Klassen	50
4.4.1	Monoterpene.....	50
4.4.2	Diterpene (C20).....	52
4.4.3	Triterpene (C30).....	52
4.4.4	Sesquiterpene (C15)	52
4.4.5	Tetraterpene (C40) und höher- und hochmolekulare Terpene (>50)...	53
4.5	Monoterpene des Korianderöls	53
4.5.1	Linalool.....	53
4.5.2	Geraniol.....	57
4.5.3	Limonen	59
5	In-vitro Studien Korianderöl	62
5.1	Antiinfektiöse Wirkung des Korianderöls	63
5.1.1	Antibakterielle Wirkung des Korianderöls.....	63
5.1.2	Antimykotische Wirkung des Korianderöls	65
5.2	Beeinflussung der Kanzerogenese durch Korianderöl	67
5.2.1	Auswirkung auf das Hepatokarzinogen Aflatoxin B1	67
5.3	Wirkmechanismus des Korianderöls	68
6	In-vitro und in-vivo Studien am Universitätsklinikum Freiburg.....	69
6.1	Studie an der Universitätshautklinik	70
6.1.1	Zielsetzung.....	70
6.1.2	Methodik.....	71
6.1.3	Ergebnisse	74
6.2	Studie an der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde zur Plaquereduzierenden Wirkung von Korianderöl	78
6.2.1	Zielsetzung.....	79
6.2.2	Methodik.....	79
6.2.3	Ergebnisse	80

6.3	Studie an der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde zur antibakteriellen Wirkung von Korianderöl.....	81
6.3.1	Ergebnis der Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration/ minimalen bakteriziden Konzentration (MHK/MBK) anhand der Makrodilutionsmethode in Bouillon (Aerobier).....	82
6.3.2	Ergebnisse der MHK- und MBK-Bestimmung von Sprosspilzen, Aerobiern und fakultativen Anaerobiern im Agar-Dilutionstest	83
6.4	Studie am IUK	84
6.4.1	Zielsetzung.....	84
6.4.2	Methodik.....	84
6.4.3	Ergebnisse	86
7	Toxizität von Korianderöl	88
7.1	Einleitung	88
7.2	Toxikologische Daten zu Korianderöl.....	89
7.2.1	Akute Toxizität.....	89
	Subchronische Toxizität	89
7.2.2	Primäre Reizwirkung	90
7.2.3	Sensibilisierung	90
7.2.4	Fertilität	91
7.2.5	Teratogenität.....	91
7.2.6	Mutagenität	92
7.3	Toxikologische Daten zu Linalool, der Hauptkomponente von Korianderöl	92
7.3.1	Akute Toxizität von Linalool.....	92
7.3.2	Hautreizung.....	93
7.3.3	Schleimhautreizung.....	93
7.3.4	Hautsensibilisierung	93
7.3.5	Photosensibilisierung	93
7.3.6	Mutagenität	94
8	Synopsis und Ausblick	94
8.1	Wirksamkeit.....	94
8.2	Klinische Studien.....	95
8.2.1	Hautklinik.....	96
8.2.2	Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde	100
8.2.3	Veträglichkeit.....	102

8.3	Anwendungsgebiete.....	103
8.4	Kritik	106
8.5	Ausblick.....	107
9	Zusammenfassung.....	109
10	Literaturverzeichnis	110
11	Curriculum vitae	130
12	Kongress Poster.....	131

1 Einleitung

Vor dem Hintergrund weltweit zunehmender Antibiotikaresistenzen von mikrobiellen Organismen und dem immer häufigeren Auftreten so genannter Problemkeime ist es von herausragendem Interesse für die moderne Medizin, alternative Behandlungsstrategien für das 21. Jahrhundert zu untersuchen, zu evaluieren und für die breite Masse der Patienten zugänglich zu machen.

Eine herausragende Rolle spielt dabei die Phytomedizin als eine schon seit langem für ihre Wirksamkeit bekannte alternative pharmakologische Methode.

Insbesondere ätherische Öle von Pflanzen finden immer häufiger Verwendung in der Alternativmedizin.

In den letzten Jahren nimmt das Interesse der Schulmedizin stetig zu, Inhaltsstoffe, Wirksamkeit und Wirkmechanismen von ätherischen Ölen mit gängigen Labormethoden zu untersuchen und diese Ergebnisse zu veröffentlichen, um einen wissenschaftlichen Diskurs zu diesem Thema zu ermöglichen.

In einer Studie aus unserer Hautklinik, in der antiseptische und antiphlogistische Eigenschaften verschiedener ätherischer Öle miteinander verglichen wurden, hob sich insbesondere Korianderöl, das ätherische Öl aus den Samen des Korianders, in einer Screeninguntersuchung von den anderen Testölen ab. Es zeigte ein besonders hohes antibiotisches Potential, eine gute Wirksamkeit bei verschiedenen dermatologischen Krankheitsbildern und eine besonders gute Hautverträglichkeit. Daraufhin wurden in der Klinik für Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde zwei Studien durchgeführt. Eine zeigte eine plaquereduzierende Wirkung einer 8 % igen Koriander-Mundspüllösung, die andere untersuchte die Hautverträglichkeit von Korianderöl, sowie die MHK und MBK von Korianderöl gegen aerobe und anaerobe Erreger. Am IUK wurde das Öl folglich mittels GC/MS analysiert und in Fraktionen gespalten. Diese Fraktionen wurden dann im Agardiffusionscreening gegen verschiedene Keime getestet, die wirksamsten Fraktionen dann einer MHK und MBK- Bestimmung unterzogen.

1.1 Antibiotikaresistenz

1.1.1 Resistenzentstehung und -verbreitung

Die genetische Variabilität von Bakterien, die der Entstehung von Antibiotikaresistenzen den Boden bereitet, ist durch Mutations-, Transpositions- und

Rekombinationsereignisse bedingt. Die Mutationsrate von Bakterien liegt zwischen 10^{-6} und 10^{-10} . Durch solche Mutationen kann es zu Änderungen von Aminosäuresequenzen und damit zu Veränderungen im Stoffwechsel oder Aufbau der Bakterienzelle kommen, die als Angriffspunkte von Antibiotika von Bedeutung sind.

Eine besondere Form der Mutation stellt die Transposition dar. Transposons sind so genannte springende Gene mit flankierenden Nukleotidsequenzen, die für die Integration in das fremde Genom sorgen. Auf den Transposons können z.B. auch Antibiotikaresistenzen kodiert sein. Wird dieser Abschnitt nun in das neue Genom unvorhergesehenerweise mitten in ein chromosomales Gen inseriert, kommt es zu einer Mutation, die z.B. eine neu erworbene Antibiotikaresistenz bedeutet.

Unter Rekombination versteht man einen physikalischen Nukleinsäuretransfer zwischen Keimen derselben oder einer anderen Spezies, der auf drei verschiedenen Wegen stattfinden kann. Genetischer Träger ist bei Bakterien das Nukleoid, ein frei im Zytoplasma liegender, in der Regel ringförmig geschlossener DNA-Faden, der oftmals in mehreren Kopien vorliegt, sowie häufig zusätzlich extrachromosomal im Zytoplasma vorhandenes Erbmaterial den Plasmiden. Bei den Plasmiden handelt es sich um für zumeist nicht essentielle Eigenschaften kodierende, selbstreplizierende DNA-Moleküle. Plasmide tragen häufig Gene, die Multiresistenzen gegen Antibiotika determinieren.

Der Nukleinsäuretransfer kann nun auf drei verschiedenen Wegen stattfinden. Bei der Transformation nehmen Bakterien Resistenzgene aus ihrer Umgebung auf, z.B. von toten resistenten Zellen. Durch Konjugation, bei der sich zwei Bakterienzellen aneinander lagern, können Plasmide mittels Sexpili vom Donor auf den Empfänger übertragen werden.

Bei der Transduktion wird die genetische Information durch Bakteriophagen, das sind Bakterien-Viren, die nur kurzzeitig autonom existieren können, übertragen und in das Bakteriengenom integriert. (Köhler et al 2001, Hof 2002)

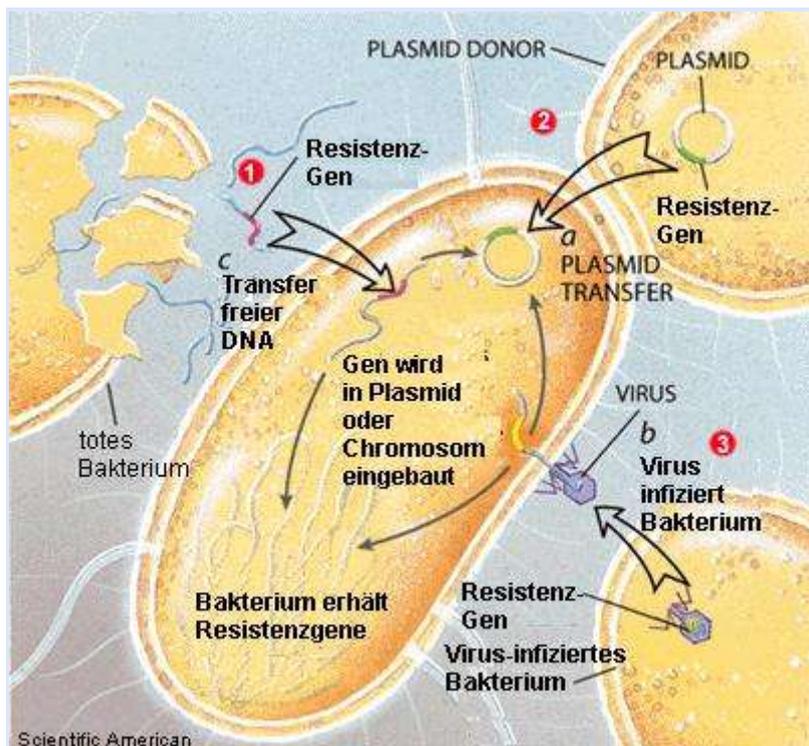


Abbildung 1: Transformation (1), Konjugation (2) und Transduktion (3) durch Phagen © Scientific American

1.1.2 Multiresistente Keime

Resistente Stämme entstehen also laufend in der Natur. Im Normalfall werden sie aber in Abwesenheit von Antibiotika durch nicht resistente Keime gehemmt, die mit ihnen um Substrate konkurrieren und den Vorteil haben, ihre Energie nicht in die Aufrechterhaltung einer in Abwesenheit von Antibiotika überflüssigen Resistenz investieren zu müssen (Leibold 2000). Erfahren nun diese resistenten Stämme durch eine Antibiotikatherapie, wie sie z.B. niedrigdosiert in der Massentierhaltung zur Beschleunigung von Wachstum und Gewicht der Tiere oder allzu großzügig mit hochpotenten Breitspektrum-Antibiotika bei geringen Infekten durchgeführt wird, einen Selektionsvorteil, können sie sich vermehren und die Resistenz gegen bestimmte Antibiotika auf andere Stämme übertragen. Bedeutsam ist hier ferner, dass die Kolonisation von Patienten mit Resistenzplasmid-tragenden Bakterien mit der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus korreliert. Auch die Art der eingesetzten Antibiotika spielt eine Rolle, so steigern z. B. Tetracyclin, Chloramphenicol und Chinolon die Resistenzentwicklung drastisch (Espersen 1998).

Besonders die Familie der Enterokokken stellt ein bedeutsames Reservoir für Resistenzplasmide dar, während z. B. *E. coli* als sehr empfänglich für den horizontalen Genaustausch gilt. Antibiotikaresistenzen sind auch auf Bakterien anderer Spezies übertragbar, somit also ansteckend (Köhler et al 2001).

Ein besonders problematischer Vertreter der Multiresistenten Enterokokken sind die VRE (Vancomycinresistente Enterokokken). Meist sind immunkompromittierte Patienten von Infektionen betroffen, welche sich häufig als intraabdominelle Infektionen, Harnwegsinfektionen, Sepsis oder Endokarditis manifestieren. Das Spektrum der therapeutisch verfügbaren Antibiotika ist auf wenige Substanzklassen beschränkt. Linezolid, seltener auch Teicoplanin, Kombinationen aus einem Aminoglykosid und Ampicillin oder Daptomycin kommen zum Einsatz. In ersten Fallberichten wurde seit 2004 über Resistenzentwicklungen gegenüber Linezolid berichtet (Daschner et al 2006).

Den weltweit wichtigsten Vertreter der Problemkeime stellt MRSA (methicillinresistenter *Staphylococcus aureus*) dar. Im Jahr 2002 wurde über erste Vancomycinresistente Isolate berichtet, in zeitlicher Nähe wurden dann Einzelfälle einer Linezolidresistenz publiziert. Es entsteht somit in der Fachwelt der Eindruck, dass die Entwicklung neuer Antibiotika nicht mehr mit der Resistenzentwicklung Schritt halten kann. Neben den krankenhaushygienischen Maßnahmen wie Händedesinfektion, Handschuhe, Schutzkleidung, Flächendesinfektion, Patientenisolierung, welche ein Ausbreiten des Keimes verhindern sollen, werden nasal besiedelte Personen mittels Mupirocinsalbe dekontaminiert (Daschner et al 2006).

Die beiden oben erwähnten, multiresistenten Keime stehen stellvertretend für das Ausmaß an antibiotikaresistenten Keimen in der modernen Medizin.

1.2 Ätherische Öle als Phytotherapeutika

Als Ätherische Öle bezeichnet man die durch Destillation, durch Extraktion oder durch Pressen gewonnenen, gegebenenfalls weiter aufbereiteten, ölartigen, stark riechenden, flüchtigen Inhaltsstoffe bestimmter Pflanzen oder Pflanzenteile; in der Pflanze entstehen sie in der Regel im Protoplasma als Produkte dissimilatorischer Stoffwechselfvorgänge (Anterhoff et al 1999). Ätherische Öle werden von der Pflanze in Blättern, Blüten, Früchten, Wurzeln, Rhizomen und Hölzern, weniger häufig in

Stengeln und Rinden gebildet. Die typischen Ätherischöl-Drogen enthalten mindestens 0,1%, in der Regel etwa 1-2%, in einigen Fällen bis zu 20% ätherisches Öl. Von bisher 300 untersuchten Pflanzenfamilien enthalten mehr als 30% ätherische Öle. Die meisten ätherischen Öle kommen in höheren Pflanzenarten vor (Wagner et al)

1.2.1 Gewinnung

Es gibt verschiedene Methoden zur Gewinnung des Öls. Diese Methoden hängen von der Menge und der Art des Öls ab, und richten sich nach dem entsprechenden Pflanzenteil.

Ölextraktionsverfahren (Enfleurage-Verfahren):

Beim Ölextraktionsverfahren wird das Pflanzenmaterial, meistens Blüten, auf fettüberzogene Glasplatten gestreut, nach einigen Tagen wird dann der Ätherischölanteil des mit Blumenöl angereicherten Fetts mittels Alkoholextraktion entzogen. Dieses Verfahren findet in der Parfümerie Anwendung.

Lösungsmittlextraktion

Hierfür wird mit Petrolether oder Benzol das ätherische Öl aus den Pflanzenteilen extrahiert.

Auspressverfahren/Mechanische Verfahren

Hierbei werden z.B. Zitronenschalen gepresst und das austretende Öl wird mittels Schwämmen absorbiert.

Destillationsverfahren

a) Wasser-Destillation **b) Dampfdestillation (Verfahren mit welchem Korianderöl gewonnen wird)**

Zu a) Bei der Wasserdestillation werden der Ölanteil und der wässrige Anteil der Droge zusammen durch Erhitzen übergetrieben. Bei der darauf folgenden Kondensation wird der Ölanteil dann abgeschieden

Zu b) Dabei erfolgt die Abtrennung des äthersichen Öls durch Behandlung von frischem Pflanzenmaterial mit gespanntem Wasserdampf. Der in die Destillationsblase von unten einströmende Wasserdampf schlägt sich an den kälteren Pflanzenteilen in der Blase nieder, er kondensiert. Dabei werden Wasser als Lösungsmittel und Wärmeenergie freigesetzt. Das Wasser benetzt das Pflanzenmaterial, das ätherische Öl diffundiert aus den Ölzellen heraus. Es entsteht

eine Öl-Wassermischung, die durch die Wärmeenergie des nachströmenden Dampfes wieder verdampft wird. Entscheidend für viele hitzeempfindliche Bestandteile des ätherischen Öles ist nun die Tatsache, dass sich die partiellen Dampfdrücke der Öl- Wassermischung addieren und dadurch eine Verdampfung bereits knapp unter 100°C erreicht wird. Die einzelnen Ölkomponenten würden erst bei Temperaturen weit über 100°C verdampfen mit negativen Folgen für das Aroma. Die Mischung verdampft durch freie Wärmekonvektion ohne Zwang nach oben in Richtung Deckel, an dem ein Kühler angeschlossen ist. In ihm trifft die Dampfmenge auf wassergekühlte Flächen, an denen sie wieder kondensiert. In einem Gefäß, der sogenannten „Florentiner Vase“, wird das Kondensat aufgefangen und gelangt zur Ruhe. Dabei trennen sich die leichteren ätherischen Öle von dem schwereren Wasser und schwimmen je nach Größe der Gefäßoberfläche in einer dünneren oder dickeren, meist weiß-gelblichen Schicht auf dem Wasser. Von dort können sie, je nach Menge, von selbst abfließen oder vorsichtig von Hand abgesaugt werden. Dieser Trennvorgang hängt sehr von der destillierten Pflanzenmenge und dem Ölgehalt der betreffenden Pflanzenart ab.



Abbildung 2: Wasserdampfdestillation © Djallalzada V

1.2.2 Eigenschaften

Die ätherischen Öle sind bei Raumtemperatur flüssig. Sie haben in der Regel ein geringeres spezifisches Gewicht als Wasser. Sie besitzen ein hohes

Lichtbrechungsvermögen und eine hohe optische Aktivität. Die Löslichkeit in allen lipophilen Lösungsmitteln ist gut. Meist sind sie farblos bis hellgelb. Alle ätherischen Öle zeichnen sich durch intensiven Geruch und Geschmack aus. Die Geruchs- und Geschmacksnuancen und -intensitäten sind abhängig von der Molekülfineinstruktur. Zusammengesetzt sind sie aus Terpenverbindungen (ca. 90%), Phenylpropanderivaten, Kohlenwasserstoffen und deren Derivaten sowie Schwefel- und stickstoffhaltigen Verbindungen. Die Gehalts- und Wertbestimmung erfolgt anhand der optischen Drehung, des Brechungsindex, der Dichte und der Erstarrungstemperatur.

Pharmakologische Wirkungen

Den ätherischen Ölen werden viele pharmakologische Wirkungen zugesprochen. So sind sie hyperämischerend, antiphlogistisch, desinfizierend, antiseptisch, antibiotisch, expektorativ, diuretisch, spasmolytisch, carminativ, sedativ, kreislaufanregend und dienen der Aromatherapie (Wagner 1999).

1.3 Verfahren zur Analyse und Wirksamkeitsbestimmung von

Korianderöl

In den oben erwähnten Studien wurden einige gängige Methoden zur Bestimmung der Komponenten des Korianderöls und zur Bestimmung der antibiotischen Wirksamkeit angewendet. Diese werden im Folgenden näher beschrieben.

1.3.1 Gaschromatografie/Massenspektrometrie

Unter GC/MS versteht man die Kopplung eines Gas-Chromatographiegerätes (GC) mit einem Massenspektrometer (MS). Dabei dient der Gas-Chromatograph zur Auftrennung des zu untersuchenden Stoffgemisches und das Massenspektrometer zur Identifizierung und gegebenenfalls auch Quantifizierung der einzelnen Komponenten. Die Säule eines Gas-Chromatographiegerätes besteht aus einer dünnen Röhre oder Kapillare als stationäre Phase und wird von einem Inertgas als mobile Phase durchströmt. In diesen Gasstrom wird das ebenfalls gasförmige, aus neutralen Molekülen bestehende Stoffgemisch injiziert. Jede Komponente des

Stoffgemisches hat dabei eine charakteristische Laufgeschwindigkeit, so dass dadurch das Gemisch in Einzelsubstanzen aufgetrennt wird.

Aufgrund der Einschränkungen der Gaschromatographie können nur verdampfbare Substanzen mit entsprechend relativ geringer Molekülmasse ($M \text{ ca. } < 1000 \text{ amu}$) untersucht werden.

Nach Durchlaufen der Chromatographiesäule werden die getrennten Stoffe ionisiert. Zur Ionisierung der Substanzen in der Ionenquelle werden meist EI (electron impact - Elektronenstoßionisation), aber auch CI (chemische Ionisation) oder FI (Feldionisation) sowie noch etliche andere Ionisierungstechniken genutzt.

Durch die Ionisierung werden die Moleküle der Einzelsubstanz zertrümmert. Aus den Massen und der quantitativen Verteilung der Bruchstücke kann auf die Struktur- und Summenformel der Substanz geschlossen werden.

Zur Aufnahme der Massenspektren kommen typischerweise bei einfachen Geräten Ion-Trap- oder Quadrupol-Analysatoren zum Einsatz (www.wikipedia.de).



Abbildung 3: Gaschromatograph IUK Freiburg © Djallalzada V

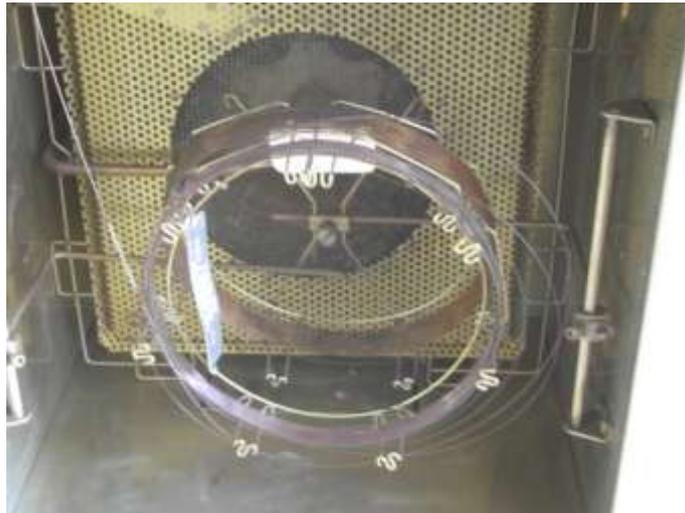


Abbildung 4: Chromatographiesäule des Gaschromatographen IUK Freiburg © Djallalzada V



Abbildung 5: Massenspektrometer IUK Freiburg © Djallalzada V

1.3.2 Agardiffusionsmethode

Bei der Agardiffusionsmethode werden mit Antibiotika getränkte Papierplättchen auf eine mit Bakterien beimpfte Agarplatte gelegt. Das Antibiotikum kann von den Paperplättchen durch den Agar diffundieren. Dabei entsteht ein Konzentrationsgefälle. In der Nähe der Plättchen herrschen hohe Konzentrationen, und je größer der Radius wird, desto niedriger werden die Konzentrationen. Dort wo hohe Konzentrationen herrschen, wird das Wachstum sensibler Bakterien gehemmt.

Sichtbar werden so genannte „Hemmhöfe“. Diese können dann ausgemessen werden und stehen in linearem Verhältnis zur so genannten MHK (minimale Hemmkonzentration).

Die Agardiffusionsmethode kann in der Routine und zu Screening-Tests verwendet werden, da sie einfach durchzuführen ist und mit einem geringen Kostenaufwand verbunden ist (Hof 2002).



Abbildung 6: Agardiffusionsmethode © Djallalzada V

1.3.3 MHK- und MBK- Bestimmung

Zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration wird in einem geeigneten Nährmedium eine geometrische Verdünnungsreihe eines Antibiotikums angelegt. Diesem Nährmedium werden Bakterien eingepflegt und bebrütet. Nach 24 h wird abgelesen, ob eine Vermehrung der Bakterien stattgefunden hat, was zu einer Trübung des Mediums führen würde. Als MHK bezeichnet man die niedrigste Konzentration einer Substanz bei der Wachstum der Bakterien noch gehemmt werden kann (Hof 2002).

Zur Bestimmung der minimalen bakteriziden Konzentration wird dann von jeder Verdünnungsstufe eine definierte Menge auf eine Agarplatte geimpft und für 24h bebrütet.

Die MBK ist definiert als niedrigste Wirkstoffkonzentration, bei der mindestens 99,9% des Bakterieninokulums abgetötet wird bzw. maximal 0,001% der Bakterien noch leben dürfen.

1.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist eine Umfassende Synopse anhand einer ausführlichen Recherche auf dem Gebiet des Korianders und des Korianderöls zu erstellen. Dabei sollen bisher erlangte Forschungsergebnisse sowie volkstümliche Erkenntnisse Berücksichtigung finden, um zu eruieren, auf welchen Bereichen zukünftig der Fokus der wissenschaftlichen Forschung liegen sollte, um Korianderöl und dessen Subfraktionen in Zukunft als medizinisches Naturheilmittel einem breiten Patientenspektrum zugänglich machen zu können.

Das Augenmerk soll dabei insbesondere auf den Gesichtspunkten

- Verträglichkeit
- Effizienz
- Unbedenklichkeit

gemäss der europäischen Pharmakopöe liegen.

2 Koriander (*Coriandrum*)

2.1 Spezies und Vorkommen

Koriander zählt zu der Familie der Apiaceae (Umbelliferae), zur Unterfamilie der Apioidea und zum Tribus Coriandreae. Die Gattung *Coriandrum* L besteht aus zwei Arten, von denen nur *Coriandrum sativum* L. in Europa vorkommt.

Die Korianderpflanzen wachsen ein- bis zweijährig. Sie sind krautig und kahl. Die Laubblätter sind 1- 3fach fiederschnittig, die Blüten sind teilweise zwittrig oder aber männlich und wachsen in Dolden, eine Hülle fehlt meistens, wenn sie vorhanden ist, dann ist sie immer einblättrig. Die Pflanze hat immer fünf Kelchblätter, welche zahnförmig aussehen. Die Kronblätter sind verkehrt herzförmig angeordnet. Die Frucht des Korianders ist kugelförmig und hart und besitzt einen Durchmesser von 1,5 bis 5 mm. Sie ist eine Doppelachäne aus zwei nur schwer voneinander trennbaren Teilfrüchten bestehend, welche im frischen Zustand über eine glatte Oberfläche verfügt, in getrocknetem Zustand jedoch zeigen sich meridianförmige Rippen, jede Teilfrucht ist dabei mit 5 geschlängelten, wenig hervortretenden Hauptrippen und damit abwechselnd 4 geraden, deutlich hervortretenden Nebenrippen ausgestattet. Die Fugenfläche ist ziemlich kreisrund und an jeder Teilfrucht mit zwei Ölstriemen versehen.

Koriander kommt im gesamten Mittelmeergebiet, in Mittel- und Osteuropa, Ostasien, Nahen und Mittleren Osten, Nord- und Südamerika vor. Natürliche Wildvorkommen der traditionsreichen Kulturpflanze sind sehr selten. Sie wird allenfalls als Unkraut in Ackerlandflächen angetroffen, wenn sich die leicht rollenden Früchte an den Umschlagsplätzen des Handels als Verunreinigung unter anderweitiges Saatgut mischen. Dies erklärt auch die natürlichen Vorkommen in der Nähe von Lagerhäusern, auf Bahnhofsgelände und Schuttplätzen. Angebaut und für den weltweiten Handel bereitgestellt, wird Koriander hauptsächlich in Frankreich, Italien, Mittelrussland, Balkan, Türkei, Nordafrika, Vorderindien, Japan und USA (Brand 2004).

2.2 Historie und Anwendung

2.2.1 Geschichtliches

Der Korianderanbau hat eine Geschichte, die mindestens 5000 Jahre alt ist.

Quellen belegen, dass schon 202 v. Chr. die alten Chinesen der Han- Dynastie den Koriander verehrten, und glaubten er verleihe Unsterblichkeit. Auch in anderen frühen Kulturen wird Koriander immer wieder erwähnt. So z.B. in Sanskrit-Texten, in ägyptischen Papyrusschriften, in den Geschichten von „Tausend und einer Nacht“ und in der Bibel. Einige Historiker vermuten sogar, dass Koriander das Synonym für „Manna“ ist, jene Nahrung, die den Juden bei ihrem langjährigen Aufenthalt in der Wüste das Leben rettete. Die Römer sollen den Koriander nach Europa gebracht haben, als ihr Reich expandierte. Es waren auch die alten Römer, die Koriander gebrauchten, um ihr Fleisch zu konservieren. Im Mittelalter wurden von selbsternannten Magiern Liebestränke mit Koriander gebraut. Koriander-Körner wurden in Pharaonen-Gräbern gefunden, vermutlich hatten die alten Ägypter diese zur Konservierung der Mumien beigegeben. Koriander war eines der ersten Gewürze, welches nach der Entdeckung Amerikas in die „Neue Welt“ eingeführt wurde und dort erfolgreich angebaut und kultiviert wurde (www.watercress.com, www.amsar.com, www.holistic-online.com) Archäo-Botanische Untersuchungen in der heutigen Mongolei ergaben, dass man zwischen dem 13. und 15. Jahrhundert dort Koriandersamen eingesetzt haben muss (Rösch et al 2005).

Über den Ursprung des Wortes „Koriander“ hat sich eine Theorie durchgesetzt. Diese besagt, dass das Wort ursprünglich von dem griechischen Wort „Koriannon“ abstammt, was wiederum von dem griechischen Wort „Kóris“ hergeleitet werden kann, was Wanze bedeutet. Höchstwahrscheinlich geht dies auf das Aroma der Korianderblätter zurück. Die Blätter und die unreifen Früchte sollen angeblich wie zerquetschte Wanzen riechen. Aus dem griechischen Wort wurde dann das lateinische Coriandrum, welches dann mit der Zeit Einzug in allen anderen Europäischen Sprachen erhielt (Katzer G 2000, Erutan E 1999).

In Lateinamerika und in den USA sind die Korianderblätter unter dem Namen Cilantro bekannt. Die Wörter Cilantro und Koriander haben eine etymologische gleiche Wurzel, aber es ist schwierig, die zwei unterschiedlichen Vokale sprachwissenschaftlich zu erklären.

Koriander ist in fast allen Kulturen bekannt, weswegen es in den meisten Sprachen eine Bezeichnung Koriander gibt. Teilweise haben Blätter und Samen jedoch getrennte Namen:

Sprache	Name
Pharmakologisch	Fructus Coriandri
Amharisch	Dimbilal
Arabisch	Kuzbara, Kazbarah
Bengali	Dhoney
Burmesisch	Nan nan zee (Früchte), Nan nan bin (Blätter)
	Naunau
Chinesisch	Yan Shi, Fan Yan Sui, Yuen sai,
	Wan-Swee (Blätter), Hu sui (Früchte)
Dänisch	Coriander
Niederländisch	Kotoembar, Koriander
Englisch	Coriander, Chinese parsley, Indian parsley (Blätter)
Esperanto	Koriandro
Estnisch	Aedkoriander, Koriander
Farsi	Geshniz
Finnisch	Korianteri
Französisch	Coriandre, Punaise mâle, Persil arabe
Gälisch	Coireiman, Lus a choire
Deutsch	Koriander, Wanzenkümmel, Chinesische Petersilie, Indische Petersilie (Blätter)
Gujrati	Dhane, Dhana (Früchte), Kothmir (Blätter)
Hebräisch	Gad, Kuzbara
Hindi	Dhania (Früchte), Hara dhania (Blätter)
Ungarisch	Koriander, Cigánypetrezselyem, Beléndfû,
	Zergenfû

Isländisch	Kóriander
Indonesisch	Ketumbar (Früchte), Daun ketumbar (Blätter)
Italiensich	Coriandolo
Japanisch	Koyendoro, Koendoro (Blätter)
Khmer	Vannsui
Laotisch	Phak hom pom, phak hom pam (Blätter)
Malaisch	Ketumbar (Früchte), Daun ketumbar, Wansui (Blätter), Penjilang
Malayalam	Kottamalli
Marathi	Dhanya, Dhane (Früchte), Kothimbir (Blätter)
Norwegisch	Koriander
Pahlawi	Gishniiz
Paschto	Gashneez
Polnisch	Kolendra siewna
Portugiesisch	Coentro
Rumänisch	Coriandru
Russisch	Koriandr (Früchte), Kinza (Blätter), Kishnets
Sanskrit	Dhaniyaka, Kustumburi
Singhalesisch	Kottamalli
Spanisch	Coriandro, Cilantro
Swahili	Giligilani
Swedisch	Koriander
Tagalog	Kulantro, Unsuey, Wansuey, Uan-soi (Blätter)
Tamil	Kothamalli
Telugu	Dhaniyalu, Kotimiri
Thai	Pak chi met, Phak hom (Blätter) Mellet pak chi (Früchte)
Tibetisch	Sona pentsom, So na pad tshom
Türkisch	Kishnish

Urdu	Dhania
Vietnamesisch	Mui, Ngo, Ngo ta (Blätter)

Tabelle 1: Internationale Bezeichnungen für Koriander

2.2.2 Anwendung

Koriander wird seit Jahrtausenden als Gewürz verwendet. Dabei werden Blätter und Samen bzw. Körner zum einen vollkommen unterschiedlich genutzt, zum anderen besitzen sie einen vollkommen unterschiedlichen Geschmack. Die Körner schmecken warm, nuss-artig und würzig. Die Blätter und die unreifen Körner hingegen haben einen sehr intensiven Geschmack, welcher von vielen westlichen Menschen als sehr unangenehm beschrieben wird etwa dem von Seife, oder zerquetschten Wanzen ähnlich (Katzer G 2000, Ceska O et al 1988). Ob einem frische Korianderblätter schmecken, oder nicht ist genetisch determiniert. Die Fähigkeit, den Geschmack von Korianderblättern zu mögen ist jedoch erlernbar (Katzer G 2000).



Abbildung 7: Koriander: Blätter und Körner (ganz und gemahlen) als Nahrungsmittelzusatzstoffe © Djallalzada V

Ob nun eher die Körner des Korianders zum Würzen verwendet werden oder die frischen Blätter, ist von Land zu Land bzw. von Kulturkreis zu Kulturkreis sehr unterschiedlich. Die Körner finden Verwendung in der europäischen, nordafrikanischen und asiatischen Küche. Die berühmte indische Curry-Gewürzmischung hat wie viele andere indische Gewürzmischungen als einen Bestandteil Korianderkörner. In Äthiopien werden die Körner bei der Herstellung von „Berbere“ verwendet, einer dem Currypulver ähnlichen Mischung. Auch in der lateinamerikanischen Küche finden Korianderkörner häufig Verwendung.

Die frischen Blätter sind in ganz Asien sehr beliebt, so in China, Thailand, Vietnam aber auch in Indien, Afghanistan und Pakistan. In der asiatischen Region dienen die Korianderblätter zum einen der Dekoration von frischen Gemüse- und Salatplatten, zum anderen werden damit Suppen oder andere warme Gerichte verfeinert. In Afghanistan sind Korianderblätter ein Hauptbestandteil des „Chakni“, einer scharfen Dip-Soße. In Thailand braucht man Korianderblätter, um die „Green Curry Paste“ herzustellen. In der arabischen Küche werden Blätter und die Körner des Korianders verwendet. Vor allem zur Zubereitung „Zhoug“, einer jemenitischen Gewürzpaste bedarf es sowohl der Körner, als auch der Blätter.

In Lateinamerika finden Korianderblätter Verwendung in der berühmten Salsa-Soße. Korianderblätter können und werden roh und ohne weitere Verarbeitung gegessen, sowie auch als Hauptbestandteil von vielen Pasten, Soßen und Dips verwendet (Katzner G 2000). Die Erklärung für eine Anwendung des Korianders in der landestypischen Küche vor allem der Länder mit sehr heißen klimatischen Bedingungen liegt in der konservierenden Wirkung des Korianders auf Fleisch. Koriander verzögert den Fäulnisprozess von Fleisch. Der Spirituosenindustrie dient Koriander zur Aromatisierung von Apéritifs, Schnäpsen und Likören. So wurde Koriander in französischen Klostergärten kultiviert, die Kartäuser- und Benediktinermönche aromatisierten mit seinen Blättern ihre hochprozentigen Kräuterliköre (Erutan E 1999). In manchen Ländern verwenden die Brauereien Koriander zur Bierparfümierung (Brand N 2004). Die Karmelitermönche verwendeten den Koriander als Zusatz für ihr Gesichtswasser (Erutan E 1999). In der Kosmetik werden die Duftstoffe Linalool und Decanal aus Korianderöl gewonnen und dann bei der Herstellung von Maiglöckchenduft, Eau de Cologne und zur Seifenparfümierung verwendet (Brand N 2004).

2.3 Bestandteile des Korianders

2.3.1 Blätter



Abbildung 8: Korianderblätter © Djallalzada V

Die Blätter des Koriander haben viel Synonyme: *Coriandrum maius*, *Coriandrum diversifolium*, *Coriandrum globosum*, *Selenium coriandrum*, *Cuminum cyminum*. Sonstige Bezeichnungen sind: dt.: Gartenkoriander, Klanner, Koriander, Schwindelkraut, Stinkdill, Wanzendill; engl.: Coriander; frz.: Coriandre, persil arabe (in Algerien); ital.: coriandolo, coriandro, erba cimicina (im Tessin); span.: Cilantro, culantro; dän., holl., norw.: Koriander; pol.: Kolender; port.: Coentro; rum.: Coriandru; tsch.: Koriandr. Je nach Fruchtgröße wird *Coriandrum sativum* L. in zwei bedeutende Varietäten unterteilt: var. *vulgare* ALEF. (= var. *macrocarpum* DC) mit einem Fruchtdurchmesser von 3 bis 5 mm und var. *microcarpum* DC mit 1,5 bis 3 mm. Die Korianderpflanze wird ca. 20 bis 70 cm hoch und hat eine dünne spindelförmige Wurzel. Die Stengel sind aufrecht und beblättert, der Stiel ist rund, oberwärts ästig. Die Laubblätter sind hellgrün; die grundständigen langgestielt, ungeteilt oder eingeschnitten gekerbt oder 3lappig bis 3schnittig; die folgenden Laubblätter sind 1- bis 2fach fiederschnittig, mit wenigen, breiten, eiförmigen, am Grunde meist keilförmigen, fiederspaltigen Abschnitten erster Ordnung und gedrängten, ziemlich breiten, grob eingeschnitten-gekerbten Zipfeln letzter Ordnung

und breiten kurz zugespitzten Zähnen; die mittleren und oberen Stengelblätter sind auf den länglichen Scheiden sitzend und feiner zerteilt. Sie sind 2- bis 3fach fiederschnittig mit entfernten und spreizenden, linealischen bis fast fädlichen, meist ganzrandigen, spitzen Zipfeln und ebensolcher Spindel. Die Dolden stellen sich langgestielt, mittelgroß, flach und 3- bis 5strahlig dar. Eine Hülle fehlt meistens oder besteht aus einem unscheinbaren Blatt. Die Hüllchen sind einseitig, aus meist 3 sehr schmalen, fädlich-pfriemlichen, in eine Haarspitze auslaufenden Blättern bestehend; die Kelchblätter sind dreieckig-lanzettlich bis linealisch und sehr ungleich, die beiden äußeren sind bedeutend länger als die drei inneren. Die Kronblätter sind weiß oder rötlich, das äußere unpaare der strahlenden randständigen Blüten ist 2 bis 4 mm lang und symmetrisch tief-zweispaltig, mit länglich-verkehrt-eiförmigem Lappen, die beiden anstoßenden seitlichen Kronblätter der gleichen Blüte sind unsymmetrisch-verkehrt-herzförmig-zweilappig, die zwei oberen Kronblätter sind viel kleiner und nahezu symmetrisch-verkehrt-herzförmig. Die inneren Blüten der Döldchen sind nicht strahlend, aber nahezu strahlig-symmetrisch mit kleinen, schwach ausgerandeten Kronblättern (Brand N 2004).

Alle Pflanzenteile, so auch die Blätter des Korianders, führen in schizogenen Ölgängen und Ölbehältern ätherisches Öl mit organ- und entwicklungsstadienspezifischer Zusammensetzung (Brand N 2004). Gill et al (2002) bestimmten mittels Gaschromatographie und Massenspektrometrie die Bestandteile des ätherischen Öls der Korianderblätter. Als Hauptkomponente der Blätter identifizierten sie das Linalool mit 25,86% und (E)-2-decenal mit 20,22% (Frazier WC 1988) konnten 13 flüchtige Komponenten in den Blättern des Korianders bestimmen. In abnehmender Reihenfolge waren diese. Decanal, (2E)-Decenal, (2E)-Dodecenal, Nonan, Linalool, Tetradecanal, (2E)-Undecenal, Dodecanal, (2E)-Tridecenal, Octanal, Undecanal, Nonanal und (2E)-Hexenal. Eyres et al (2005) fanden mittels Gaschromatographie und Massenspektrometrie heraus, dass E-2-decen-1-ol (26%) die Hauptkomponente des Ätherischen Öls der Korianderblätter ist. Weitere quantitativ wichtige Komponenten sind 1-Decanol (19,6%), E-2-Decenal (9,1%), E-2-Tetradecenal (7,0%), Decanal (6,6%) und E-2-Dodecenal (5,4%). Durch Gaschromatographie - Olfactometrie bestimmte er Z-2-Decenal, E-2-Decenal und ein Cluster von E-2-Dodecenal, E-2-Dodecen-1-ol, und 1-Dodecanol als geruchsbestimmende Bestandteile der Korianderblätter. Versuchspersonen hatten den Geruch dieser aliphatischen Alkohole als korianderähnlich, beißend, würzig

beschrieben. Reich et al (1966) schreibt, Wurzeln, Kraut und unreife Früchte bestanden zu 80% aus den aliphatischen Aldehyden Decanal und Tridecen-(2)-al. Tridecen-(2)-al sei Träger des typischen, unangenehm wanzenartigen Geruchs. Welche Komponente geruchsbestimmend wirkt, ist Inhalt weiterer Investigationen.

2.3.2 Korianderfrüchte



Abbildung 9: Korianderfrüchte © Djallalzada V

Die Korianderfrüchte (*fructus coriandri*) haben viele weitere Bezeichnungen: Koriander, Koriandersamen, Schwindelkörner, Schwindelkrautsamen, Stinkdillsamen, Wazendillsamen; engl.: Coriander, coriander fruit, coriander seed; frz.: Coriandre, fruit de coriandre; ital.: Seme di coriandolo; span.: Fruto di cilantro; dän., norw.: Koriander; holl.: Koriandervrucht, Korianderzaad; pol.: Owoc kolendry; port.: Fruto di coentro.

Als Stammpflanze ist *Coriandrum sativum* L zu nennen. Hauptlieferländer der Handelsdroge sind Marokko, Russland und das gesamte Osteuropa.

Sobald sie eine rostbraune Farbe angenommen haben, werden die Korianderfrüchte ausgedroschen. Sie werden in Speichern an der Luft getrocknet. Herkunft und Fruchtgröße sind Kriterien für die Handelssorten

- *Fructus coriandri minor*: kleinkörniger russischer Koriander mit einem Durchmesser von 1,5 bis 3 mm und kugelige Gestalt;
- *Fructus coriandri maior*: großkörniger marokkanischer oder indischer Koriander

- mit bis zu 7 mm langen und 4 mm breiten Früchten von eiförmiger Gestalt;
- Sorten anderer Herkunft liegen größtenteils dazwischen.

Herkunft und Sorte können anhand der Anzahl Früchte pro 1 g abgeleitet werden: <75: marokkanische oder indische Ware, 80 bis 100: englische oder rumänische Ware, >130: russische, polnische oder ungarische Ware.

Der Geschmack ist würzig, der Geruch würzig aromatisch mit blumig-süßlicher Note. Die Früchte sind gelbbraune, mehr oder weniger kugelige Doppelachänen aus fest zusammenhängenden Teilfrüchten. Der Durchmesser beträgt 1,5 bis 5 mm, es gibt ovale Formen, bei denen der Durchmesser bis zu 7 mm lang ist. Der Rest des 5zähligen Kelches und des Griffels ist besonders bei Lupenbetrachtung noch erkennbar. Die Oberfläche ist kahl und glatt, meist mit 10 geschlängelten, wenig hervortretenden Haupt- und 8 bis 10 geraden, deutlicher hervortretenden Nebenrippen. Mikroskopisch stellt sich ein Querschnitt der Ganzdroge mit linsenförmigem Hohlraum zwischen den Teilfrüchten dar. Die Exokarzzellen der Fruchtwand sind polygonal, getüpfelt, mit kleinen Calciumoxalatkristallen. Darunter befindet sich ein weitlumiges Parenchym aus kollenchymatisch verdickten, nach innen größer werdenden Zellen. Das Mesokarp besteht als geschlossene Sklerenchymplatte aus unregelmäßig angeordneten, kurzen, wellig gebogenen, deutlich getüpfelten, verholzten Faserzellen. Das Endokarp aus langen, schmalen, parkettartig gruppierten Zellen. Die Fugenseite jedes Teilfrüchtchens enthält zwei Ölstriemen. Die Samenschale ist sehr dünn und kaum zu erkennen; das Endosperm ist nach innen eingebuchtet und kleinzellig, mit kleinen Calciumoxalatdrüsen, Öltröpfchen und Aleuronkörnern. Die Pulverdroge wird offiziell als „powdered coriander“ bezeichnet. Im Mikroskop sieht man ein gelbbraunes Pulver, v. a. aus Endospermbruchstücken mit Calciumoxalatdrüsen, fettem Öl und Aleuronkörnern. Die Fragmente des Fruchtwandexokarps sind in der Aufsicht als Schicht polygonaler, dickwandiger, Oxalatkristalle enthaltender Zellen mit darunter anhaftender Querzellenschicht erkennbar; Bruchstücke des Mesokarps als "Faserplatten". Es sind ebenfalls Fetzen der Parkettzellen des Endokarps vorhanden. Auch Fragmente von Gefäßbündeln und Ölstriemen sind vereinzelt erkennbar, Stärke fehlt vollständig. Die großfruchtige Droge enthält weniger ätherisches Öl als kleinfruchtige Ware, was die Qualität mindert. Ein wichtiger Bestandteil der Korianderfrüchte ist das ätherische Öl, das fast ausschließlich aus Monoterpenen besteht. Fettes Öl ist zu 13 bis 21% in den

Früchten enthalten, und im Samen lokalisiert. Der unverseifbare Anteil beträgt ca. 4%. Petroselinensäure (ca. 38%), Ölsäure (ca. 37%) und Linolensäure (ca. 14%) sind die dominierenden Fettsäurekomponenten. Weitere Inhaltsstoffe sind die Cumarine Scopoletin und Umbelliferon, die mit jeweils ca. 1,5 bis 3 ppm in sehr geringer Menge enthalten sind. Die Fraktion der Phenolcarbonsäuren besteht v. a. aus Kaffeesäure-, Ferulasäure- und Vanillinsäurederivaten. Hauptverbindung mit ca. 0,02% ist Chlorogensäure (Brand N 2004).

2.3.3 Korianderöl

Coriandri aetheroleum (Korianderöl, Oleum Coriandri) wird durch Destillation bzw. Wasserdampfdestillation aus den getrockneten reifen Früchten gewonnen. Die Stammpflanze ist hierbei Coriandrum sativum L. Für die industrielle Produktion des Korianderöls kommen v. a. der ölreiche russische, polnische, rumänische und ungarische Koriander in Frage. Hauptlieferländer des Öls sind Russland, Jugoslawien, Polen, Bulgarien und die USA. Der Gehalt variiert je nach Herkunft deutlich: Norwegen 1,4 bis 1,7%, Rußland 0,8 bis 1,5%, Rumänien 0,6 bis 0,8%, Jugoslawien 0,5 bis 1,0%, Italien 0,3 bis 0,5%, Marokko 0,2 bis 0,3%, Indien 0,1 bis 0,2%. Zur Ölgewinnung werden die getrockneten Früchte mit Walzen zerquetscht und hierauf sofort der Wasserdampfdestillation unterzogen. Durch das Zerquetschen wird die Destillationsdauer verkürzt und die Ölausbeute gesteigert. Die Destillationsdauer beträgt bei diskontinuierlichem Betrieb ca. 10 h. Das Öl schmeckt und riecht nach Koriander. Das makroskopische Bild zeigt eine klare, farblose oder hellgelbe, wasserfreie Flüssigkeit. Korianderöl besteht aus ca. 60 bis 75% aus Linalool, früher "Coriandrol" genannt. Wesentliche weitere Bestandteile sind Borneol, p-Cymol, Campher, Geraniol, Limonen und α -Pinen (jeweils ca. 3 bis 6%), sowie Camphen, Cineol, Geranylacetat, β -Pinen und γ -Terpinen (jeweils ca. 1%). Zusammengefasst in der unten stehenden Tabelle.

Bestandteil	Prozentualer Anteil
Linalool	60-75%
Borneol	3-6%
p-Cymol	3-6%

Campher	3-6%
Geraniol	3-6%
Limonen	3-6%
α -Pinen	3-6%
Camphen	1%
Cineol	1%
Geranylacetat	1%
β -Pinen	1%
γ - Terpinen	1%

Tabelle 2: Bestandteile des Korianderöls

Die qualitative Zusammensetzung des Öles scheint je nach Herkunft zu variieren: Borneol wird nur in russischem, Thymol nur in indischem Koriander gefunden. Geringe Mengen Decanal sind Überreste der im Öl unreifer Früchte noch deutlich vorherrschenden aliphatischen Aldehyde. Das Linalool des natürlichen Korianderöls liegt überwiegend als (3S)-(+)-Enantiomer neben sehr wenig (3R)-(-)-Linalool vor.

Die Gehaltsprüfung kann nach dem unten aufgeführten Schema erfolgen.

- Untersuchungslösung: Dichlormethanauszug aus gepulverter Droge DAB 10, Verdünnung des bei der Gehaltsbestimmung erhaltenen Wasserdampfdestillates PF X;
- Referenzsubstanzen: Linalool und Olivenöl DAB 10, Linalool, Geraniol und Geranylacetat PF X;
- Sorptionsmittel: Kieselgel 60;
- Fließmittel: Dichlormethan-Ethylacetat (97+3) DAB 10 , Hexan-Ethylacetat (85+15) PF X;
- Detektion: Anisaldehydlösung und Erhitzen auf 100 °C;
- Auswertung: Im Tageslicht zeigen die Chromatogramme von Untersuchungs- und Referenzlösung hinsichtlich R_f-Wert und Färbung übereinstimmende Zonen. Im Bereich der Fließmittelfront eluiert die Zone der Terpenkohlenwasserstoffe DAB 10, PF X . Zwischen Startlinie und Linalool können Geraniol und Borneol, zwischen Linalool und der Triglyceridzone kann Geranylacetat zusätzlich vorhanden sein DAB 10.

Die Reinheit des Öls lässt sich durch die unten folgenden Kriterien beurteilen.

- Brechungsindex: 1,462 bis 1,472 BP 88, USP XX;
- optische Drehung: +8 ° bis +12 ° BP 88; +8 ° bis +15 ° USP XX ;
- relative Dichte: 0,863 bis 0,870 BP 88; 0,863 bis 0,875 USP XX;
- Löslichkeit: 1 Vol. Teil löst sich in 3 Vol. Teilen Ethanol 70% BP 88, USP XX;
- Schwermetalle: höchstens 0,004% USP XX.

Gehalt: 65,0 bis 75,0% (m/m) Linalool BP 88 (Brand N 2004).

Auf das Korianderöl wird näher in den folgenden Kapiteln eingegangen.

2.4 Koriander in der Volksmedizin

Koriander wird seit jeher für die Behandlung vieler verschiedener Beschwerden genutzt. Ein großes Behandlungsgebiet stellt dabei der Gastrointestinaltrakt dar, was auf die spasmolytischen, blähungstreibenden und verdaufördernden Eigenschaften von Koriander zurückzuführen ist (www.holistic-online.com, Weiß R F 1991, www.florahealth.com). So wird Koriander in der Volksmedizin bei dyspeptischen Beschwerden, bei Appetitlosigkeit und Oberbauchbeschwerden verwendet (www.holistic-online.com, Brand N 2004, www.florahealth.com). Verdauungsprobleme und Magen-Darm-Krämpfe, sowie Blähungen können ebenso mit Koriander behandelt werden (www.watercress.com ,Brand N 2004, Parrotta J A 2001, www.florahealth.com, Bown D 1995). In der Literatur wird Koriander auch als Behandlungsmittel der Ruhr beschrieben. Die Bestandteile, die für diese Behandlungsmethode geeignet sind, sind die Samen (www.holistic-online.com). Die Samen entfalten ihre Wirkung entweder, wenn man sie als zerquetschte Droge zu sich nimmt, oder als Tee-Zubereitung. Korianderöl wird in der Volksmedizin verwendet, um Rheumatische- und Gelenkbeschwerden zu behandeln. Dabei wird das Öl äußerlich in die Haut einmassiert (Brand N 2004, www.holistic-online.com, www.florahealth.com, Bown D 1995). Viral bedingte Erkältungen sowie Haut- und Schleimhautulcera können mit einer Korianderpaste erfolgreich behandelt werden. In China wird Koriander benutzt um gegen Anorexie und Amennorrhoe vorzugehen (www.holistic-online.com, www.florahealth.com). Mund- und Genitalgerüche werden in China ebenfalls mit Korianderpasten beseitigt. Bevor es Zahnbürsten gab, kaute man Korianderkörner um einen frischen Atem zu erlangen (www.holistic-online.com).

In der Antike schrieben die Ägypter, Griechen und Römer dem Koriander auch eine aphrodisierende Wirkung zu (Erutan E 1999, www.holistic-online.com). Die alten Ägypter benutzten Koriander ebenfalls bei Schlaflosigkeit und Verstopfung (Erutan E 1999). Ein anderes Behandlungsgebiet sind Atembeschwerden und Dyspnoe (www.florahealth.com).

Im Indischen Kulturkreis wird aus den frischen Blättern ein Sud hergestellt, der gegen Erytheme eingesetzt wird. Vermischt mit Milch im Verhältnis (1:40) soll er nützlich gegen Dyspnoe, Flatulenz, Verdauungsstörungen und Hämorrhoiden sein. Ein aus den Körnern hergestellter Sud wird in der traditionellen indischen Medizin bei Biliären Problemen, grippalem Infekt, Flatulenz, Verdauungsstörungen, Halsschmerzen, Erbrechen und Konjunktivitis verwendet. Eine aus den Körnern hergestellte Paste kann lokal bei Kopfschmerzen und Husten sowie chronischen Ulcera und Karbunkeln aufgetragen werden. Den Blättern werden in der so genannten „Unani-Medizin“ hypnotische und schmerzlindernde Eigenschaften zugeschrieben. Außerdem werden die Blätter dort bei Stomatitis, Ikterus, Zahnfleischbluten, Zahnschmerzen und Entzündungen aller Art eingesetzt. Innerlich wird Koriander ebenfalls bei Blasenleiden, leprösem Aussatz und Fieber verwendet (Brand N 2004, Dimayunga RE 1986, Aresculeratne SN 1985, De Montanello BA 1985, Parrotta JA 2001). In Mittel- und Südamerika verwendet man Koriander bei Blasenleiden, Menstruationsbeschwerden, zur Kontrazeption und als Abortivum (Brand N 2004, Dimayunga RE 1986, Aresculeratne S N 1985, De Montanello BA 1985).

Ausserdem soll es eine präventive Wirkung gegen Wundinfektionen aller Art haben (www.watwrcress.com). Schwermetallvergiftungen, wie beispielsweise Amalgamvergiftungen können ebenfalls mit Koriander therapiert werden. Dabei lagert sich einer der Bestandteile an neuronale Ionenkanäle, die sich öffnen und das Schwermetall entlassen. So können Amalgamausleitungen durchgeführt werden (Bühning U 2005)

Darüberhinaus hat Koriander einen Einfluß auf den Fettstoffwechsel (Chithra V 1997, Chithra V 2000, Weber N 1999). Dabei wirkt es Lipidsenkend.

2.5 Korianderbestandteile in in-vitro und in-vivo Studien

Den Bestandteilen des Korianders werden in der Volksmedizin viele Eigenschaften zugeschrieben. Der Trend in der medizinischen Forschung geht dahin, die diesen Eigenschaften zu Grunde liegenden Mechanismen in experimentiellen Studien

reproduzierbar, sichtbar und messbar zu machen, um somit Vorgänge besser verstehen, verantwortliche Inhaltsstoffe identifizieren und die wirksamen Komponenten des Korianders für die moderne Medizin zur Verfügung stellen zu können. Dabei konzentrieren sich verschiedene Arbeitsgruppen auf unterschiedliche Aspekte des Korianders. Die Blätter bzw. deren ätherisches Öl, Sud oder Extrakt sind dabei eine Untergruppe. Die Korianderkörner bzw. Koriandersamen, stellen in Suden, Extrakten oder Pasten verarbeitet eine weitere Gruppe dar. Das aus den Samen mittels Wasserdampfdestillation gewonnene ätherische Öl (Korianderöl) ist der dritte Teilaspekt des Korianders, dem in der Wissenschaft Aufmerksamkeit gewidmet wird. Am Universitätsklinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg wurden einige Studien mit Korianderöl durchgeführt. In den folgenden Kapiteln wird Korianderöl eingehend besprochen. Dabei liegt der Fokus auf dessen Analyse, auf den Bestandteilen (die Terpene), auf in-vitro- und in-vivo- Studien und auf der Toxizitätsprüfung. Die Prüfungen der Korianderblätter sowie der Koriandersamen sind Inhalt dieses Kapitels.

2.5.1 Korianderblätter in in-vivo und in-vitro Studien

Haruhiro Ono et al. (1998) stellten ein Methanolextrakt aus Korianderblättern her. 10 g der Blätter wurden zerkleinert, in 20 ml Methanol getaucht und bei Raumtemperatur über Nacht geschüttelt. Die Flüssigkeit wurde gefiltert und der Rückstand wurde erneut in Methanol aufgelöst. Im Agardiffusionsversuch zeigte der Extrakt eine MBC von 1,0 g/ml gegen *Escherichia coli*.

Kim et al. (2001) stellten mittels Ethanol und Wasser Extrakte aus den Blättern des Korianders her. Getestet wurden diese Lösungen im Screening-Agardiffusionsversuch gegen die gram-positiven Bakterien *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* und gegen die gram-negativen Bakterien *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* und *Pseudomonas fluorescens*. Bei dem Wasserextrakt konnte keinerlei antimikrobielle Wirksamkeit nachgewiesen werden. Der Ethanolextrakt wurde sodann auf Konzentrationen von 0,25 mg/mL, 0,5 mg/mL, 1 mg/mL und 1,5 mg/mL verdünnt. Mittels Makrodilution wurden dann die MHKs der Lösungen gegen die Bakterienstämme ermittelt. Bei *Bacillus cereus* war sie 0,25 mg/mL, bei *Bacillus subtilis* 0,5 mg/mL, bei *Staphylococcus aureus* 1,0 mg/mL, bei *Escherichia coli* 1,0 mg/mL, bei *Salmonella typhimurium* 1,5 mg/mL und bei

Pseudomonas fluorescens 1,5 mg/mL. Zum einen zeigten Kim et al (2001), dass nur durch eine Ethanolextraktion, nicht jedoch durch eine Wasserextraktion die wirksamen Bestandteile aus dem Koriander herausgelöst werden konnten. Zum anderen, dass eine stärkere Wirksamkeit des Korianders gegen gram-positive Bakterien besteht. Schließlich wurde der Ethanolextrakt in 10er Schritten von 50° C auf 120° C erhitzt, sowie der pH in 2er Schritten von 1 auf 13 verändert. Beide Manipulationen hatten im Agardiffusionsversuch keine Auswirkung auf die antibakterielle Wirksamkeit des Korianderextraktes auf *Bacillus cereus* und *Escherichia coli*.

Kubo et al (2004) testeten die von Frazier et al. (1988) gefundenen flüchtigen Komponenten der Blätter des Korianders mit der Makrodilutionsmethode gegen den Erreger von Lebensmittelvergiftungen „*Salmonella choleraesuis*“. Decanal, (2E)-Decenal, (2E)-Dodecanal, Linalool, (2E)-Undecenal, Dodecanal, (2E)-Tridecanal, Octanal, Undecanal, Nonanal und (2E)-Hexenal waren alle wirksam gegen den Erreger. *Salmonella choleraesuis* zeigte jedoch eine größere Empfindlichkeit gegenüber den Aldehyden mit langen Kohlenstoffketten. So war Dodecanal am effektivsten. Die Aktivität der Aldehyde scheint mit der Länge des Kohlenstoffgerüsts zu korrelieren.

Miho Aga et al. (2001) untersuchten die in-vivo und in-vitro Wirksamkeit von Korianderblättern auf Bleivergiftungen. Frische Blätter wurden gewaschen, zerkleinert, zentrifugiert und gefiltert. Mit autoklaviertem, ultrafiltriertem Wasser wurde dann eine 12 mg respektive 2,4 mg Koriander enthaltende Suspension hergestellt.

Die beiden Suspensionen wurden im Mäuseexperiment zwei Gruppen von Mäusen, die einen Monat lang bleiverseuchtes Wasser getrunken hatten, per Magensonde 25 Tage lang zugeführt. Eine Vergleichsgruppe hatte Wasser erhalten und eine weitere Gruppe hatte den Chelatbildner meso-2,3-dimercaptosuccinylsäure (DMSA) erhalten. DMSA wird in der Medizin auf Grund der chelatbildenden Eigenschaft bei Bleivergiftungen eingesetzt.

Verglichen wurden die Bleianreicherungen in Blut, Nieren, Leber und Femurknochen bei den verschiedenen Gruppen. Die Koriandersuspensionen 12mg und 2,4 mg sowie DMSA konnten im Vergleich zur Wasser erhaltenden Gruppe den Bleigehalt in den Organen der Mäuse signifikant senken.

In einem in-vitro Versuch wurde das Enzym Delta-Aminolevulinyl-Säure-Dehydratase (ALAD), was im Organismus im Häm- Biosynthese eine große Rolle spielt und sehr

anfällig für Blei ist, mit Blei belastet und somit inhibiert. Mittels Methanol wurde aus zerkleinerten Korianderblättern ein Extrakt hergestellt, der 1g Korianderblätter enthielt. Dieser Korianderextrakt wurde zu der durch Blei inhibierten ALAD hinzugefügt. Die Hemmung konnte von 41% auf 20 % gesenkt werden.

Omura Y et al (1996) fanden heraus dass der Verzehr von Korianderblättern zu einer Senkung des im Körper enthaltenen Quecksilbers führt. Quecksilber gelangt häufig durch das Entfernen von Amalgam-Zahnfüllungen in den Organismus. Durch die Einnahme von Korianderblättern in Form einer 100 mg Tablette konnte Quecksilber effektiv und signifikant aus dem Körper entfernt werden.

Omura Y (1995) zeigte, dass Chlamydia Trachomatis, Herpes simplex und Cytomegalievirusinfektionen eine Resistenz gegenüber Antibiotika in der Anwesenheit von hohen Bleivorkommnissen im Organismus entwickeln. Mit Hilfe der Elimination von Blei aus dem Organismus mittels Koriandertabletten konnten die oben genannten Infektionen für die Antibiotika zugänglich gemacht, und eine effektive Therapie durchgeführt werden.

2.5.2 Koriandersamen in in-vitro und in-vivo Studien

R. Dwivedi et al (1972) beimpften Agarplatten mit den folgenden Keimen: Escherichia Coli, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella aerogenes und Staphylococcus aureus. Getrocknete, grüne Koriandersamen wurden mit 0,1 p. 100 Quecksilber Chlorid dekontaminiert und anschließend mit sterilem destilliertem Wasser 30 sec lang gewaschen. Die so präparierten Koriandersamen wurden nun auf die beimpften Agarplatten aufgebracht. Es konnte bei allen fünf Keimen eine moderate Wachstumshemmung verzeichnet werden.

Chithra et al (1997) wiesen bei Mäusen einen lipidsenkenden Effekt von Koriander nach. So waren nach fett- und cholesterinreicher Kost die Serum-LDL-, -VLDL- und -Triglyceridkonzentrationen der Gruppe von Mäusen, die mit Korianderkörnern gefüttert wurde, signifikant niedriger und die Serum-HDL-Konzentration signifikant höher als die der Kontrollgruppe. Koriander scheint die Aktivierung der Plasma-Lecithin-Cholesterol-Acyl-Transferase zu induzieren und so den Transport des extrahepatischen Cholesterins zur Leber zu beschleunigen. Dort führt eine vermehrte Gallensäurebildung und -exkretion zur Elimination des aufgenommenen Cholesterins.

In einem weiteren Tierexperiment fütterten Chithra et al (2000) Ratten mit pulverisierten Korianderkörnern und DMH einem Kolonkarzinogen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren am Ende des 30-wöchigen Versuchs die Konzentrationen von Cholesterol in der Leber, intestinal und im proximalen und distalen Kolon gesunken. Cholesterol und seine Metaboliten, vor allem Gallensäuren, können zum Koloncarzinom führen. Somit wirkt Koriander protektiv bei DMH-induziertem Koloncarcinom.

Gray et al (1999) führten Mäusen über Trinkwasser und Nahrung pulverisierte Koriandersamen zu. Sie bewiesen in der Folge eine antihyperglykämische, Insulinfreisetzende und Insulin-ähnliche Aktivität der Samen von *Coriandrum sativum*.

3 Korianderöl

3.1 Aus den Blättern gewonnenes Öl

Definitionsgemäß ist Korianderöl, dass aus den getrockneten, reifen Früchten mittels Wasserdampfdestillation gewonnene Öl (Europäische Pharmakopoea). Alle in den folgenden Kapiteln der vorliegenden Arbeit besprochenen Studien und Versuche mit Korianderöl erfüllen die Kriterien der oben genannten Definition.

Zuvor wird auf das aus den Blättern gewonnene Öl eingegangen.

Potter (1996) zeigte mittels Wasserdampfdestillation und Gaschromatographie und Massenspektrometrie der Blätter des Korianders von zwei verschiedenen kommerziell hergestellten Koriandersorten, dass die Hauptbestandteile C9-C16 Alkanale und Alkenale sind. Die 2-Alkenale waren besonders prominent (50%) bei beiden Sorten. Lawrence zeigte, dass die Hauptkomponenten mit dem Entwicklungsgrad der Pflanze verändern (Lawrence B M 1986).

Shrivashankara et al (2003) untersuchten ebenfalls die Komponenten der Korianderblätter. Dabei verglichen sie drei unterschiedliche Pflanzenkulturen miteinander. Mittels Wasserdampfdestillation und Gaschromatographie wurden die einzelnen Bestandteile ermittelt. In allen drei Pflanzenkulturen überwogen die

Alkohole, dann Aldehyde und schließlich Hydrocarbone. 1-Decanol und 2-Decanol waren die Hauptkomponenten, gefolgt von (E)-2-Decenal und Decanal.

3.2 Aus den Früchten gewonnenes Öl

Wie bei allen ätherischen Ölen handelt es sich auch beim Korianderöl in der Regel um ein Vielstoffgemisch, das aus niedermolekularen, lipophilen und flüchtigen Substanzen wie Monoterpenen, Sesquiterpenen und/oder Phenylpropanen (z.B. Eugenol) besteht, die gewöhnlich einen typischen Geruch besitzen und in der Pflanze in Öldrüsen, Ölbehältern oder Ölgängen abgelagert werden. Sie werden meist durch Wasserdampfdestillation oder durch Extraktion mit einem lipophilen Lösungsmittel aus der Pflanze bzw. aus Pflanzenteilen gewonnen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Korianderöl und seinen Bestandteilen, um eine mögliche Verwendbarkeit in der Humanmedizin als vielseitig einsetzbares Therapeutikum zu evaluieren. Sie soll als eine wissenschaftliche Grundlage für weitere Forschungsprojekte, in-vitro als auch in-vivo Studien dienen. Beispielsweise die antibakterielle Wirkung eines ätherischen Öls hängt ganz wesentlich von der stofflichen Zusammensetzung ab, deshalb sollten die einzelnen Substanzen im Vielstoffgemisch sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht so genau wie möglich beschrieben werden. Die allgemeine Bezeichnung „Korianderöl“ ohne Angaben zur genauen stofflichen Zusammensetzung ist insbesondere für vergleichende Untersuchungen wenig sinnvoll, da sie qualitative und quantitative Unterschiede unberücksichtigt lassen. Die unterschiedliche antibakterielle Wirkung verschiedener ätherischer Öle wie z.B. Pfefferminzöl, Eukalyptusöl oder Teebaumöl ist in der unterschiedlichen chemischen Zusammensetzung begründet. Deshalb ist es von enormem wissenschaftlichem Interesse das Korianderöl reproduzierbar zu fraktionieren und die hergestellten Fraktionen weiter aufzuteilen, um so die Einzelbestandteile analysieren zu können. Weitere Studien sollten dann mit den Einzelsubstanzen erfolgen und mit Ergebnissen aus Studien (in-vitro und in-vivo) des Gesamtöls verglichen werden. Nur so ist es möglich, die wirksamen Substanzen zu identifizieren und Rückschlüsse auf mögliche Wirkmechanismen zu ziehen.

In der Literatur werden die Bestandteile des aus den reifen, getrockneten Früchten des Korianders mittels Wasserdampfdestillation gewonnen Öls einschlägig

beschrieben. Die Europäische Pharmakopoeia nennt α -Pinen, Limonen, γ -Terpinen, p-Cymen, Campher, Linalol, α -Terpineol, Geranylacetat und Geraniol (Europäische Pharmakopoea).

Smallfield B M et al (2001) nennen zusätzlich Camphen, β -Pinen und Myrcen. Gleichzeitig zeigten Smallfield et al (2001), dass die Intensität des Mahlens der Früchte, sowie die Destillationszeit signifikante Effekte auf den Gesamtertrag, sowie die Zusammenstellung des Korianderöls haben. So nimmt bei steigender Destillationszeit auch der Ertrag zu. Der Gehalt an Geraniol, Geranylacetat und Linalool nimmt ebenfalls zu. Der Gehalt an α -Pinen und γ -Terpinen nimmt ab. Eine Steigerung der Intensität des Zermahlens der Früchte führt zu einer Ertragssteigerung der einzelnen Terpene.

Gil A et al (2002) fanden heraus, dass der Genotyp der Pflanze, das Erntejahr, die Höhe des Feldes, das Anwenden von Dünger und das Vorhandensein von Unkraut ebenfalls eine Auswirkung auf die Zusammensetzung des Korianderöls haben. So führen beispielsweise das Düngen, eine unkrautfreie Umgebung, Anbau auf einer Anhöhe und vermehrter Niederschlag zu einer größeren Ausbeute an Linalool.

Diese Fakten sind zu berücksichtigen, wenn Ergebnisse von in-vitro sowie in-vivo Studien mit dem Gesamtöl oder Fraktionen des Korianders vergleichbar gemacht werden sollen.

3.3 Arbeiten durch HWI und IUK

Im folgenden Kapitel wird auf die durch die Firma HWI Analytik GmbH, Hauptstrasse 26, 76764 Rheinzabern durchgeführte Fraktionierung des Korianderöls und die am Institut für Umweltmedizin- und Krankenhaushygiene, der Universität Freiburg durchgeführte Analyse des Korianderöls eingegangen. Hierbei wurde das von der Firma Frey und Lau gemäß der Europäischen Pharmacopoeia hergestellte Korianderöl verwendet.

3.3.1 Fraktionierung des Öls

Die Fraktionierung des Koriander-Gesamtöls in 5 Fraktionen mittels Säulenchromatographie wurde mit freundlicher Unterstützung von Herrn Dr. Wissel und seinen Mitarbeitern der Firma HWI Analytik GmbH, Hauptstrasse 26, 76764 Rheinzabern durchgeführt.

Die komplette Arbeit ist dem Brief vom 25.08.2004 der Firma HWI Analytik GmbH an Herrn Prof. Dr. Schempp „Betreff: Bericht zur Fraktionierung von Korianderöl“ zu entnehmen.

3.3.1.1 *Material und Methode*

Korianderöl Ph. Eur. Ch.-B. 338418. Hersteller: Frey & Lau

Kieselgel 60 F254 DC-Platten. Hersteller: Firma Merck

Nach einschlägigen Literaturangaben sind die Hauptkomponenten des Korianderöls Linalool, Campher, alpha-Pinen, Limonen, p-Cymen, alpha-Terpineol, Geraniol und Geranylacetat. Als Methode der Wahl zur Trennung des Korianderöls in seine Hauptkomponenten bietet sich die Säulenchromatographie an. Trennversuche wurden von der Firma HWI Analytik mit verschiedenen Säulenmaterialien und Lösungsmittelgemischen durchgeführt. Schließlich erfolgte die chromatographische Trennung auf einer mit Kieselgel 60 beladenen Säule. Als Elutionsmittel diente Toluol : Methanol 97 : 3 (V/V). Hierbei lagen einige der Hauptkomponenten (Linalool, Campher, α -Pinen, Limonen, p-Cymene und α -Terpineol) auch als Reinsubstanzen zum Vergleich vor. Die Detektion erfolgte zunächst durch Fluoreszenzlöschung im UV-Licht und anschließend durch Anfärbung der Terpene nach Besprühen mit Vanillin-Phosphorsäure-Reagenz und kurzzeitigem Erhitzen der DC-Platten auf 120°C. Die Farbintensitäten lassen sich durch Fotografie nur schlecht dokumentieren, da die Färbung unbeständig ist und schnell verblasst, was teilweise auf die Flüchtigkeit der Terpene zurückzuführen ist. Sie ist jedoch ausreichend, um die Fraktionen sicher auszuwerten.

Die Bestandteile des ätherischen Öls von Koriander zeichnen sich alle durch eine unterschiedlich ausgeprägte Flüchtigkeit aus, was insbesondere bei der Entfernung von Lösungsmitteln zu berücksichtigen war, um nicht die gewonnenen Terpenfraktionen durch Verflüchtigung zu verlieren.

Schließlich wurden die Fraktionen mit einem Fraktionensammler aufgefangen und mittels DC kontrolliert.

3.3.1.2 Ergebnisse

Die Fraktionen eluierten in der unten aufgeführten Reihenfolge. Zur Reproduzierbarkeit der Fraktionierung erfolgte eine zweimalige Wiederholung des Trennverfahrens. In der Summe ergaben sich folgende Ausbeuten.

Fraktion 1	Ausbeute 0,0388 g LC 243 RS
Fraktion 2	Ausbeute 0,5904 g LC 244 RS
Fraktion 3	Ausbeute 0,8494 g LC 245 RS
Fraktion 4	Ausbeute 20,720 g LC 246 RS Linalool (Hauptkomponente)
Fraktion 5	Ausbeute 1,820 g LC 247 RS

Mit dem gewählten Verfahren wurde ein Trennsystem entwickelt, das eine Fraktionierung auch im größeren Maßstab erlaubt, denn Säulenmaterial und Lösungsmittel sind auch in größeren Mengen zu vertretbaren Preisen erhältlich und könnten im Zuge einer großtechnischen Gewinnung infolge Regenerierung wiederholt eingesetzt werden.

3.3.2 Gaschromatografische Analyse

Die gaschromatographische Analyse wurde mit freundlicher Unterstützung von Herrn Prof. Dr. Kümmerer und seinen Mitarbeitern der Sektion für Angewandte Umweltforschung, Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene des Universitätsklinikums Freiburg durchgeführt.

Die komplette Arbeit kann dem Bericht vom 30.01.06 von Herrn Prof. Dr. Kümmerer „Übersichtsanalysen: Korianderöl und seine Fraktionen“ entnommen werden.

3.3.2.1 Hintergrund

Durch die Fraktionierung des Korianderöls in 5 Fraktionen von der Firma HWI Analytik kam es zu einer Anreicherung der einzelnen Komponenten.

Ziel der gaschromatographischen Untersuchung war die Erfolgskontrolle der Fraktionierung und die Identifikation der Inhaltsstoffe der einzelnen Fraktionen.

3.3.2.2 Material und Methode

Standard: Korianderöl Gesamtöl Hersteller: Frey & Lau, Ch.-B. 338418 (29.08.05)

Probe 1: Fraktion (1) LC 243 RS

Probe 2: Fraktion (2) LC 244 RS

Probe 3: Fraktion (3) LC 245 RS

Probe 4: Fraktion (4) LC 246 RS

Probe 5: Fraktion (5) LC 247 RS

Probe 6: Korianderöl BP 98, SO100235

Probe 7: Korianderöl CO₂ Extract. Hersteller: Flavex, typ 002.001, batch 220012
(17.01.02)

Die einzelnen chemischen Bestandteile des Korianderöls wurden mit Hilfe der GC-MS Kopplung identifiziert. Ein Carlo Erba HRGC 4160 Gaschromatograph war dafür mit einem Finnigan MAT4500 Massenspektrometer über ein Interface verbunden.

Die ätherischen Öle wurden als 1%ige Lösungen in Hexan analysiert. Die Analysen wurden mittels On-column-Injektion auf einer 30m x 0,25mm langen OV1 Kapillarsäule durchgeführt. Die Starttemperatur betrug 46°C, nach 4 Minuten wurde die Temperatur zunächst in 3°C/min Schritten auf 76°C, danach um 4°C/min auf 136°C und abschließend um 6°C/min auf 300°C gesteigert.

Die Detektion erfolgte massenspektrometrisch im Fullscan. Die zu den einzelnen Peaks zugehörigen Massenspektren wurden zur Identifizierung unterschiedlicher und ähnlicher Substanzen in den jeweiligen Fraktionen herangezogen. Es wurden immer die bis zu 10 intensivsten Peaks bei der Auswertung berücksichtigt.

Zur Qualitätssicherung wurden zusätzlich ein Lösungsmittelblank und ein Blank ohne Einspritzung vermessen.

3.3.2.3 Ergebnisse der Gas-Chromatographie

Im Blank und im Lösungsmittelblank konnten keine Peaks detektiert werden.

Das vorliegende Chromatogramm des reinen Koriander-Gesamtöls enthielt erwartungsgemäß Linalool als Hauptkomponente, d.h. als mit Abstand größten Peak. Außerdem konnten die nach einschlägigen Literaturangaben bekannten

Komponenten Campher, α -Pinen, Limonen, p-Cymene, α -Terpineol, Geraniol und Geranylacetat identifiziert werden.

Eine eindeutige Zuordnung wurde aufgrund der Retentionszeiten vorgenommen und mithilfe der zugehörigen Massenspektren bestätigt.

In der folgenden Abbildung findet sich das Übersichtschromatogramm des Koriander-Gesamtöls.

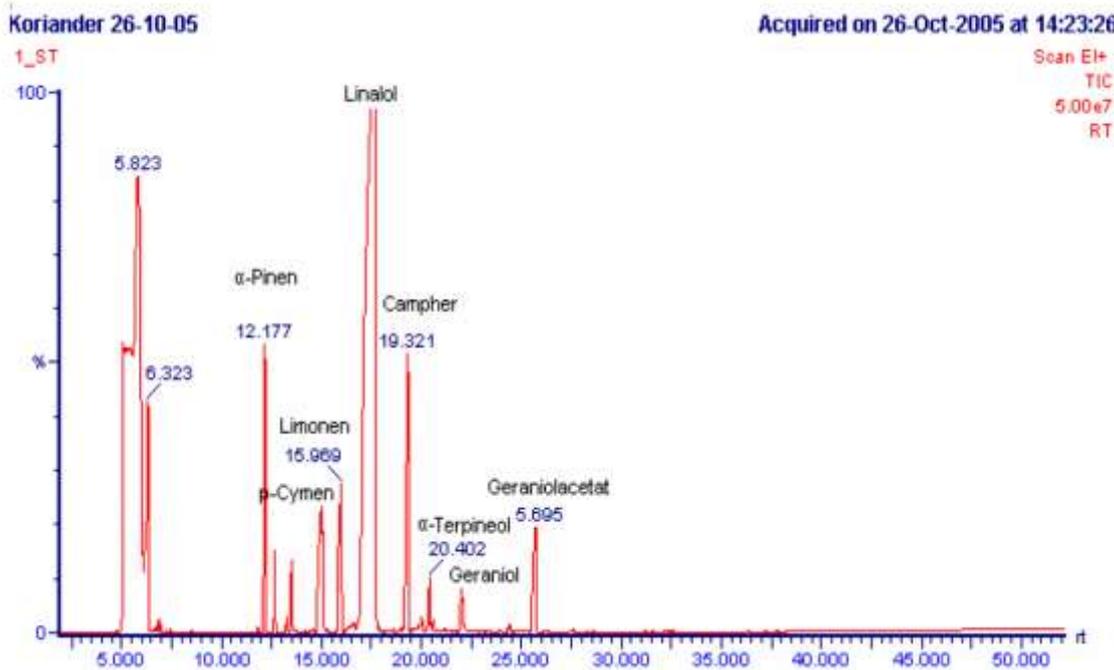


Abb. 10: Übersichtschromatogramm des Koriander Gesamtöls mittels GC/MS (TIC) © Prof. Dr. K. Kümmerer

Die Massenspektren der in Abbildung 10 markierten und in Abbildung 20 aufgeführten Zielanalyte sind in den folgenden Abbildungen wiedergegeben.

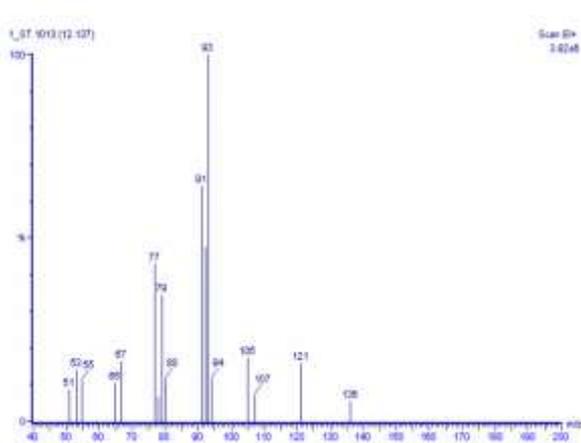


Abb. 11: Massenspektrum von α -Pinen

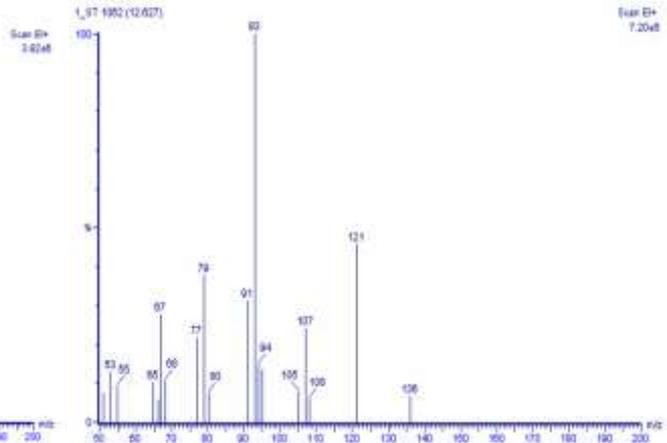


Abb. 12: Nicht identifizierte Substanz (RT=12,67min)

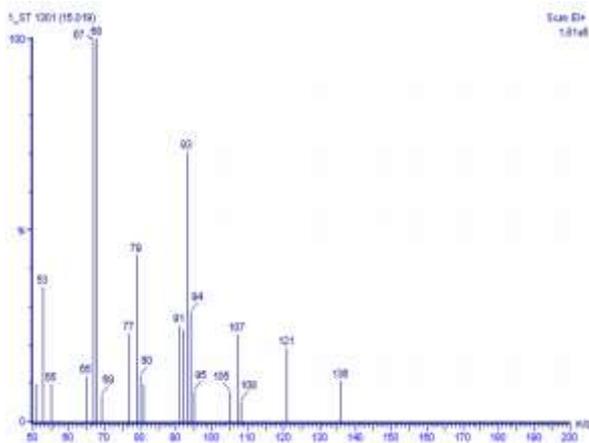


Abb. 13: Massenspektrum von p-Cymen

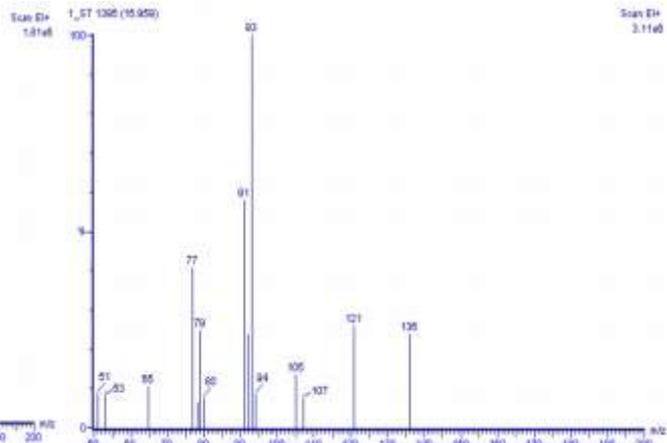


Abb. 14: Massenspektrum von Limonen

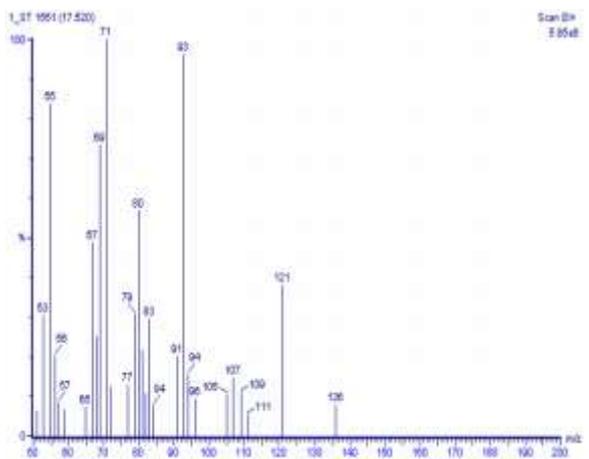


Abb. 15: Massenspektrum von Linalool

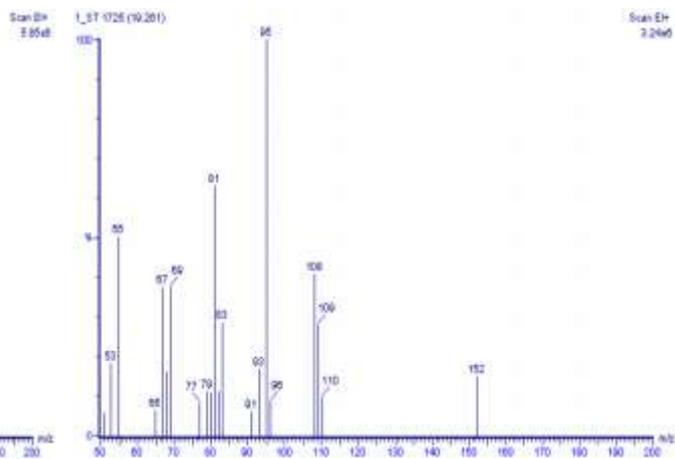


Abb. 16: Massenspektrum von Campher

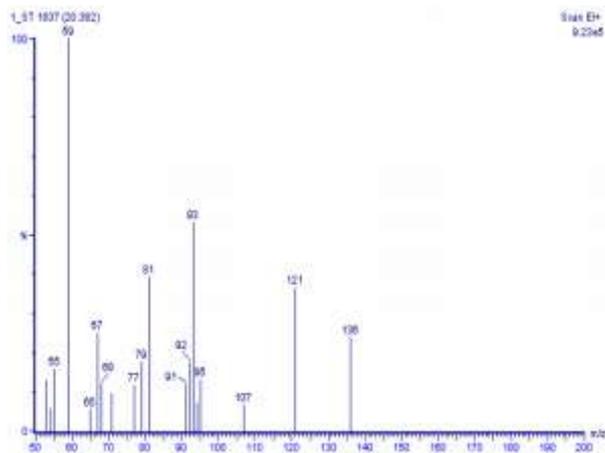


Abb. 17: Massenspektrum von α -Terpineol

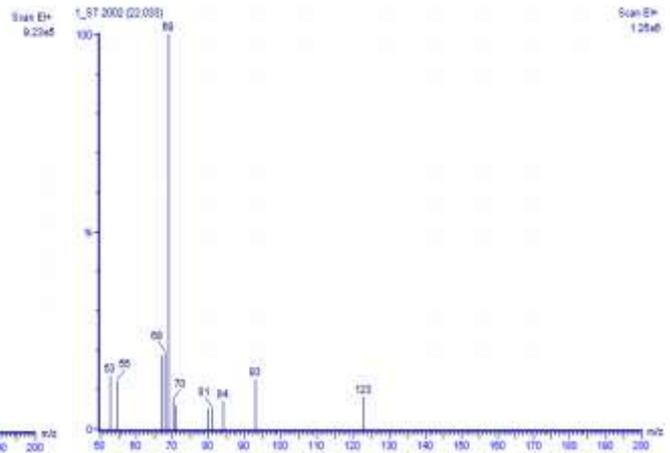


Abb. 18: Massenspektrum von Geraniol

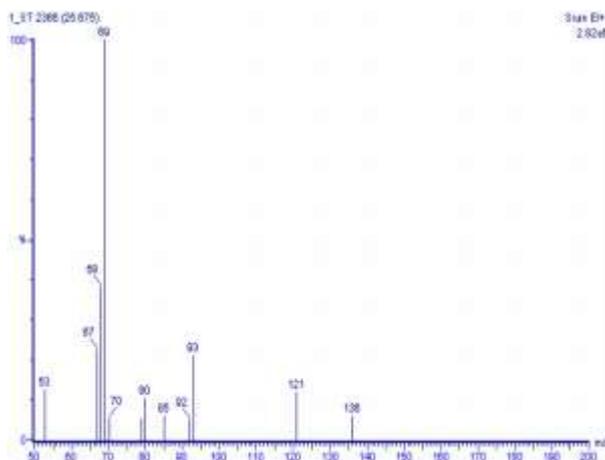


Abb. 19: Massenspektrum von Geraniolacetat

Die Ergebnisse der einzelnen Fraktionen des ätherischen Öls sind in der folgenden Tabelle übersichtlich dargestellt.

Abb 20: Nachweis der Komponenten in den einzelnen Proben © Prof. Dr. K. Kümmerer

Substanz	Retentionszeit	Standard	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Probe 5	Probe 6	Probe 7	Blank
α-Pinen	12,177	x						x	x	
n.i.	12,657	x								
p-Cymene	15,039	x				x		x	x	
Limonen	15,969	x					x	(x)		
Linalool	17,72	x				x	x	x	x	
Campher	19,321	x		x	x					
α-Terpineol	20,42	x					x			
Geraniol	22,013	x					x			
Geraniolacetat	25,695	x	x	x	x					
n.i.	32,319	x	x							

Die Analyse zeigt, dass eine Trennung in nur vier verschiedene Fraktionen gelungen ist.

In der Probe 1 konnten zwei kleine Peaks identifiziert werden, die mit keiner anderen Probe identisch waren. Allerdings war die Fraktion sehr flüchtig und es lagen nur 0,0388 g zur Analyse vor.

Die Proben 2 und 3 erwiesen sich bezüglich ihrer Hauptkomponenten als nahezu identisch. Sie enthielten Campher und Geraniolacetat.

Auch die Proben 4 und 5 erbrachten bei der Analyse der Hauptkomponente (Linalool) dasselbe Ergebnis. Darüber hinaus unterscheiden sie sich jedoch in nahezu allen kleineren Peaks. Im Folgenden findet sich ein Vergleich der beiden Fraktionen 4 und 5 in 60 und 300facher Vergrößerung.

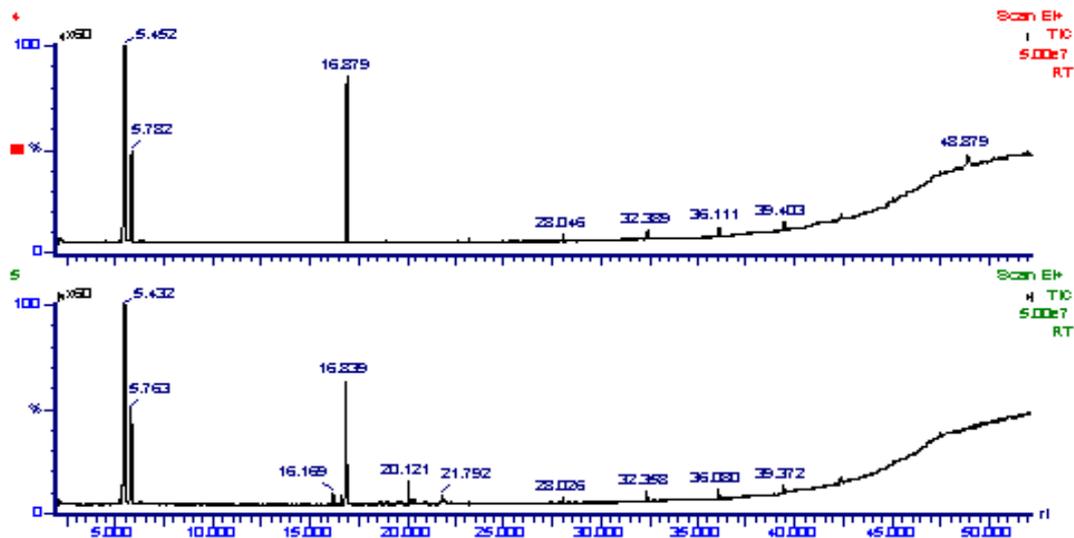


Abb. 21: Vergleich der Fraktionen 4 und 5, 60 fache Vergrößerung

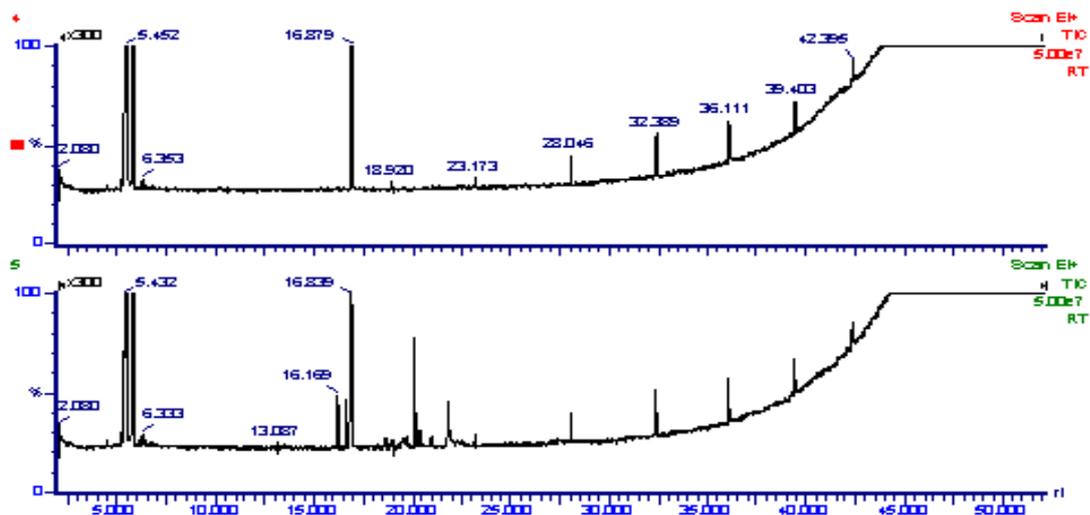


Abb. 22: Vergleich der Fraktionen 4 und 5, 300 fache Vergrößerung

Nebeneinandergestellt fällt auf, dass die Fraktion 4 zu großen Teilen die Hauptkomponente Linalool und in geringer Konzentration auch die Zusatzkomponente p-Cymen enthält. Im Gegensatz dazu besteht die Fraktion 5 zu geringeren Anteilen aus Linalool und enthält zusätzlich relevante Mengen Limonen, α -Terpineol und Geraniol. Welche anderen Wirkstoffkomponenten in niedrigen Konzentrationen enthalten sind, konnte mit der vorliegenden Analyse nicht abschließend beurteilt werden. Probe 6 und 7, beide unfraktionierte Korianderöle anderer Hersteller, waren ebenfalls nahezu identisch (Kümmerer K 2006).

Mit den durch die Firma HWI bereitgestellten fünf Fraktionen des Korianderöls führte Bartelke S (2007) eine Screening-Untersuchung zur antibakteriellen Wirksamkeit der

Fraktionen gegen einzelne Bakterienspezies in Form einer Agardiffusionsreihe durch. Dabei erwiesen sich die Fraktionen 4 und 5 sowie das Gesamtöl als besonders ergiebig. Weitere Versuche wurden von Sonja Bartelke mit den Fraktionen 4 und 5 und dem Gesamtöl durchgeführt. Auf die Arbeit und die Ergebnisse von Sonja Bartelke wird noch näher in Kapitel 7 eingegangen.

4 Terpenoide

4.1 Überblick

Der Begriff Terpene stammt vom Terpentin (*Balsamum Terebinthinae* ab. Terpentin, das „Kiefernharz“, ist der der zähflüssige Balsam mit seinem typischen Geruch, welcher beim Anschneiden oder Einkerbten aus der Rinde und dem jungen Holz verschiedener Kiefern (*Pinaceae*) fließt. Terpentin enthält die „Harzsäuren“ und einige Kohlenwasserstoffe, die zunächst herkunftsgemäß als Terpene bezeichnet wurden. Traditionell versteht man unter Terpenen Naturstoffe weit überwiegend pflanzlicher Herkunft, die durchweg aus Isopren-Untereinheiten aufgebaut sind. (Breitmeier E 1999)

Die etwa 8000 bisher bekannten Terpene folgen alle einem einheitlichen Bauprinzip. Sie bestehen aus 2-Methylbutan- bzw. Isopren-Einheiten, $(C_5)_n$, und werden daher auch Isoprenoide genannt (Isopren-Regel). Sie kommen in der Natur hauptsächlich als Kohlenwasserstoffe, als Alkohole und deren Glycoside, als Ether, Aldehyde, Ketone, Carbonsäuren und Ester vor.

Je nach Anzahl der 2-Methylbutan-bzw. Isopren-Untereinheiten unterscheidet man Hemi- (C_5), Mono- (C_{10}), Sesqui- (C_{15}), Di- (C_{20}), Sester- (C_{25}), Tri- (C_{30}), Tetraterpene (C_{40}) sowie Polyterpene $(C_5)_n$ mit $n > 8$.

Die Isoprenylgruppe des 2-Methylbutans wird als Kopf, die Ethyl- Gruppe als Schwanz bezeichnet. In Mono-, Sesqui-, Di- und Sesterterpene sind die Isopren-Einheiten Kopf an Schwanz verknüpft; Tri- und Tetraterpene enthalten je eine Schwanz-Schwanz-Verknüpfung (Breitmeier E 1999).

Dimethylallylpyrophosphat mit der nucleophilen Methylen-Gruppe des Isopentenylpyrophosphat führt zum Geranylpyrophosphat als Monoterpen. Dessen Weiterreaktion mit einem Äquivalent Isopentenylpyrophosphat liefert Farnesylpyrophosphat als Sesquiterpen.

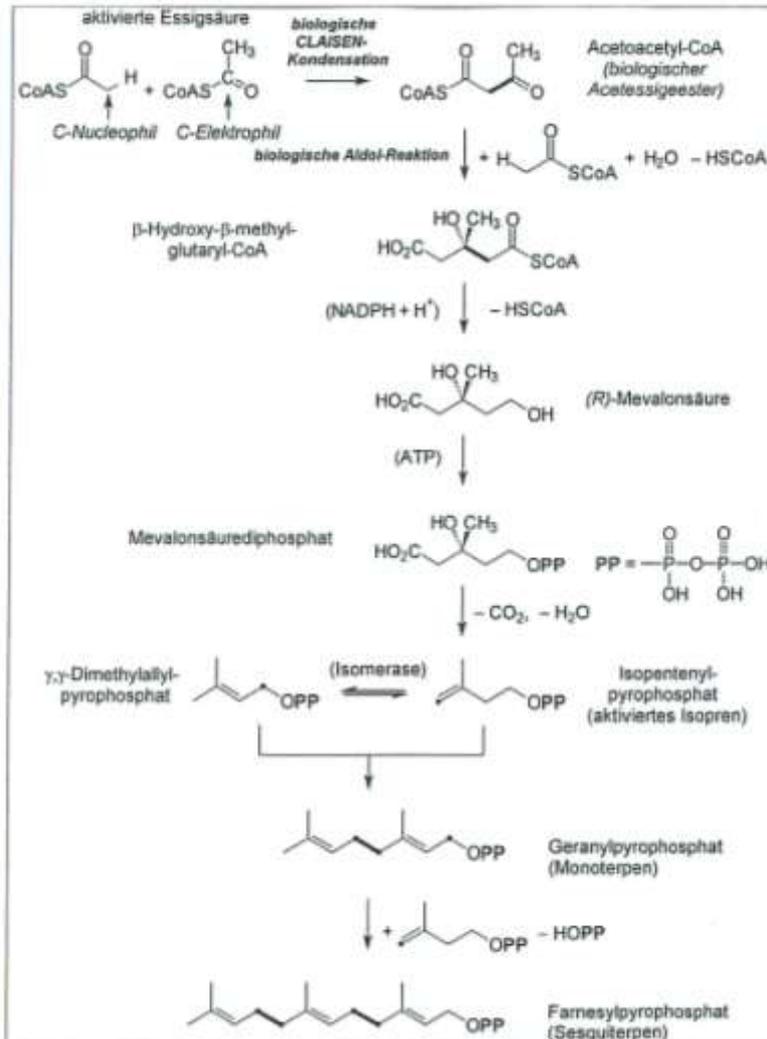


Abbildung 24: Biosyntheseweg der Terpene aus Essigsäure © Breitmeier E 1999

4.2 Vorkommen und Bedeutung

Terpene kommen in den verschiedensten Pflanzen und Nahrungsmitteln wie Nadelhölzer, Balsambäume, Citrusfrüchte, Coriander, Curry, Dill, Eucalyptus, Grüner Tee, Gurken, Lakritze, Lavendel, Lemongras, Lilien, Nelken, Oliven, Kamille, Kürbis,

Kümmel, Paprika, Petersilie, Pfefferminz-Arten, Rosen, Rosmarin, Salbei, Soja, Thymian, Veilchen und vielen anderen Pflanzen oder deren Teilen (Wurzeln, Rhizome, Stengel, Blätter, Blüten, Früchte, Samen) vor.

Die biologische, ökochemische Funktion der Terpene ist nur lückenhaft bekannt. Viele Pflanzen erzeugen flüchtige Terpene, um bestimmte Insekten zur Bestäubung anzulocken, andere dagegen als Fraßfeinde zu vertreiben; weniger flüchtige, jedoch toxische Terpene schützen die Pflanzen ebenfalls vor Fraßfeinden. Nicht zuletzt spielen die Terpene als Signalstoffe und Wachstumsregulatoren der Pflanzen (Phytohormone) eine wesentliche, erst in Ansätzen aufgeklärte Rolle.

Viele Insekten metabolisieren die mit der pflanzlichen Nahrung aufgenommenen Terpene zu Entwicklungshormonen und Pheromonen. Pheromone sind Lock- und Signalstoffe, welche die Insekten zur Kommunikation mit ihren Artgenossen ausscheiden, z.B. zur Warnung, zur Markierung von Nahrungsquellen und dem Weg dorthin, zur Markierung von Versammlungsplätzen, oder zur Paarung.

Terpene sind unter anderem auch Bestandteile der ätherischen Öle, welche in vielen der oben genannten Pflanzen vorkommen und durch Extraktion oder Wasserdampfdestillation gewonnen werden. In der Regel werden Ätherische Öle in der Parfümerie zur Geschmacks- und Duftveredlung von Speisen und Getränken verwendet

Die gesundheitlichen Effekte einiger Terpene sind bekannt, weshalb sie zur Herstellung von Phytopharmaka dienen. Die Effekte vieler weiterer Terpene werden zur Zeit noch in klinischen und präklinischen Studien evaluiert.

So induzieren R(+)-Limonen und Limonoide Phase I- und Phase II-enzyme, hemmen die Initiierung, die Promotion und Progression der Cancerogenese. Andere Terpenoide in der C₃₀-Klasse wie Saponine, Ursolsäure, Oleanolsäure, Cucurbitane haben ebenfalls anticancerogene Eigenschaften. Capsdiol, ein Sesquiterpen (C₁₅) in Paprika, Tomaten und Kartoffeln, zählt zu den Phytoalexinen, wirkt zytotoxisch und bietet Schutz vor bakteriellem Befall. Cucurbitane artspezifische Bitterstoffe in Gurke und Kürbis sind Inhibitoren der reversen HIV-Transkriptase. Die Phytosterine sind eine große Gruppe unter den Triterpenoiden (C₃₀). Ihr wichtigster Vertreter ist β -Sitosterin, das therapeutisch zur Lipidsenkung, bei Prostatahypertrophie und bei rheumatischen Erkrankungen eingesetzt wird. Einige Saponine, z.B. in Soja und Sprossen von Alfalfa, haben phytoestrogene Effekte. Experimentell reduzieren sie die Proliferationsrate im Colon und die Syntheserate verschiedener Tumorzellen.

Die im Korianderöl enthaltenen Terpene sind Monoterpene, auf die im Einzelnen in den nachfolgenden Kapiteln näher eingegangen wird (Breitmeier E 1999, Metz G 2000)

4.3 Vorkommen, Gewinnung, Analyse von Terpenoiden

Monoterpene (C₁₀) kommen bei 33 Ordnungen vor (z.B. Asterales und Algen), Sesquiterpene (C₁₅) bei 29 Ordnungen (z.B. Magnoliales, Geraniales, Moose, Pilze), Diterpene (C₂₀) in 20 Ordnungen (z.B. Geraniales, Sapindales und Pilze), Triterpene (C₃₀) bei 43 Ordnungen (z.B. Fagaceae und einigen Bakterien), Tetraterpene (C₄₀) sind weit verbreitet im Pflanzenreich (Dey PM 1999).

Die Dampfdestillation ist die Standardmethode für Mono- und Sesquiterpene. Die Extraktion mit organischen Lösungsmitteln kommt bei den übrigen Terpenoidklassen zum Einsatz (Dey PM 1999).

Die Analyse von Terpenoiden erfolgt mit GC-FID (Gaschromatographie-Flammenionisationsdetektion), GC-MS (Gaschromatographie-Massenspektrometrie) bzw. HPLC (High Performance Liquid Chromatography), wenn die GC bei polaren, nicht flüchtigem oder thermisch instabilem Material ungeeignet ist. Die HPLC bzw. das konventionelle LC (Liquid Chromatography) können mit der GC kombiniert werden. Gekoppelte Systeme aus kapillarer GC („ Capillary-GC“) mit FTIR (Fourier transform infrared Spectroscopy) sind eine hocheffiziente Technik (Dey PM 1999).

4.4 Terpenoid-Klassen

4.4.1 Monoterpene

Monoterpene gehören zur einfachsten Klasse der Isoprenoide und sie haben eine charakteristische C₁₀-Struktur, die durch die Kopf-Schwanz-Verknüpfung von Isopreneinheiten entsteht.

Bis jetzt sind mehr als 1000 natürlich vorkommende Monoterpene bekannt; die meisten wurden dabei aus höheren Pflanzen isoliert.

Monoterpene werden schon seit langem von der Industrie als Parfum und Geschmackstoffe für Lebensmittel benutzt, wobei zunehmend der Fokus auf die antibakterielle, fungizide und anti-cancer Wirkung von Monoterpenen gerichtet wird (Dey PM 1999).

Acyclische Monoterpene

Die Acyclischen Monoterpene leiten sich vom 2,6- Dimethyloctan ab.

Die Hauptkomponente des Korianderöls, das Linalool, kommt in der Natur in zwei verschiedenen Enantiomeren vor. Das (R)- (-) Linalool zeichnet sich durch einen holzigen, das (S)- (+) Linalool durch einen süßlichen Lavendelähnlichen Duft aus.

Ein weiteres im Korianderöl vorkommendes Acyclisches Monoterpen ist das blumig duftende Geraniol.

Monocyclische Monoterpene

Die meisten Monocyclischen Cyclohexan- Monoterpene leiten sich von den cis-trans- Isomeren des p-Menthans ab. Trans-p-Menthan selbst kommt im Terpentinöl vor. Die o- und m- Isomeren sind seltenere Umlagerungsprodukte des p-Menthans.

Von den ungesättigten monocyclischen Terpenkohlenwasserstoffen tritt Limonen besonders häufig auf; das nach Orangen duftende (R)- (+) Enantiomer ist der Hauptbestandteil des Orangen- und Mandarinenöls, während das nach Tannennadeln duftende (S)- (-) Enantiomer im Edeltannenzapfenöl dominiert. Beide Enantiomere kommen im Korianderöl vor.

Das Menthadien γ -Terpinen ist eine Duftkomponente in vielen ätherischen Ölen, so auch im Korianderöl.

Bicyclische Monoterpene

Der Cyclobutan- Bicyclus Pinan, sowie die Bicyclo [2,2,1] heptane Camphan und Fenchan sind die wichtigsten Grundskette natürlich vorkommender bicyclischer Monoterpene.

α - und β - Pinen, die regioisomeren Hauptkomponenten des in der Holzindustrie anfallenden Terpentinöls, finden in Form beider Enantiomere in Nadelbäumen weite Verbreitung. Beide Isomere sind Bestandteil des Korianderöls.

Camphane natürlicher Herkunft sind die Borneole mit endo-OH-Gruppe, die Isoborneole mit exo-OH-Gruppe und die als Campher bezeichneten 2-Camphan-one. (+)- Borneol aus dem in Ostasien wachsenden Campherbaum und der Curcuma-Wurzel aus der ebenfalls in Ostasien wachsenden ingwerartigen Pflanze Curcuma aromatica ist als Borneo-Campher bekannt. Borneol ist ebenfalls ein wesentlicher Bestandteil des Korianderöls.

(+)-Campher (auch Japancampher) ist Hauptinhaltsstoff des Campherbaumes und kommt auch in anderen Pflanzenfamilien vor z.B. in den Blättern des Rosmarins, Salbeis und in den Samen des Korianders. Es hat den typischen (campherartigen)

Geruch kugelförmiger Moleküle, wirkt analeptisch, lokalanästhetisch, atmungsanregend, antipuritisch, antirheumatisch und findet dementsprechend vielseitige Anwendung (Bereitmeier E 1999).

4.4.2 Diterpene (C20)

Diterpene kommen vor allem in Pflanzen und bei Pilzen vor, finden sich aber auch in Meeresorganismen und bei Insekten. Von allen Familien natürlicher Produkte haben die Diterpene den größten Bereich biologischer Aktivitäten. So sind sie beispielsweise Wachstumshormone oder Wachstumsinhibitoren in Pflanzen, Pestizide für Insekten, Tumordinhibitoren, Co-Carcinogene, Antibiotika, Antihypertensiva, Süßstoffe und Substanzen für die Parfümindustrie (Dey PM 1999).

4.4.3 Triterpene (C30)

Triterpene stellen eine sehr große Gruppe von Naturstoffen dar (über 4000 Triterpenoide sind isoliert). Ihre Biosynthese erfolgt aus 6 Isopren-Einheiten durch Kopf-Kopf-Addition von Farnesylpyrophosphat zum Squalen. Aus dem Squalen werden über 40 verschiedene Grundgerüste der Triterpenoide synthetisiert. Triterpene besitzen eine große physiologische Bedeutung z.B. Steroidhormone. Phytosterine werden in pflanzlichen Zellmembranen eingelagert. Triterpene festigen als Bestandteil in pflanzlichen und tierischen Wachsen deren Struktur. Sie schützen damit pflanzliche Oberflächen vor Austrocknen und Befall mit Mikroorganismen. (Falbe J 1997)

4.4.4 Sesquiterpene (C15)

Einige Sesquiterpene haben markante biologische Eigenschaften. Sie sind Pestizide und als Phytoalexine antimikrobiell wirksame Substanzen, welche als Reaktion auf Pilz-, Bakterien- oder Virenattacken von der Pflanze produziert werden oder wenn die Pflanze UV-Licht oder Temperaturschocks ausgesetzt wird. (Dey PM 1999)

4.4.5 Tetraterpene (C₄₀) und höher- und hochmolekulare Terpene (>50)

Tetraterpenoide sind die Carotinoide. Höhermolekulare Terpenoide, Polyprenole (≥ 9 Isopren- Einheiten) und hochmolekulare Polyprenole (C₁₀₀₀-C₁₀₀₀₀), die aus Isopren-Einheiten (C₅H₈) aufgebaut sind, kommen weit verbreitet im Pflanzenbereich vor (z. B. bei Kautschuk) (Dey PM 1999).

4.5 Monoterpene des Korianderöls

In der vorliegenden Arbeit werden nicht alle im Korianderöl vorkommenden Monoterpene im Einzelnen besprochen. Sonja Bartelke (2007) führte eine Screening-Untersuchung zur antibakteriellen Wirksamkeit der durch die Firma HWI bereitgestellten Fraktionen gegen einzelne Bakterienspezies in Form einer Agardiffusionsreihe durch. Dabei erwiesen sich die Fraktionen 4 und 5 sowie das Gesamtöl als besonders ergiebig. Die Hauptkomponenten der Fraktionen 4 und 5 stellten sich in einer von Prof. Kümmerer (2006) am Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene durchgeführten GC/MS als p-Cymen, Limonen, Linalool, Geraniol und α -Terpineol heraus. Eine ausgiebige Literaturrecherche gab nur über Linalool, Geraniol und Limonen in ausreichendem Maße Aufschluss.

Im folgenden werden über diese drei Terpene detaillierte Ergebnisse aus Studien und Veröffentlichungen vorgestellt.

4.5.1 Linalool

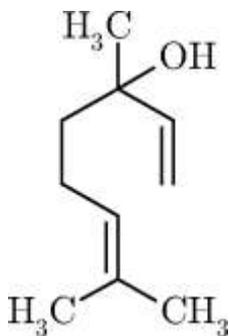


Abbildung 25: Linalool © Wikipedia

Linalool ist ein Monoterpen und kommt als flüchtiger Bestandteil in vielen Kräutern und Gewürzpflanzen vor (Peana AT 2002) Synonyme sind Koriandrool, 3,7-dimethyl-1,6-octadien-3-ol; 2,6-dimethyl-2,7-octadien-6-ol; licareol.

Linalool ist ein Duftstoffbestandteil und wird vielen industriell hergestellten Duftstoffen zugesetzt. Man findet Linalool in dekorativen Kosmetika, in Parfums, Shampoos, Seifen und anderen „kosmetischen“ Artikeln sowie in vielen „nicht-kosmetischen“ Haushalts- und Putzmitteln (Letizia CS 2003, El-Obeid HA 1982, Derfer JM 1983). Auch als Nahrungsmittelgeschmacksstoff findet Linalool in Getränken, Eis, Gelatine, Puddings und Kaugummis Verwendung (Powers KA 1985, Derfer JM 1983). Weltweit liegt der Gebrauch bei mehr als tausend Tonnen per annum. (Letizia CS 2003, El-Obeid HA 1982). Das im Korianderöl vorkommende Linalool ist zu 85-88% das (S)(+)- Enantiomer. Zu 12-15% beinhaltet Korianderöl das (R)(-)- Enantiomer. (R)(-)-Linalool wird kommerziell schon seit langem genutzt, Quellen bzw. die kommerzielle Herstellung sind auch seit langem bekannt. Die einzige bislang unerforschte Quelle für (S)(+)-Linalool ist das Korianderöl, was dem (S)(+)-Enantiomer den trivialen Namen Koriandrool eingebracht hat (Bandoni AL, Frighetto N 1998, Arganosa GC 1998, Sugawara Y 2000, Gaydou EM 1987).

Im Geruch sind S(+)-Linalool und R(-)-Linalool sehr verschieden und können daher sehr unterschiedliche Empfindungen bei Menschen auslösen, d.h. entweder einen sedativen oder konträr einen erregenden Effekt haben. Objektivierbar ist dies durch die Messung von beta-Wellen im EEG (Sugawara Y 2000).

Einige Linalool beinhaltende Pflanzen werden in der traditionellen Volksmedizin zur Bekämpfung von einer Reihe von akuten und chronischen Symptomen eingesetzt (Peana AT 2002).

Linalool hat auch eine psychopharmakologische Wirkung in Mäuseexperimenten gezeigt, sowohl einen sedativen Effekt auf das ZNS (Jirovetz L 1991, Re L 2000) als auch einen protektiven Effekt gegen Pentylenetetrazol (PTZ), Picrotoxin und gegen transkorneal Elektroschockinduzierten zerebralen Krämpfen. Darüber hinaus wurde eine hypnotische und hypothermische Eigenschaft beobachtet (Elisabetsky E 1999). Linalool hat außerdem eine anästhetische Aktivität, welche auf eine Beeinflussung auf den nikotinischen Rezeptor-Ion Kanal zurückzuführen ist (Ghelardini C 1999).

Ein spasmolytischer Effekt (Lis-Balchin 1999) und ein antimikrobieller Effekt gegen einige Bakterien und Pilze ist ebenfalls bekannt (Carson CF 1995, Pattnaik S 1997, Verma JP 1986, Shrimpton DM 1968, Rice PF 1970, Toshiko H 2003). Außerdem ist

Linalool in der Parasiten bzw. Insektenbekämpfung wirksam. Kommerzielle Flohschampoos für Haustiere und insektizide Sprays für Zimmerpflanzen können Linalool enthalten und stellen somit einen natürlichen Insektenschutz dar (Powers KA 1988, Rice PJ 1994, Toshiko H 2003). So kann eine in vitro Hemmung von *Botrytis cineria*, einem Pflanzenpathogen beobachtet werden (Tsao R 2000). In in vivo Studien an Kaninchen und Schafen konnte ein therapeutischer Effekt gegen durch *Psoroptes cuniculi* ausgelöste Otitis bei topischer Anwendung festgestellt werden. Dabei reichte eine 5%ige Korianderöllösung, um eine 100%ige Heilung zu erwirken (Perrucci S 1997). Linalool hat in vitro eine Antimalaria Wirkung gegen intraerythrozytäre Stadien von *Plasmodium falciparum*. Die Biosynthese von einigen Zwischenstufen und Endprodukten des Isoprenoid pathways wird hierbei gehemmt. Im Einzelnen geschieht dies höchstwahrscheinlich durch eine Hemmung der Isoprenyl Disphosphat Synthase, da eine strukturelle Ähnlichkeit zwischen Linalool und Zwischenstufen des Isoprenoid pathways besteht. Ausserdem hemmt Linalool die Ras-like Protein Isoprenylation in Trophozoiten und in Schizonten (Goulart HR 2004). Eine Leishmania hemmende Wirkung durch eine erhöhte NO Produktion in Makrophagen ist ebenfalls beobachtet worden (do Soccoro 2003). In den Trophozoiten hemmt Linalool die Dolichol Biosynthese. Eine steigernde Wirkung auf die Membranpermealität von Haut und Schleimhäuten ist eine Eigenschaft von Linalool und einigen anderen Terpenen und Terpenoiden (Kunta JR 1997, Kommuru TR 1998, Ceschel GC 2000).

Linalool spielt darüber hinaus eine ausschlaggebende Rolle in der anti-inflammatorischen Wirkung von einigen Ätherischen Ölen, welche Linalool enthalten. Es kann davon ausgegangen werden, dass alle Pflanzen, welche eine relevante Dosis Linalool enthalten, potentiell anti-inflammatorisch wirken. Die genauen Mechanismen bleiben noch unerkannt (Peana AT 2002), jedoch haben einige Beobachtungen gezeigt, dass eine Beteiligung von NMDA -Rezeptoren möglich wäre, da Linalool als kompetitiver NMDA- Rezeptor-Antagonist wirkt (Elisabetsky E 1999,1995).

Eine antioxidative Wirkung wurde bei Linalool ebenfalls beschrieben. Intraperitoneal in Meerschweinchen appliziertes Linalool hat einen protektiven Effekt gegen oxidativen Stress auf Lipidsäuren im Gehirn, der durch Hydrogenperoxid ausgelöst wurde. Hierbei vermindert es den Abbau von ungesättigten Fettsäuren (Celik S 2002).

Linalool hat sich in einigen experimentellen Studien als anticonvulsant herausgestellt. Es hemmt die Bindung von Glutamat und Dizocilpin an Kortikale Membranen und die Freisetzung sowie die Aufnahme von Glutamat im Mäusegehirn. Außerdem war Linalool in der Lage K⁺ getriggerte Freisetzung von Glutamat zu blockieren (Brum Silva LF 2001). (-) Linalool hat in Experimenten mit Mäusen eine antinozizeptive Wirkung gezeigt. In niedrigeren Dosen scheint ein Einfluss auf die dopaminerge Signalverarbeitung über D₂ - Rezeptoren und Kaliumkanäle eine Rolle zu spielen. In höheren Dosierungen ist ein Effekt auf das opioderge System beobachtet worden. Die Schmerzverarbeitung wird in eine frühe und eine späte Phase unterteilt. In beiden Phasen ist (-)-Linalool in der Lage antinozizeptiv zu wirken (Peana AT 2004). Da die späte Phase durch inflammatorische Prozesse geprägt ist, scheint (-)-Linalool auch eine anti-inflammatorische Wirkung zu besitzen. Über den Rückgang von Carrageenin-induzierten Ödemen wird in der Literatur berichtet, was zu der Hemmung der späten Phase in der Schmerzverarbeitung passt (Peana AT 2002). Der schmerzreduzierende Mechanismus von (-)-Linalool involviert ebenfalls einen Einfluss auf muskarinerge Transmission. Die Aktivierung der opiodergen und der dopaminergen D₂ Transmission durch (-)-Linalool ist auf eine antagonisierende Wirkung auf NMDA-Rezeptoren zurückzuführen. Ein weiteres Erklärungsmodell für die antinozizeptive Wirkung von (-)-Linalool ist die Hemmung der NO-Produktion und NO-Freisetzung. NO ist in den cholinergen und glutamergen Schmerzproduzierenden Systemen involviert. Wie bereits erwähnt, hat Linalool sedative Effekte auf das ZNS eingeschlossen hypnotische Wirkungen, antikonvulsive Wirkungen und hypothermische Eigenschaften. Die Vermutung liegt nahe, dass diese Wirkungen auf lokal anästhetische Eigenschaften zurückzuführen sind. Zusätzlich wird auch eine Hemmung auf der Acetylcholinfreisetzung und auf die Öffnungsdauer des Nikotinischen Acetylcholin Kanals diskutiert (Re L 2000). Wie oben bereits erwähnt, blockiert Linalool die NMDA Kanäle. Somit kann die sedative Wirkung von Linalool erklärt werden. Den Beweis für die Antagonisierung liefert eine in vitro unkompetitive Hemmung von [³H]MK801 einem NMDA –Antagonisten (Brum Silva LF 2001).

4.5.2 Geraniol

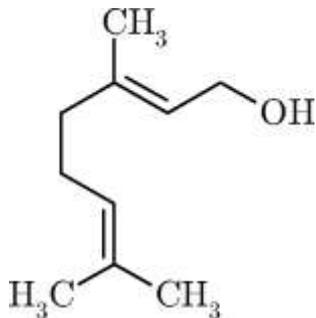


Abbildung 26: Geraniol © Wikipedia

Geraniol ist ein acyclisches Monoterpen, das in vielen ätherischen Ölen vorkommt. Synonyme sind 2,6-Dimethyl-trans-2,6-octadien-8-ol, 3,7-Dimethyl-trans-2,6-octadien-1-ol, Lemonol, Geranyalkohol (www.wikipedia.com).

Geraniol inhibiert das Wachstum von Caco-2 Zellen, einer humanen Kolonkarzinom Zelllinie, durch ein Akkumulieren der Zellen in der S-Phase des Zellzyklus (Carnesecchi S 2001). Der apikale Mikrovilli-Saum der Zellen wird verkürzt, die Aktivität von Sucrase und Laktase gehemmt, und eine Abnahme von Alkalin-Phosphat und der Aminopeptidase kann beobachtet werden. Durch diese Eigenschaft sensitiviert Geraniol Caco-2 Zellen für 5-Fluorouracil, ein Pyrimidinanalogon, welches in der zytostatischen Kolonkarzinom Therapie eingesetzt wird. Der Effekt von Geraniol auf die Tumorzellen wird über eine Störung des Ruhemembranpotentials erklärt. Beim Zusammenbrechen des Ruhemembranpotentials kommt es zu einer frühzeitigen Depolarisation und somit zu einer Störung der Integrität der Membran. Membranständige Proteine können so ihre Funktionsfähigkeit verlieren. Bei Caco-2-Zellen kommt es zu einer Funktionsreduktion der Membranständigen Proteinkinase C (PKC) und der Extrazellulären signalregulierten Proteinkinase (ERK). Der Antitumor-Effekt von Geraniol scheint auf eine Störung des Membranpotentials und auf eine daraus folgende Störung verschiedener Signaltransduktionswege zu basieren (Carnesecchi S 2002). Die Sensitivierung der Caco-2-Zellen gegenüber 5-Fluorouracil funktioniert über eine Downregulation der Thymidilatsynthase und Thymidinkinase, beides Angriffspunkte des 5-FU (Carnesecchi S 2004).

Geraniol ist ebenfalls in der Lage in-vivo eine Antitumor-Aktivität gegen Pankreastumorzellen zu entwickeln. Es besitzt darüber hinaus eine Antitumor-Aktivität gegen Leukämien, Hepatokarzinom- und Melanomzellen (Shoff SM 1991, Yu SG 1995, Burke YD 1997).

Duncan et al (2004) zeigten, dass Geraniol die Proliferation, Zellzyklusprogression und die CDK2 Aktivität in Brustkrebszellen inhibiert, ohne dass dabei ein Zusammenhang mit einer reduzierten HMG-CoA Reduktase Aktivität besteht. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass Isoprenoide (in dieser Arbeit als Terpene bezeichnet) die HMG-CoA- Reduktase einer Zelle inhibieren. Die HMG-CoA Reduktase von Zellen spielt eine wesentliche Rolle in der DNA – Synthese sowie – Proliferation sowie in der Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Onkogenen (Gelb MH 1997). Ein Anwenden von Statinen (welche als kompetitive Inhibitoren der HMG-CoA Reduktase fungieren) bei Krebszellen bewirkt einen Stop des Zellzykluses in der G1 Phase (Quesney-Huneus 1979). Man war bislang davon ausgegangen, dass eine onkostatische Wirkung von Terpenen (darunter auch Geraniol) auf die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase beruht. Duncan et al. zeigten jedoch, dass Geraniol in der G1 Phase des Zellzyklus von MCF-7 humanen Krebszellen die Expression von Cyclin D1, Cyclin D2 sowie Cyclin E hemmt. Die Levels von CDK 4 und 2, welche von den oben genannten Cyclinen abhängen, sinken somit in den Zellen. In der S-Phase des Zellzyklus hemmt Geraniol Cyclin A. Damit wird CDK2 in der S-Phase gehemmt. Somit hemmt Geraniol den Zellzyklus der MCF-7 Zellen in der G1 Phase. Es verlangsamt auch die G2/M Progression. Auch Duncan et al. konnten zeigen, dass Geraniol die HMG-CoA Reduktase hemmt, jedoch scheint das Sitisieren des Zellzyklus nicht nur darauf, sondern ebenfalls auf die oben genannten Interaktionen mit dem Zellzyklus zu basieren.

Die Spindelgifte Vincristin und Vinblastin interagieren mit den Mikrotubuli, die während der Mitosephase für die Trennung der Chromosomen verantwortlich sind, und werden erfolgreich in der Tumorthherapie eingesetzt (Karow T 2006). Graziella Collu et al (2001) zeigten, dass Geraniol die Vorstufe dieser Chemotherapeutika ist. Die Arbeitsgruppe um Olivier Traina (2005) konnte zeigen, dass Geraniol in vitro bakterizid auf *Otodectes cynotis* wirkt. *Otodectes cynotis* ist auch als Ohrmilbe bekannt und ruft Ohrinfektionen bei Hunden, Katzen und Füchsen hervor. Geraniol war dabei sowohl in einer 10% als auch in einer 5% Lösung sehr gut wirksam.

Kim et al (1995) zeigte in zwei Studien die antibakterielle Wirkung von Geraniol. In seiner ersten Studie zeigte Geraniol eine potente bakterizide Aktivität gegen *Escherichia coli*, *Salmonella typhirium*, *Listeria monocytogenes* und *Vibrio vulnificus*. Sie alle sind pathogene Keime, welche für Nahrungsmittelassozierte Magen-Darminfektionen verantwortlich sind. In einer zweiten Studie wirkte Geraniol sowohl im Agardiffusionstest als auch auf beimpften Fischwürfeln gut bakterizid gegen einen Rifampicinresistenten *Salmonella typhimurium* Stamm. Er schloss daraus die Möglichkeit in Zukunft mit Geraniol eine Konservierung von Lebensmitteln zeitlich zu verlängern.

Die Arbeitsgruppe um Hierro et al (2004) fand heraus dass Geraniol in vitro eine Wirksamkeit gegen *Anisakis simplex* Larven hat. *Anisakis simplex* verursacht Wurminfektionen des Darmes bei Menschen. Sollte auch eine in vivo Wirksamkeit festgestellt werden, könnte Geraniol eine interessante Alternative zu den bislang eingesetzten operativen bzw. medikamentösen Maßnahmen sein.

Eine weitere Wirkung von Geraniol ist die fungistatische Wirkung welche A.-L.E. Mahmoud in einem in vitro Versuch gegen *Aspergillus flavus* zeigen konnte. Die MHK war hierbei 500 ppm. *Aspergillus flavus* produziert Aflatoxin ein sekundäres Metabolit, welches oft zu einer Kontamination von Nahrungsmitteln führt. Durch eine fungistatische Aktion von Geraniol könnte die Aflatoxinproduktion in Nahrungsmitteln gehemmt werden (Mahmoud ALE 1994).

Geraniol hemmt auch das Wachstum von *Staphylococcus aureus* (Toshiko H 2003).

4.5.3 Limonen

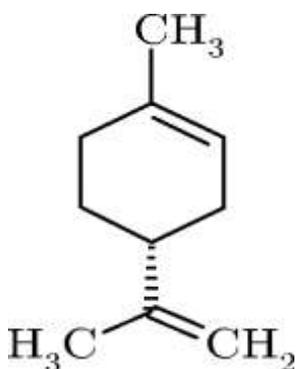


Abbildung 27: Limonen © Wikipedia

Limonen ist ein Naturstoff aus der Gruppe der Terpene (monocyclisches Monoterpen). Es ist eine farblose Flüssigkeit mit zitronenartigem Geruch und kommt in der rechtsdrehenden ((+)- oder D-Limonen) und linksdrehenden ((-)- oder L-Limonen)-Form sowie als optisch inaktives Racemat ((±)- oder dl-Limonen), also der Mischung beider Formen, vor. Das Racemat der beiden Enantiomere wird auch Dipenten genannt und wurde erstmals 1878 von Gustave Bouchardat durch Erhitzen von Isopren hergestellt.

Limonen ist das in Pflanzen am häufigsten vorkommende Monoterpen. (R)-(+)-Limonen ist vor allem in Pomeranzenschalenöl, Kümmelöl, Dillöl, Korianderöl, Zitronenöl (31 mg/kg) und in Orangenöl enthalten und weist einen orangenartigen Geruch auf. Dagegen ist (S)-(-)-Limonen in Edeltannen- und in Pfefferminzöl enthalten und riecht nach Terpentin. Das racemische Limonen kommt unter anderem im Kienöl, im sibirischen Fichtennadelöl, Neroliöl, Muskatnussöl und Campheröl vor. Limonen wird in erster Linie durch Naturstoffextraktion gewonnen. (R)-(+)-Limonen fällt in großen Mengen als Nebenprodukt bei der Orangensaftproduktion an. (S)-(-)-Limonen wird in verhältnismäßig kleinen Mengen aus den entsprechenden Ölen extrahiert. Das racemische Limonen fällt als Nebenprodukt bei der säurekatalysierten Isomerisierung von α - und β -Pinen an.

Traditionell wird Limonen als billiger Duftstoff eingesetzt. Heute wird es vorwiegend als biogenes Lösungsmittel verwendet und dient als Reiniger und Verdünnungsmittel, z.B. in der Lackindustrie.

Das (R)-(+)-Limonen wird als pflanzliches Insektizid verwendet.

Auch dient Limonen seit neuestem als Ausgangsstoff für die Synthese von Marinol (synthetischem THC), auf Grund der rechtlichen Schwierigkeiten bei der Gewinnung von Marinol aus Hanf. (www.wikipedia.de)

Adegoke GO et al (2000) zeigten im Agardiffusionstest, dass Limonen fungistatisch auf *Candida tropicalis*, ein Schimmelpilz welcher oft Obst und Gemüse befällt, wirkt. Durch eine NMR Spektralanalyse konnten sie zeigen, dass der Wirkmechanismus dahinter in einer Zerstörung der Zellmembran liegt.

Ruth Naigre et al (1996) zeigte in einer in vitro Studie die bakteriostatische Wirkung von Limonen gegen *Staphylokokkus aureus*, *Enterokokkus faecium*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Mycobacterium smegmatis*. Die Wirksamkeit konnte im Agardiffusionsversuch gezeigt werden.

Viele Studien haben gezeigt, dass Limonen sowohl eine chemopräventive als auch chemotherapeutische Wirkung hat (Crowell PL 1994). Van Duuren und Goldschmidt, (1976) zeigten, dass Orangenöl und das darin zu >90% enthaltene Limonen in Mäuseexperimenten eine chemopräventive Wirkung gegen Hauttumoren haben. Die topische Anwendung von Limonen und Orangenöl führte zu einer Hemmung der kanzerogenen Wirkung von Benzopyrenen. Elegbede et al. zeigten, dass Limonen ebenfalls einen inhibitorischen Effekt auf 7,12-dimethylbenzanthracen (DMBA) hat. DMBA ist ein Kanzerogen welches Mamma-CA in Ratten induziert. Bei Ratten, die eine Woche vor DMBA-Gabe eine 0,01 % oder 0,1 % Limonen Diät enthielten, wurde die Tumortalenzzeit verlängert. Außerdem wurde die Tumorregressionsrate im Vergleich zur Kontrollgruppe verdoppelt.

Maltzman et al (1989) bewiesen ebenfalls eine chemopräventive Wirkung von Limonen auf durch N-methyl-N-nitrosourea (NMU) - induzierte Mamma-CAs im Tierversuch.

Eine diätetische Applikation einer Lösung mit 5 % igem Limonen 2 bis 24 Wochen nach der Gabe von DMBA reduzierte die Tumorzinzidenzrate von 80% auf 45%. Die Tumortalenzzeit wurde von 12 auf 24 Wochen verlängert. Die Tumormultiplizität wurde von 1,8 auf 0,4 Tumoren pro Ratte gesenkt. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass Limonen sowohl eine chemopräventive als auch eine chemotherapeutische Wirkung hat (Crowell PL 1994).

Limonen inhibiert das Entstehen von Magen- und Lungentumoren. Zu diesem Ergebnis kamen Wattenberg und seine Mitarbeiter (1991). Mäuse die 1 h vor Belastung mit N-nitrosodiethylamin (NDEA) ein hoch kanzerogenes Mittel, 0,2 mmol Limonen p.o. erhielten, wiesen eine reduzierte Inzidenz von Antrumpapillomen auf. Keine der behandelten Mäuse entwickelte ein Karzinom, während 27% der Kontrollgruppe ein Karzinom entwickelte. Auch die Inzidenz der durch NDEA induzierten, pulmonalen Adenome sank um 40%. Analoge Ergebnisse konnten bei durch 4- (methylnitrosamino)-1- (3-pyridyl)-1-butanon (NNK)-induzierte Antrum- und Lungentumore erzielt werden.

Dietrich und Svenberg (1991) beobachteten im Mäuseversuch, dass 150 mg Limonen pro kg pro Tag p.o. die Inzidenz von durch N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamin hervorgerufenen Lebertumoren signifikant reduziert. Von 86,7 % in der Kontrollgruppe auf 54,8%. Haag et al. (1992) kamen zu dem Ergebnis dass Limonen eine chemotherapeutische Wirkung hat. Ratten, welche ein durch DMBA oder NMU

induziertes 10 mm großes Mamma-Ca entwickelt hatten, wurden mit 10%igem Limonen als Nahrungsmittelzusatz behandelt. Bei 50% der DMBA und bei 78% der NMU induzierten Mamma-CA kam es zu einer Regression. In der Kontrollgruppe kam es zu keiner Regression. Die Mechanismen der chemopräventiven Eigenschaften des Limonens beschreiben Maltzman et al (1989). So induziert Limonen das Phase II Detoxifikations Enzym UDP-Glucoronyltransferase und Glutathion-S-transferase, beides Enzyme, welche eine Metabolisierung des DMBA durch eine Erhöhung der Wasserlöslichkeit und Verminderung der Toxizität auslösen. Somit hat Limonen eine blockierende Wirkung und ist dadurch chemopräventiv, indem karzinogene Metaboliten nicht an die Ziel-DNA herangelassen werden (Wattenberg LW 1991). Darüber hinaus konnten Maltzman et al (59) eine durch Limonen bedingte Induktion von Cytochrom P450 und Phase II Enzymen feststellen. Limonen blockiert Protein Isoprenylation. Höchstwahrscheinlich findet dies auf dem Level der Prenyl-Protein Transferase Enzyme statt. Prenylierte Proteine sind das mit Ras verbundene GTP-Bindungs Protein. Die Prenylation von RAS macht es möglich, dass es mit der Zellmembran assoziiert was eine Voraussetzung für die onkogene Aktivität ist. Viele weitere prenylierte Proteine regulieren Zellwachstum oder Zelltransformation. Das Blockieren dieses Vorgangs ist eine Erklärung für die Antitumor Aktivität von Limonen (Gelb MH 1995, Crowell PL 1994, Schulz S 1991, Yoshida Y 1991, Anant JS 1991).

Raphael und Kuttan (2003) untersuchten die immunmodulatorische Wirkung des Limonens. Im Mäuseversuch wurde den Versuchstieren 5 Dosen Limonen (100µmol/kg Körpergewicht/Dosis/Tier) intraperitoneal appliziert. Beobachtet wurden danach ein Anstieg der Leukozyten, der Knochenmarkszellularität, der alpha-Esterase positiven Zellen (Indikation für eine Stammzellproliferation) und der Titer der zirkulierenden Antikörper. Darüber hinaus wurde eine Hemmung der Spättyp allergischen Reaktion festgestellt.

5 In-vitro Studien Korianderöl

In den letzten Jahren stieg die Nachfrage nach komplementären Therapieformen stetig an. Ein Bereich, der dabei zunehmend an Interesse dazu gewinnt, ist der der ätherischen Öle. Die vielfältigen Wirkungen ätherischer Öle sind zwar durch die Volksmedizin überliefert, aber erst seit einigen Jahren auch wissenschaftlich

untersucht worden. In zunehmendem Maße gibt es jedoch Berichte über die antimikrobielle Wirkung von ätherischen Ölen in-vitro, die zu weiterführenden Untersuchungen in diesem Bereich ermutigen.

Volksmedizinisch werden ätherische Öle u. a. zur Behandlung von Ekzemen, Verbrennungen, sowie zur Wunddesinfektion und als Antibiose verwendet. Neben antimikrobiellen werden ihnen auch antiphlogistische und anästhesierende Effekte zugeschrieben. Die positiven Auswirkungen von ätherischen Ölen auf die Psyche werden im Rahmen der Aromatherapie genutzt.

Korianderöl wird in der Volksmedizin bei Neuralgien, Gelenkschmerzen, Rheumatismus und schlecht heilenden Wunden eingesetzt. (Brand N 2004).

In den letzten Jahren gab es immer mehr Studien über Korianderöl. Auch am Universitätsklinikum Freiburg wurden in den vergangenen Jahren an der Hautklinik, der Zahnklinik und am Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene insgesamt drei Studien mit Korianderöl durchgeführt. Auf die Studien und deren Ergebnisse wird soll in Kapitel 6 näher eingegangen werden.

Zunächst werden die in-vitro Studien anderer Zentren Berücksichtigung finden.

5.1 Antiinfektiöse Wirkung des Korianderöls

5.1.1 Antibakterielle Wirkung des Korianderöls

Singh et al (2002) extrahierten Korianderöl durch Wasserdampfdestillation aus Koriandersamen. Danach verdünnten sie das Öl auf eine 2- eine ein- und eine 0,5-prozentige Lösung. Das Hundertprozentige Öl und die drei verdünnten Öle wurden gegen *Corynebacterium diptheriae*, *Staphylokokkus aureus*, *Streptokokkus haemolyticus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella species* und *Proteus vulgaris* im Agardiffusionsversuch getestet.

Korianderöl war sowohl als 100% - iges Öl als auch in der 2 % igen Verdünnung gegen alle oben genannten Bakterien gut wirksam. In der 1% igen Lösung war keine Wirksamkeit gegen *Corynebacterium diptheriae* und *Klebsiella species* zu beobachten. In der 0,5 % igen Lösung war das Öl nur noch gegen *Streptokokkus haemolyticus* sowie *Escherichia coli* wirksam. Singh et al. testeten sieben gängige Antibiotika (Cotrimoxazol, Chloramphenicol, Gentamycin, Penicillin-G, Ciprofloxacin, Norfloxacin und Amikacin) gegen die oben genannten Bakterienspezies. Korianderöl war im Vergleich zum großen Teil stärker wirksam als die Antibiotika.

M.R. Menna und Vijay Sethi (1994) testeten per Agardiffusionsmethode 100%iges Korianderöl gegen *Mycoderma* sp. sowie *Lactobacillus acidophilus*. Beide Bakterien, welche vorrangig Lebensmittel befallen und so zu einem Verderben der Lebensmittel führen. Das Korianderöl war gegen beide Bakterien gut wirksam. Dies eröffnet Möglichkeiten Korianderöl als Konservativum in der Lebensmittelindustrie oder aber auch bei hausgemachten Lebensmitteln einzusetzen.

Auch M. Baratta et al (1998) überprüften die Wirkung des Korianderöls gegen Bakterien. Im Agardiffusionstest war Korianderöl gut wirksam gegen *Acinetobacter calcoaceticus*, *Beneckea natriegens* und *Lactobacillus plantarum*. Ein wenig schwächer wirksam war das Öl gegen *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Flavobacterium suaveolens*, *Proteus vulgaris* und *Staphylokokkus aureus*.

Pietro Lo Cantore et al.(2004) und G.H. Shahidi Bonjar (2004) zeigten ebenfalls eine Wirksamkeit von Korianderöl (aus den Samen per Wasserdampfdestillation gewonnen) gegen *Escherichia coli* im Agardiffusionsversuch.

P.J. Delaquis et al. (2001) fraktionierten Korianderöl (aus den Samen destilliertes ätherisches Öl) mittels Säulenchromatographie. Es gelang eine Aufteilung in zwei Fraktionen. Mittels Massenspektrometrie wurden die Bestandteile der Fraktionen sowie die des Gesamtöls eruiert. Das Gesamtöl bestand aus 5,4 % α -Pinen, 69,8 % Linalool, 5,3 % γ -Terpinen, 5,2 % Campher, 1,0 % Camphen, 1,5 % β -Mycren Insgesamt also 88,2 % identifizierten Terpenen. Die erste Fraktion beinhaltete 89,4 % α -Pinen und 8,5 % Camphen. Die zweite Fraktion beinhaltete 92,9 % Linalool sowie 0,2 % Camphen und 2,8 % β -Mycren. Mit der Makrodilutionsmethode wurden beide Fraktionen sowie das Gesamtöl gegen 5 Bakterienstämme getestet und die jeweiligen MHK ermittelt. Mit unten aufgelisteten Ergebnissen:

	Gesamtöl	Fraktion 1	Fraktion 2
<i>Pseudomonas fragi</i>	-	0,07	0,2
<i>E. Coli</i>	0,23	0,1	0,2
<i>Salmonella typhimurium</i>	-	0,15	0,27
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,47	0,05	0,37
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,40	0,08	0,3

Tabelle 3: MHK Bestimmung Korianderöl und Fraktionen 1 und 2 in Vol%, Delaquis PJ (2002)

Damit konnte eine starke Wirkung der Fraktion 1 gegen alle Teststämme und eine gute Wirkung der Fraktion 2 gegen alle Teststämme gezeigt werden. Das Gesamtöl zeigte eine schwächere Wirkung.

M. Elagayyar et al (2001) untersuchten die antibiotische Wirkung von Korianderöl, welches per Wasserdampfdestillation aus den Samen des Korianders gewonnen wurde. Mittels Agar-Diffusions-Screeningtest wurde zunächst festgestellt, ob überhaupt eine Wirkung vorhanden ist. Mit der Makrodilutionsmethode wurden daraufhin MBK bestimmt.

	L.Monocytogenes	L.plantarum	S. aureus	E. coli	Salmonella Typhimurium	Y. enterocolitica	P. aeruginosa
Korianderöl	21	11	87	37	22	67	19

Tabelle 4: Inhibitionszonen (Durchmesser in mm), Elgayyar et al (2001)

	L.Monocytogenes	L.plantarum	S. aureus	E. coli	Salmonella Typhimurium	Y. enterocolitica	P. aeruginosa
Korianderöl	50000	>100000	400	50000	50000	3000	12.500

Tabelle 5: MBK von Korianderöl in ppm, Elgayyar et al (2001)

Korianderöl inhibierte das Wachstum von S.aureus komplett. Die Wachstumshemmung von Y. enterocolitica und E. coli war geringfügig weniger effektiv. Es fand eine moderate Wachstumshemmung von L. monocytogenes, Salmonella Typhimurium und P. aeruginosa statt und L. plantarum zeigte eine Resistenz gegenüber der antibiotischen Wirkung des Korianderöls.

5.1.2 Antimykotische Wirkung des Korianderöls

Atta-ur-Rahman et al. (8) stellten per Wasserdampfdestillation Korianderöl aus den Samen des Korianders her. Mittels Gaschromatographie und Massenspektrometrie wurde Linalool mit 59,6% - 71,6% als Hauptkomponente des Öls identifiziert. Mittels

Agardiffusionsmethode wurde dann das Korianderöl gegen verschiedene Pilze getestet. Die Ergebnisse sind unten aufgeführt

	Aspergillus flavus	A. niger	Candida albicans	Fusarium oxysporum	Microsporum canis	Pseudallescheria boydii	Trichopyton menatgrophytes	T. simii
Korianderöl	22,7	8,9	10,8	3,2	36,4	31,3	-	66,7

Tabelle 6: MBK von Korianderöl in %

Tantaoui-Elaraki und Beraoud (1999) extrahierten durch Wasserdampfdestillation Korianderöl. Agarplatten mit Lösungen, in denen mit den Konzentrationen 0,01%, 0,1%, 0,2%, 0,4% und 1% Korianderöl enthalten war, wurden nun mit einer Aspergillus parasiticus Bouillon beimpft. Das Wachstum des Aspergillus konnte bei einer Konzentration von 0,2 % Korianderöl gehemmt werden. Danach wurde die Aflatoxin B1, B2, G1, G2 Produktion gemessen. Diese konnte mit einer 0,1 % Korianderlösung gehemmt werden. Baratta et al (1998) zeigten mittels Agardiffusionstest, dass das Korianderöl eine hohe antimykotische Wirksamkeit gegenüber Aspergillus niger hat.

P.J. Delaquis et al (2001) fraktionierten Korianderöl (aus den Samen destilliertes ätherisches Öl) mittels Säulenchromatographie. Es gelang eine Aufteilung in zwei Fraktionen. Mittels Massenspektrometrie wurden die Bestandteile der Fraktionen sowie die des Gesamtöls eruiert. Das Gesamtöl bestand aus 5,4 % α -Pinen, 69,8 % Linalool, 5,3 % γ -Terpinen, 5,2 % Campher, 1,0 % Camphen, 1,5 % β -Mycren Insgesamt also 88,2 %. Die erste Fraktion beinhaltete 89,4 % α -Pinen und 8,5 % Camphen. Die zweite Fraktion beinhaltete 92,9 % Linalool sowie 0,2 % Camphen und 2,8 % β -Mycren. Mit der Makrodilutionsmethode wurden beide Fraktionen sowie das Gesamtöl gegen Saccharomyces cerevisiae getestet und die jeweiligen MHK ermittelt. Mit den unten aufgelisteten Ergebnissen:

	Gesamtöl	Fraktion 1	Fraktion 2
Saccharomyces cerevisiae	0,13	0,02	0,2

Tabelle 7: MHK Bestimmung in Vol %, Delaquis PJ (2002)

Damit konnte eine starke Wirkung der Fraktion 1 gegen *Saccharomyces cerevisiae* und eine gute Wirkung des Gesamtöls gegen *Saccharomyces cerevisiae* gezeigt werden. Die Fraktion 2 zeigte eine schwächere Wirkung.

M. Elagayyar et al (2001) untersuchten die antimykotische Wirkung von Korianderöl, welches per Wasserdampfdestillation aus den Samen des Korianders gewonnen wurde. Mittels Agar-Diffusions-Screeningtest wurde zunächst festgestellt, ob überhaupt eine Wirkung vorhanden ist. Mit der Makrodilutionsmethode wurden daraufhin MBKs bestimmt.

	A.niger	G. candidum	Rhodotorula
Korianderöl	87	87	87

Tabelle 7: Inhibitionszonen von Korianderöl in mm, Elgayyar M (2001)

Korianderöl inhibierte das Wachstum von *Aspergillus niger*, *Geotrichum* und *Rhodotorula* komplett.

5.2 Beeinflussung der Kanzerogenese durch Korianderöl

5.2.1 Auswirkung auf das Hepatokarzinogen Aflatoxin B1

Aflatoxin B1 (AFB1) ist ein Mycotoxin und ein potentes Hepatokarzinogen (Wogan Gn 1973). Es wird metabolisch durch mikrosomale Enzyme aktiviert und bildet AFB1-8,9-Epoxid (Garner RC 1973, Swenson DH 1974, Essigmann JM 1982). Dieses Epoxid ist sehr reaktiv und instabil und bindet mit der N-7 Guanin Untereinheit von DNA mit dem Resultat eines AFB1-DNA- Addukts (Wogan GN 1973, Essigmann JM 1982, Garner RC 1979).

Shehla Hashim et al (1994) beobachteten in vitro den Effekt von Korianderöl auf die Bildung des Aflatoxin-DNA-Addukts. Dazu wurde Kalbsthymus-DNA mit AFB1, einem Kalium-Puffer, Leber-Mikrosomen inkubiert und einer 1% -igen Korianderlösung, welche auf verschiedene Volumina verteilt wurde (10µL, 25µL und 50µL, jeweils 0,1 µL, 0,25µL und 0,5µL Korianderöl enthaltend), 1 Stunde lang bei 37°C inkubiert. Anschließend wurde die DNA mit Ethanol herausgewaschen und in Natrium-Citrat gelöst. Das Produkt wurde in zwei gleich große Hälften aufgeteilt und einer UV-Absorbionsmessung sowie einer Radioaktivitätsmessung unterzogen. Auf diese Weise konnten die AFB1-DANN-Addukte detektiert werden.

0,1 µL Koriander konnte 5% der Addukt Formation inhibieren. 0,25µL 25% und 0,5µL 82%. Eine Hemmung von 50% aller Addukte wurde somit mit 0,110 µL Korianderöl erreicht.

Insgesamt konnte eine hemmende Wirkung des Korianderöls auf die kanzerogene Wirkung des AFB1 gezeigt werden.

5.3 Wirkmechanismus des Korianderöls

Die antimikrobielle Wirksamkeit des Korianderöls lässt sich vor allem auf ihren hohen Gehalt an Terpenen bzw. Terpenderivaten zurückführen. (siehe Kapitel 4)

Die antimikrobielle Wirkpotenz von Terpenen in vitro steht in Zusammenhang mit ihrer Wasserlöslichkeit und ihren funktionellen Gruppen (Knobloch K 1988) .

Die den Effekten des Korianderöls bzw. generell ätherischer Öle und ihrer Inhaltsstoffe auf Körper- und insbesondere Bakterienzellen zugrunde liegenden Wirkmechanismen sind jedoch bisher kaum erforscht. Aufgrund des lipophilen Charakters von ätherischen Ölen wird als Wirkmechanismus vor allem die Funktionsbeeinträchtigung von Zellmembran und Endomembransystemen bzw. apolarer Domänen membrangebundener Proteine diskutiert. Die Zellmembran folgt einem dreischichtigen Aufbau aus einer Lipiddoppelschicht und einer flüssigen Phase, die über eine reiche Enzymausstattung verfügt, und somit wichtige Stoffwechsel- und Transportfunktionen übernimmt. Sie ist von lebenswichtiger Bedeutung für die Bakterienzelle. Im Gegensatz zu Mykoplasmen und Pilzen sind in der bakteriellen Zellmembran keine Sterole enthalten, die als Angriffspunkt für Polyenantimykotika dienen könnten. Die Zellmembran fungiert zum einen als Permeabilitätsbarriere, nimmt aber auch durch die in ihr enthaltenen Elektronentransportsysteme und das Enzym ATP-ase, die durch Atmungskettenphosphorylierung den Energieträger ATP synthetisieren, eine zentrale Stellung im Energiehaushalt der Zelle ein. Weitere Funktionen der Zellmembran bestehen in der Lipidbiosynthese, der DNA-Replikation, dem Zusammenbau von Kapsel- und Zellwandpolymeren sowie der Regulation des ionalen und osmotischen Milieus der Zelle. Mögliche Angriffspunkte stellen somit Elektronentransporte der Zelle, enzymatisch gesteuerte Stoffwechselvorgänge, Carrier, Rezeptoren und Ionenkanäle dar. Koagulation von Cytoplasma- und Membranbestandteilen, Veränderungen der Zellmembran und -Wand, die von Permeabilitätsstörungen über

Perforation bis hin zur Auflösung reichen, sind möglich (Reichling J 1999, Teuscher E 1990).

Aufgrund der generell stärkeren Empfindlichkeit Gram-positiver Bakterien im Gegensatz zu den Gram-negativen mit kompakterer Zellwand-Architektur, erscheint dieser Ansatz plausibel (Delaquis PJ 2001). Für Hefen wurde diese Annahme in einer Studie zur antifungalen Wirkung von Monoterpenen auf *Saccharomyces cerevisiae* getestet und bestätigt. Als Antwort auf den durch Monoterpene ausgelösten Stress wurden zahlreiche Gene des Lipid- und Fettsäure-Metabolismus, der Zellwandstruktur und -organisation wie beispielsweise der Ergosterol- oder Glykoprotein-Synthese und des zellulären Transportsystems hochreguliert. Somit kommt es zu einer Wachstumshemmung der Zielorganismen (Parveen M 2004).

Bei *E. coli* zeigte sich nach Anwendung von Teebaumöl ein gesteigerter Auswärtsstrom von K^+ -Ionen aus der Bakterienzelle und Hemmung der Glucose-abhängigen Zellatmung sowie in einer anderen Untersuchung eine Koagulation von Cytoplasmabestandteilen und extrazellulärer Bläschenbildung, während Lemongrasöl bei *S. aureus* die Bakteriolyse durch Zellwandlyse verursachte (Reichling J 1999).

Der Wirkungsmodus ätherischer Öle auf Zellen scheint sich hierbei vermutlich in Abhängigkeit von der Konzentration zu verändern. Von Teuscher E (1990), der Untersuchungen zur Wirkung von ätherischen Ölen auf Herzzellen durchführte, wird die Hypothese aufgestellt, dass ätherische Öle in hohen Konzentrationen zu einer Membranschädigung und in der Folge der Reizwirkung zu unspezifischen Effekten führen, während sie im Bereich mittlerer Konzentration zu einer Abdichtung der Membran und damit zur Unterdrückung von Membranaktivitäten führen, die denen von Lokalanästhetika ähneln. Zu einer Einlagerung in Membranen und damit verbundener spezifischer Beeinflussung bestimmter Membranfunktionen scheint es nur in niedrigster Konzentration der ätherischen Öle zu kommen (Teuscher E 1990).

6 In-vitro und in-vivo Studien am Universitätsklinikum Freiburg

Im Rahmen der weltweiten Zunahme von multiresistenten Keimen und dem wachsenden Interesse an alternativmedizinischen Substanzen, zeigten sich am

Universitätsklinikum Freiburg in den letzten Jahren Bestrebungen auf dem Gebiet der Phytotherapie intensive Forschung zu betreiben.

Verschiedene Kliniken und Institute waren bislang in einer fächerübergreifenden Kooperation daran beteiligt in einigen klinischen als auch Laborstudien die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Korianderöl zu untersuchen.

Inhalt dieses Kapitel sind der Aufbau und die Ergebnisse dieser Studien, um einen Überblick über die Forschungslage am Standort Freiburg verschaffen zu können.

6.1 Studie an der Universitätshautklinik

2003 führte Ines Maier unter der Aufsicht von PD Dr. M. Augustin an der Hautklinik der Universitätsklinik eine Studie durch, die sich mit ätherischen Ölen und deren Einsatzmöglichkeiten bei dermatologischen Krankheitsbildern beschäftigen sollte.

6.1.1 Zielsetzung

Dabei war die Frage, welche in der Volksmedizin verwendeten ätherischen Öle und nicht-ätherischen Öle in vitro eine antimikrobielle Wirksamkeit zeigen und bei welchen der Öle diese am stärksten ausgeprägt ist. Des Weiteren sollte die Hautverträglichkeit der für eine topische Anwendung bei dermatologischen Erkrankungen ätherischen Öle getestet werden.

Darüber hinaus beschäftigte sich die Studie mit der in vivo Wirksamkeit. Von Interesse war, wie die Klinik verschiedener dermatologischer Erkrankungen durch die topische Applikation dieses ätherischen Öles beeinflusst wird und bei welchen Indikationen der Einsatz dieses Öles sinnvoll erscheint.

Ausserdem war die Frage, wie hoch die Empfindlichkeit der im Verlauf der topischen Anwendung des ätherischen Öles in Salbengrundlage isolierten pathogenen Keime auf dieses ätherische Öl in vitro sei und ob sich im Verlauf der topischen Anwendung dieses ätherischen Öles in einer Salbengrundlage beim Patienten eine Reduktion pathogener Keime zeige.

6.1.2 Methodik

6.1.2.1 Screeninguntersuchung

Für die Screeninguntersuchung wurde aus den Testkeimen

S. aureus ATCC 6538

S. aureus ATCC 25923

E. faecalis ATCC 29212

E. coli ATCC 11229

P. aeruginosa ATCC 15442

C. albicans ATCC

eine Suspension hergestellt und mit dieser Suspension eine D.S.T.-Agar-Platte überflutet. Anschließend wurde mit einem sterilen Korkbohrer ein 6mm großes Loch in den Agar gestanzt und 20µl des entsprechenden Öles in diese Vertiefung pipettiert. Die beimpften Agarplatten wurden bei 36°C ± 1°C 24 Stunden inkubiert.

Anschließend wurde die Hemmhofgröße (0 bis >12 mm) in 7 Stufen bewertet.

Verwendete Öle sind unten abgebildet.

Bezeichnung	Hersteller	Ch.-Nr	Art.-Nr.	Prüfvorschrift
Avocadoöl, Avocado ol.	Bufa B.V.	98D20J0-701187	400375	DAC 97
Eukalyptusöl, Ol. Eucalypti	Caesar & Loretz GmbH	84811079	G453	Ph.Eur.Ntr.1998
Geraniumöl, Ol. Geranii verum	Caesar & Loretz GmbH	83462378	G460	CAELO G 460
Johanneskrautöl, Ol. Hyperici	Caesar & Loretz GmbH	92689249	G172	EB 6/ CAELO
Jojobaöl, Simmondsiae liquida	Maino Pharm cera	T934914	2382419	DAC
Kajeputöl, Ol. Cajeputi rectific.	Caesar & Loretz GmbH	90117299	G424	EB 6/ CAELO
Kampferöl, Ol. Camphoratum	Caesar & Loretz GmbH	G167	DAB 6	
Korianderöl,	Caesar & Loretz	95301260	G448	CAELO G448

Ol. Coriandri e semine	GmbH			
Kümmelöl, Ol. Carvi dopp. rectific.	Caesar & Loretz GmbH	84243019	G430	DAB 1997
Krauseminzöl, Ol. Menthae crispae	Caesar & Loretz GmbH	91392309	G472	DAC 1998
Latschenkieferöl, Ol. Pini pumillionis	Caesar & Loretz GmbH	90901149	G480	Ph.Helv.8
Lavendelöl, Lavandulae aeth.	Bufa B.V.	99C24F0-702269	400346	DAB 1997
Lemongrassöl, Cymbopogon citratus aeth.	Caesar & Loretz GmbH	91194099	4848307	
Melissenöl, Ol. Melissa	Caesar & Loretz GmbH	90609299	G470	CAELO G470
Nachtkerzenöl, Oenothera ol.	Bufa B.V.	98K27GN-135186	401007	DAC 1986
Niauliöl Ol. Niaouli	Caesar & Loretz GmbH	82990079	G475A	CAELO G475a
Pfefferminzöl, Menthae piperitae aeth.	Bufa B.V.	98L11FS-702091	400918	Ph.Eu.
Rizinusöl, Ricini oleum raffinatum	Bombastus- Werke GmbH	0000066746	60082103	DAB
Rosmarinöl, Rosmarini aeth.	Bufa B.V.	98J26FR-701686	400920	DAB 10
Salbeiöl (dalmatinisches), Ol. Salviae	Caesar & Loretz GmbH	85811029	G500	DAC 86, 3. Erg.91
Sandelholzöl, Ol. Santali	Caesar & Loretz GmbH	90907089	G502	DAB 6
Teebaumöl, Melaleucaae aeth.	Caesar & Loretz GmbH	85714536	4848419	
Thymianöl, Ol. Thymi rectific.	Caesar & Loretz GmbH	0903279	G516	DAC 86, 3.Erg.91
Zimtöl, Ol. Cinnamomi ceylanici	Caesar & Loretz GmbH	85805049	G440	DAC 1986

Tabelle 8: Zur Screeninguntersuchung verwendete Öle

6.1.2.2 Hautverträglichkeitsprüfung

Für die Prüfung auf Hautverträglichkeit der Öle von Thymian, Lavendel, Krauseminz und Koriander, jeweils in 6%-iger Konzentration in Ungt. leniens, wurde für jedes der vier Öle an zehn hautgesunden Probanden ein Patchtest am Unterarm in zwei Hautarealen durchgeführt.

In Finn chambers, einem handelsüblichen Pflaster, in das eine Metallplatte für die Prüfsubstanz eingearbeitet ist, wurden die Studienpräparate im Seitenvergleich gegen Ungt. leniens einzeln aufgetragen. Die Ablesung erfolgte nach 24 Std.

Der Hautzustand wurde sowohl vor als auch nach Ablauf der Testung nach den folgenden vier Kriterien beurteilt: Erythem, Papel, Vesikel, Trockenheit.

Jedes Kriterium wurde anhand eines 5-Punkte-Scores von 1 bis 5 bewertet (1 = kein, 2 = gering, 3 = mäßig, 4 = stark, 5 = sehr stark).

6.1.2.3 Klinik

Die klinische Anwendungsbeobachtung sollte, vor der Durchführung einer Phase-III-Studie zum einen grundsätzlich zu klären, ob und in welcher Weise die topische Anwendung von 6% Korianderöl in Ungt. leniens auf eine klinisch relevante Wirkung schließen läßt und ferner die Auswahl der Indikationen ermitteln, die für eine Phase-III-Studie sinnvoll erscheinen. Zu diesem Zweck wurde 6% Korianderöl in Ungt. leniens bei insgesamt neun verschiedenen dermatologischen Erkrankungen eingesetzt, deren Verlauf anhand von insgesamt 53 Patienten beobachtet und ausgewertet wurde.

Begleitend zu der klinischen Anwendungsbeobachtung wurde der Verlauf des mikrobiellen Befundes unter der Anwendung von 6% Korianderöl in Ungt. leniens dokumentiert. 6% Korianderöl in Ungt. leniens wurde, wenn zwei sich entsprechende Areale vorlagen, im Seitenvergleich gegen Ungt. leniens von den Patienten zwei- bis dreimal täglich über die Dauer der Anwendungsbeobachtung hin aufgetragen. Die Anwendungsbeobachtung dauerte von 2 bis 11 Wochen je nach Fall.

In Fällen, in denen die Applikation von Ungt. leniens aus dermatologischer Sicht nicht sinnvoll erschien, wurde als Grundlage Pasta zinci mollis verwendet.

Der Hautzustand des mit 6% Korianderöl in Ungt. leniens bzw. mit Ungt. leniens im Seitenvergleich behandelten Areals wurde an T1 und den darauf folgenden Terminen

jeweils anhand eines klinischen Scores beurteilt und dokumentiert. Zielkriterien waren hierbei:

- Erythem
- Schuppung
- Impetiginisierung
- Papel
- Infiltration
- Mazeration
- Vesikel
- Juckreiz
- Gesamteindruck

Die einzelnen Kriterien wurden anhand eines 5-Punkte-Scores von 1 bis 5 bewertet:

1 = kein (sehr gut), **2** = gering (gut), **3** = mäßig (mäßig), **4** = stark (schlecht), **5** = sehr stark (sehr schlecht)

Sowohl die subjektive Einschätzung der Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit von 6% Korianderöl in Ungt. leniens wurde von den Patienten beim letzten Termin unter Verwendung des 5–Punkte–Scores anhand folgender Fragen bewertet:

- „Wie hat es geholfen?“
- „Wie wurde es vertragen?“

6.1.2.4 In-vitro Untersuchungen

An T1 und den darauf folgenden Terminen wurde jeweils von dem mit 6% Korianderöl in Ungt. leniens behandelten Hautareal ein Abstrich angefertigt und im Klinikhygiene-Labor der Universitätsklinik Freiburg für die in-vitro Diagnostik der antimikrobiellen Wirksamkeit von Korianderöl kultiviert. Für die in vitro-Prüfung der antimikrobiellen Wirksamkeit von 6% Korianderöl wurden die Abstrichpräparate der Patienten mikrobiologisch angelegt. Mittels Makrodilution in Bouillon wurde dann eine MHK - Bestimmung durchgeführt. Anschließend erfolgte eine MBK - Bestimmung.

6.1.3 Ergebnisse

6.1.3.1 Screening

Die Screeninguntersuchung ergab gute Ergebnisse für Krauseminzöl, Lavendelöl und Thymianöl. Die Ergebnisse für Korianderöl sind unten aufgeführt.

Korianderöl (Coriandrum sativum)

	S. aureus	E. faecalis	E. coli	P. aeruginosa	C. albicans
Hammer (1999)	0,25	1,0	0,25	>2,0	0,25
Hammer (1998)	-	-	-	-	0,25
Yousef (1980)	320	-	320	80	2560
Screening	+++	+++	+	++	++++

Tabelle 9: Screeningergebnis von Korianderöl in Gegenüberstellung mit Werten aus der Literatur.

6.1.3.2 Hautverträglichkeit

Das Studienpräparat 6% Korianderöl in Ungt. leniens erwies sich, wie erwartet, im 24-Stunden-Closed-Patch-Test als durchweg hautverträglich. Es kam bei keinem der zehn Probanden zu Hautreaktionen, die sich als Erythem, Papel, Trockenheit oder Vesicula gezeigt hätten. 6% Korianderöl in Ungt. leniens rief in keinem Fall Brennen oder Juckreiz bei den Probanden hervor.

Die Studienpräparate 6% Krauseminzöl in Ungt. leniens, 6% Lavendelöl in Ungt. leniens und 6 % Thymianöl in Ungt. leniens erwiesen sich im 24-Stunden-Closed-Patch-Test ebenfalls als durchweg hautverträglich.

6.1.3.3 Klinik

Bei insgesamt 12 Patienten lag eine primär mikrobiell bedingte, bei 32 Patienten eine teilweise mikrobiell bedingte und bei 9 Patienten eine nicht-mikrobiell bedingte Hauterkrankung vor.

Diagnosen:

AD = Atopische Dermatitis

MEk = Mikrobielles Ekzem

Pru = Prurigo simplex subacuta

Imp = Impetigo

Chronisches Handekzem: Unterarten

aHE = Atopisches Handekzem

mHE = Mikrobielles Handekzem

ktKE = Kumulativ- toxisches Kontaktekzem

Pso = Psoriasis

aKE = Allergisches Kontaktekzem

Tin = Tinea

Can = Candidose

CHE = Chronisches Handekzem

AV = Akne vulgaris

Das Studienpräparat zeigte hierbei eine deutliche Überlegenheit gegenüber der Salbengrundlage ohne Wirkstoff. Eine Response von über 25% konnte bei 57,8% der Patienten auf der mit Korianderöl behandelten Seite verzeichnet werden, 40,2% mehr als auf der mit der Salbengrundlage behandelten Seite. Bei 15,6% der Patienten zeigte sich eine klinische Verbesserung um mehr als 50%, die unter alleiniger Anwendung von Ungt. leniens nicht erzielt wurde. Der deutlichste Wirkungsunterschied zwischen Korianderöl und Salbengrundlage zeigte sich wider Erwarten bei den nicht-mikrobiell bedingten Erkrankungen. Hier führte die Anwendung von 6% Korianderöl in Ungt. leniens bei 71,4% der Patienten zu einer klinischen Response von mehr als 25%, während die Salbengrundlage alleine dies bei keinem Patienten bewirken konnte. Der Unterschied zwischen Studienpräparat und Salbengrundlage betrug bei den mikrobiell bedingten Erkrankungen dagegen nur 22,7%. Der größte Anteil an Patienten mit einer weiteren klinischen Verbesserung um mehr als 50% fand sich dahingegen in der Gruppe der mikrobiell bedingten Erkrankungen (27,3 % Patienten).

Durch die Anwendung von Korianderöl kam es zu einer positiven Beeinflussung aller acht Zielkriterien, die am deutlichsten bei Mazeration (bei sehr kleiner Fallzahl), Juckreiz und Erythem und geringer auch für Infiltration und Impetiginisierung zutage trat.

Die Bewertung der Korianderölanwendung, die bei Therapieende von den Patienten vorgenommen wurde, zeigte, dass Korianderöl durchschnittlich gut vertragen wurde. Die Wirksamkeit von Korianderöl wurde von den Patienten mit Candidose, Tinea, Impetigo und Prurigo insgesamt als gut bewertet. Bei Psoriasis und chronischem Handekzem wurde die Wirksamkeit als gut bis mäßig, bei mikrobiellem Ekzem und atopischer Dermatitis als mäßig empfunden. Für die Anwendung bei Akne erwies sich Korianderöl in Ungt. leniens als ungeeignet. Dies dürfte in erster Linie auf die Salbengrundlage Ungt. leniens zurückzuführen sein, die für dieses Krankheitsbild zu fettthaltig ist.

6.1.3.4 In-vitro Untersuchungen

Bei der MHK und MBK Bestimmung zog Maier Vergleichsdaten von Hammer KA (1999) und Reichling J (1999) heran.

		Korianderöl			Teebaumöl	
Keimarten		Ergebnisse in Hammer vitro (1999) MHK MBK			Hammer (1999) MHK	Reichling (1999) MHK
Pilze	C. albicans	-	-	0,25	0,50	
	Candida spp.	0,125	0,250			
Grampos. Bakterie n	S. aureus (OXAS)	0,31	1,70	0,25	0,50	0,20
	S. aureus (OXAR)	0,25	0,25			
	E. faecalis	1,40	5,00	1,00		
	G-Strept.	0,125	0,375			
	B-Strept.	0,25	0,50			
	Leuconostoc spp.	0,25	0,50			
Gramneg . Bakterie n	E. coli	-	-	0,25	0,25	0,20
	P. mirabilis	0,25	0,25			
	Enterobacter	0,125	0,125			
	C. koseri	>8,00	>8,00			
	C. freundii	-	-			
	K. pneumoniae	0,50	0,50	0,50		
	P. aeruginosa	-	-	>2,00		
	P. stutzeri	0,23	0,31			
	S. maltophilia	0,125	0,25			
	A. baumannii	0,125	0,25	0,25		

Tabelle 10: MHK und MBK von Korianderöl und Vergleichsdaten

In vitro zeigte Korianderöl schon in Konzentrationen von 0,125% bis 0,5% überwiegend bakterizide bzw. fungizide antimikrobielle Wirksamkeit auf nahezu alle im Verlauf der Anwendungsbeobachtung isolierten Keimarten. Mit Ausnahme von *S. aureus* fanden sich die meisten Keimarten, deren Empfindlichkeit auf Korianderöl in vitro bestimmt wurde, aber nur in Einzelfällen. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse ist somit nicht möglich.

Die für die verschiedenen Keimarten ermittelten minimalen Hemmkonzentrationen von Korianderöl weichen, soweit Vergleichsdaten vorliegen, um maximal eine Titerstufe von denen bei Hammer (1999) ab. In der Gegenüberstellung der Hemmkonzentrationen von Korianderöl und Teebaumöl zeigt sich eine weitestgehende Entsprechung dieser beiden ätherischen Öle in vitro.

Im Verlauf der topischen Anwendung von 6% Korianderöl in Ungt. leniens zeigte sich gegenüber der antimikrobiellen Wirksamkeit von Korianderöl in vitro lediglich bei *S. aureus* (OXAR), B-Streptokokken, *P. mirabilis* und *K. pneumoniae* eine deutliche Reduktion der Keimzahl bei den Patienten.

Die am Einschlußtag T1 mäßige Anzahl von *S. aureus* (OXAS) blieb während der Anwendung von 6% Korianderöl in Ungt. leniens bis T3 nahezu konstant, während sich bei den übrigen Keimen sogar ein Anstieg der Keimzahl im Verlauf der Anwendungsbeobachtung verzeichnen ließ.

Ebenso zeigte sich hinsichtlich der für die physiologische Hautflora bedeutsamen Keime, deren Empfindlichkeit auf Korianderöl in vitro nicht bestimmt wurde, keine Beeinflussung der Anzahl durch eine zweiwöchige Anwendung von 6% Korianderöl.

6.2 Studie an der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde zur Plaquerreduzierenden Wirkung von Korianderöl

Jeanette Poss untersuchte unter der Anleitung von Frau Prof. Dr. N. Arweiler die antimikrobielle und plaquerreduzierende Wirkung von einer Koriander mundspüllösung in der Freiburger Universitätszahnklinik

6.2.1 Zielsetzung

Ziel dieser doppelblinden klinischen Studie war es nun, Korianderöl in Form einer Mundspüllösung, hinsichtlich seiner antibakteriellen Eigenschaften gegenüber einer spezifischen oralen Plaque zu testen. Als Kontrollgruppen dienten 0,2%iges Chlorhexidin und eine wirkstofffreie Placebolösung, sodass ein Vergleich zwischen den Prüfparametern wie dem Plaqueindex (PI) nach Silness und Loe (1964) und dem Papillenblutungsindex (PBI) nach Saxer und Mühlemann (1975) möglich war.

Zudem wurden die Zahnoberflächen der Frontzähne mit Erythrosin angefärbt und mit Hilfe eines Bild-Analyse Programms (KS 300, Firma Zeiss, Deutschland) rote Pixel auf der Bildoberfläche gemessen, um somit die prozentuale Plaquebedeckung zu bestimmen.

Untersucht wurden die supragingivale Plaqueakkumulation, die Verträglichkeit, die Akzeptanz und die Eignung dieser Lösung als Alternative zu herkömmlich eingesetzten oralen Chemotherapeutika.

6.2.2 Methodik

Zu Beginn wurde eine Hygienephase mit einer professionellen Zahnreinigung vorgenommen, um die Zahnoberflächen von weichen und harten Belägen zu befreien und um somit gleiche Studienvoraussetzungen zu schaffen. Weiterhin sollte in den folgenden zehn Tagen mit standardisierter, natriumlaurylsulfatfreier Zahnpasta (Sensodyne F, Hersteller: GlaxoSmithKline, Bühl) und standardisierter Zahnbürste (Sensodyne mittel) zweimal täglich, wie gewohnt, geputzt werden.

Nach Beendigung der Hygienephase, wurde den Probanden das randomisiert zugeteilte Prüfprodukt ausgehändigt. Die zuvor mit den verschiedenen Spüllösungen abgefüllten einheitlich braunen Glasflaschen wurden mit Etiketten versehen, die mit der Probandennummer und der auf die Spülwoche bezogenen Nummer eins bis drei codiert wurden, sodass weder die Probanden noch der Untersucher Rückschlüsse auf den Inhalt der Flaschen ziehen konnten. Erst nach Beendigung der Untersuchungen und zur Bearbeitung der Prüfergebnisse wurde diese Codierung anhand eines Randomisierungsschemas entschlüsselt.

Während der sich an die Hygienephase anschließenden Spülphase, spülten die Studienteilnehmer mit zehn Milliliter der ihnen zugewiesenen Mundspüllösung ebenfalls zweimal täglich (morgens und abends) für eine Minute, wobei sonstige

mechanische Hygienemaßnahmen, wie Zähneputzen, Interdentalraumpflege mit Zahnseide oder Interdentalbürstchen oder Kaugummi kauen, unterlassen werden mussten.

Am ersten (Tag 0), zweiten (Tag 1) und fünften Tag (Tag 4) der Spülphasen wurden die entsprechenden Prüfparameter erhoben (Plaqueindex PI nach Silness und Loe 1964; Papillenblutungsindex PBI nach Saxer und Mühlemann 1975) und in einem Probandenprüfbogen festgehalten.

Am Ende einer jeden Spülphase wurden eventuell aufgetretene unerwünschte Ereignisse erfragt und dokumentiert. Außerdem wurden geschmackliche Eigenschaften und subjektive Einschätzungen der Probanden bezüglich der Wirksamkeit in einem -Fragebogen (Quality of Life) erfasst.

Als Testlösung wurde Korianderöl (*coriandrum sativum*) 8% in Sonnenblumenöl mit den unten stehenden Inhaltsstoffen verwendet. Hersteller war die Universitätsklinikumsapotheke.

Inhaltsstoffe:

Linalool	60-75%
Borneol, p-Cymol, Campher, Geraniol, Limonen, α -Pinen	3-6%
Camphen, Cineol, Geranylacetat, β -Pinen, γ -Terpinen	1%

6.2.3 Ergebnisse

Nach Auswertung der Daten für die 8%ige Korianderöl- Mundspüllösung, ließen sich im Vergleich mit der Positivkontrolle nicht die gleichen herausragenden plaquereduzierenden Eigenschaften, wie die des 0,2%igen Chlorhexidins erkennen.

Dessen ungeachtet konnten durch Korianderöl signifikante Ergebnisse bezüglich der prozentualen Plaquebedeckung ermittelt werden. Dieser Reduktionswert lag bei 24%, welcher aber von einem Reduktionspotential von 62% für das alkoholhaltige Chlorhexamed forte® dennoch weit entfernt liegt.

Bezüglich der Plaqueindices, konnte nach Spülung mit Korianderöl weder für den am ersten noch für den am vierten Tag gemessenen Wert eine ausreichende Signifikanz erreicht werden. Die Reduktionswerte liegen bei 13% bzw. 7%. Zieht man hierbei

vergleichend die entsprechenden Ergebnisse des Chlorhexidins von 45% bzw. 75% heran, so ist die Unterlegenheit des Korianderöls eindeutig ersichtlich.

Am Ende einer jeden Spülphase wurden die Probanden anhand eines Fragebogens zum Auftreten von Nebenwirkungen wie Brennen oder Verfärbungen befragt. Gleichzeitig sollten Informationen bezüglich des Geschmacks und der allgemeiner Akzeptanz der Produkte geliefert werden. Zu keinem Zeitpunkt der Studie traten schwere, unerwünschte Ereignisse oder Nebenwirkungen auf.

Der reine Geschmack des Korianderöls wurde von der Mehrheit der Probanden als unangenehm (n=17), von einigen (n=9) als relativ bitter empfunden. Nicht selten wurde die Konsistenz als zu ölig (n=8) beurteilt, überdies löste sie bei 6 Studienteilnehmern einen regelrechten Würgereiz aus. Ein nach dem Spülen auftretendes Frischegefühl verspürten nur 2 Probanden, eine Eigenschaft, die der Chlorhexidinlösung häufig trotz Schärfe und Bitterkeit zugeschrieben wurde (n=16).

Am letzten Spültag verspürten 13 Testpersonen nach Anwendung des Korianderöls einen deutlichen Plaquebelag auf ihren Zähnen. Die gleiche Einschätzung ergab sich auch nach Einsatz der Placebolösung, wohingegen beim CHX zum Großteil (n=17) keine Plaqueauflagerung bemerkt wurde.

Eine regelmäßige Anwendung der Korianderölspüllösung, oder des Placebos, war jeweils nur für einen der Befragten vorstellbar. Daraus lässt sich ableiten, dass die Testpersonen häufig dem Gefühl von Frische und Plaquefreiheit den Vorzug geben und dafür ein Brennen, eine reversible Verfärbung der Zähne, oder eine Schärfe in Kauf nehmen würden.

6.3 Studie an der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde zur antibakteriellen Wirkung von Korianderöl

Susanne Breun legte 2007 Ergebnisse zu einer Untersuchung mit Korianderöl an der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde vor. Dabei war es Ziel der Studie die anti-mikrobielle Wirkung von Korianderöl besonders gegen in der Mundhöhle vorkommende Keime zu untersuchen. Vorerst wurden die MHK und MBK von Korianderöl gegen Aerobier anhand der Makrodilutionsmethode durchgeführt. Da in der Mundhöhle viele anaerobe Keime vorhanden sind und mit pathogenen Vorgängen in Zusammenhang gebracht werden (vor allem Parodontitis), entstand der Wunsch auch eine Auswahl an fakultativ anaeroben Keimen zu testen, was mit

dem Agardilutionstest möglich war. Des Weiteren stellt sich bei der Untersuchung von ätherischen Ölen immer die Frage, in wieweit das zu untersuchende Öl überhaupt in einem Medium während der Inkubationszeit zu halten ist, da viele ätherischen Öle stark flüchtig sind. Um die Ergebnisse der Makrodilutionsmethode bei Aerobiern zu überprüfen, wurden deshalb auch Aerobier mit dem Agardilutionstest mituntersucht.

6.3.1 Ergebnis der Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration/ minimalen bakteriziden Konzentration (MHK/MBK) anhand der Makrodilutionsmethode in Bouillon (Aerobier).

Von den insgesamt 64 getesteten aeroben Bakterien-Spezis (n = 64 getesteten Stämme, einschließlich ATCC-Stämme) war nur ein *S. oralis* resistent gegen Korianderöl. Alle anderen Stämme zeigten eine sehr gute in-vitro Sensibilität für Korianderöl. Die MBK lag zwischen 0,03 % und 0,5 % überwiegend im Bereich 0,25 %. Die genauen Werte sind in unten stehender Tabelle ersichtlich.

	N=	0.0	0,0	0,1	0,2	0,5	1	2	4	6	8	>8	mittlere Einsaat KBE/ml	mittlere MBK 99,9%
	64	3%	6%	2%	5%	%	%	%	%	%	%	%		
ATCC 6538 <i>S.aureus</i>	1				1								1,4 * 10 ⁶	0,5
ATCC 29212 <i>E.faecalis</i>	1					1							2,2 * 10 ⁵	2
ATCC 11229 <i>E.coli</i>	1				1								2,16 * 10 ⁶	0,25
ATCC 15442 <i>P.aeruginosa</i>	1												1,3 * 10 ⁶	>8
ATCC 11843 <i>S.mitis</i>	1			1									1 * 10 ⁶	0,25

ATCC 35037	1			1				$6 \cdot 10^5$	0,25
S.oralis									
S.oralis	12	1		1	8		1	$8,8 \cdot 10^5$	0,8
S.sanguis	7	1	3		3			$9,8 \cdot 10^5$	0,22
S.salvarius	3	1			2			$1,2 \cdot 10^6$	0,25
S.mitis	10	5		2	3			$1,7 \cdot 10^6$	0,24
S.milleri	1				1			$2,2 \cdot 10^4$	0,25
S.intermedius	3				1	2		$1,1 \cdot 10^6$	0,42
S.constellatus	3	3						$8,1 \cdot 10^5$	0,16
S.bovis	8				2	6		$4,2 \cdot 10^6$	0,5
S.mutans	1				1			$8,5 \cdot 10^5$	0,25
S.agalactiae	5				5			$1,6 \cdot 10^6$	0,45
Lactococcus	1	1						$5,1 \cdot 10^5$	0,25
S.Gr.G	1				1			$5,3 \cdot 10^6$	0,25
S.durans	1					1		$2,2 \cdot 10^6$	0,5
S.bovis 1	2					2		$4,2 \cdot 10^6$	0,5
S.bovis 2	1				1			$1,6 \cdot 10^6$	0,25
S. dysagalactiae	1				1			$3,6 \cdot 10^6$	0,25

Tabelle 11: Ergebnis der Makrodilutionsmethode im Bouillon (Aerobier)

6.3.2 Ergebnisse der MHK- und MBK-Bestimmung von Sprosspilzen, Aerobiern und fakultativen Anaerobiern im Agar-Dilutionstest

Verschiedene humanmedizinisch-relevante bakterielle Erreger aus dem Gram-positiven und Gram-negativen Bereich (einschließlich fakultativ anaerobe Mikroorganismen) wurden im Agar-Dilutionstest mit Korianderöl und Chlorhexidin-

Lösung (0,2%) vergleichend getestet. Die Ergebnisse belegen, dass Korianderöl eine ausgezeichnete antibakterielle Wirksamkeit gegen die meisten relevanten humanpathogenen Mikroorganismen aufweist. In keinem Falle war bei einer Konzentration von 0,25 % (V/V) noch bakterielles Wachstum nachweisbar. Die vergleichbare niedrigste, noch wirksame Konzentration bei Chlorhexidin betrug 6 µg/ml gegenüber *Neisseria* spp. und *Candida albicans*. Die hier dargestellten Daten zur Agar-Dilutionsmethode belegen eindeutig, dass Korianderöl auch in sehr niedrigen Konzentrationen, z.B. in einer Salbengrundlage von $\geq 0,25\%$ als Antibiotikum genutzt werden kann. Auffällig ist zusätzlich die gute antimykotische Wirksamkeit gegenüber Sprosspilzen, so dass auch der Einsatz als Antimykotikum in Frage kommen könnte.

6.4 Studie am IUK

Sonja Bartelke untersuchte unter der Aufsicht von Prof. Dr. U. Frank in den Laboratorien des IUK Freiburg die MHKs und MBKs von Korianderölfractionen, die durch die Firma HWI Analytik hergestellt und von Prof. Kümmerer am IUK analysiert worden waren, (siehe Kapitel 3) bei verschiedene Bakterienstämmen.

6.4.1 Zielsetzung

Die Studienziele waren dabei eine in-vitro Studie zur antimikrobielle Wirkung der Fraktionen auf die wichtigsten Erreger von Hautinfektionen und eine Evaluation der mikrobiologischen Ergebnisse zur Identifikation der antimikrobiell wirksamen Inhaltsstoffe des Korianderöls.

6.4.2 Methodik

Testöl war das Korianderöl des Herstellers: Frey & Lau, Ch.-B. 338418 (29.08.05). bzw. dessen Fraktionen, die zuvor durch Säulenchromatographie durch die Firma HWI Analytik hergestellt worden waren

Fraktion (2) LC 244 RS

Fraktion (3) LC 245 RS

Fraktion (4) LC 246 RS

Fraktion (5) LC 247 RS

Korianderöl BP 98, SO100235

Korianderöl CO₂ Extract. Hersteller: Flavex, typ 002.001, batch 220012 (17.01.02)

Kontrollstämme für eine Screeninguntersuchung waren:

- S. aureus (MSSA) ATCC 6538
- S. aureus (MSSA) ATCC 25923
- S. aureus (MRSA) ATCC 43300
- S. oralis ATCC 35037
- S. mitis ATCC 11843
- S. pneumoniae ATCC 49619
- E. faecalis ATCC 29212
- P. aeruginosa ATCC 15442
- C. albicans ATCC 10231
- Corynebakterium 103

Anhand der Fraktionen und Anhand der Teststämme wurde eine Agardiffusions-Screeninguntersuchung durchgeführt, um die antimikrobiellen Wirksamkeiten der einzelnen Fraktionen untereinander vergleichen zu können.

Anschließend wurde mit den beiden wirksamsten Fraktionen des Korianderöls vom Hersteller: Frey & Lau, Ch.-B. 338418 (15.12.2005)

Fraktion (4) LC 287 RS

Fraktion (5) LC 288 RS

Benutzt um mittels Makrodilution die MHK und MBK für unten aufgeführte Kontrollstämme zu ermitteln.

Kontrollstämme:

- S. aureus (MSSA) ATCC 6538
- S. aureus (MRSA) ATCC 43300
- E. faecalis ATCC 29212
- E. coli DGMH 11229
- P. aeruginosa ATCC 15442

S. mitis ATCC 11843

C. albicans ATCC 10231

Getestet wurden pro Spezies jeweils 10 klinische Isolate aus der Blutkultur. Es wurden die verschiedenen humanpathogenen Keime gewählt, die häufig mit Haut- und Schleimhaut-Infektionen assoziiert sind. Die Isolate wurden aus der Stammsammlung des bakteriologischen Labors der Universitätsklinik Freiburg bezogen. Unter Berücksichtigung der wechselnden Resistenzlage wurden nur die neuesten gelisteten Keime verwendet. Diese stammten aus den vergangenen 3 Jahren, d.h. ab dem Jahr 2003. Im folgenden sind die Spezies aufgeführt.

S. aureus (MSSA)

S. aureus (MRSA)

Vergrünende Streptokokken

Streptokokken Lancefield-Gruppe A

E. faecalis

E. faecium

VRE

E. coli

K. pneumonia

P. aeruginosa

C. albicans

6.4.3 Ergebnisse

6.4.3.1 Screeninguntersuchung

Bewiesen wurde eine antimikrobielle Wirksamkeit der ätherischen Öle von Koriander und einem Teil seiner Fraktionen gegen ausgewählte Referenzstämme von Staphylococcus aureus, Oralstreptokokken, Pneumokokken, Corynebakterien und Candida albicans. Bei der Prüfung von Pseudomonas aeruginosa und Enterococcus faecalis war kein eindeutiger Hemmhof abzugrenzen, einzelne Bakterienkolonien wuchsen bis an die ölgetränkten Testplättchen.

Die Werte zeigten, dass die Fraktionen 4 und 5 des Korianderöls der Firma Frey & Lau, Ch.-B. 338418 (29.08.05) die beste antimikrobielle Wirksamkeit aufwiesen.

Diese relative Einschätzung der Größenordnung diene als Bewertungsgrundlage für die weitere Versuchsplanung. Für die quantitative MHK/MBK-Bestimmung wurden also nur diese beiden Fraktionen sowie das Gesamtöl verwendet.

Substanz	Retentionszeit	Fraktion 4	Fraktion 5
p-Cymen	12,177	X	X
Limonen	15,969	X	X
Linalool	17,72	X	X
Geraniol	22,013	X	X
Geraniolacetat	25,695	X	X

6.4.3.2 MHK und MBK Bestimmung

Die unten stehende Tabelle zeigt eine Zusammenstellung der Ergebnisse der MHK Testung 10 verschiedener Keimspezies. Alle Bakterien reagieren sehr sensibel auf das Korianderöl sowie auf seine Fraktionen, das Bakterienwachstum wird effektiv gehemmt. Mit 1,18 %V/V liegt der höchste ermittelte mittlere MHK-Wert noch weit unter der empfohlenen Anwendungsdosis von 6 %V/V. Vergleicht man die Wirksamkeit der verschiedenen Fraktionen, so scheint insgesamt die antimikrobielle Potenz der Fraktion 5 den anderen Ölen immer leicht überlegen.

Geometrisches Mittel MHK			
Spezies (n=10)	Gesamtöl	Fraktion 4	Fraktion 5
MSSA	0,25	0,28	0,22
MRSA	0,25	0,24	0,15
vergr. Streptokokken	0,08	0,08	0,08
A-Streptokokken	0,04	0,05	0,03
E. faecalis	0,5	1,18	0,46
E. faecium	0,27	0,45	0,22
VRE	0,25	0,5	0,23
E. coli	0,26	0,32	0,22
K. pneumoniae	0,28	0,36	0,24
C. albicans	0,25	0,27	0,14

Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammenstellung der geometrischen Mittelwerte der MBK aller 11 Teststämme. In höheren Konzentrationsbereichen wirken Korianderöl und seine Fraktionen letal auf die getesteten Mikroorganismen. Nur wenige Stämme der Enterokokken und Pseudomonaden zeigten selbst unter diesen Bedingungen noch vitale Kolonien.

Im Vergleich zur MHK liegt die MBK bei den meisten Bakterien höher, d.h. eine stärkere bakteriostatische als bakterizide Wirkung wird erwartet. Allein auf *C. albicans*, *E. coli*, *K. pneumoniae* und Streptokokken scheint das Öl eine direkt bakterizide Wirkung zu entfalten.

Vergleicht man die Fraktionen untereinander, so ergeben sich hier deutlichere Unterschiede, Fraktion 5 erscheint als klar potenteste Fraktion.

Geometrisches Mittel MBK			
Spezies (n=10)	Gesamtöl	Fraktion 4	Fraktion 5
MSSA	1,04	1,95	0,5
MRSA	0,75	1,18	0,68
vergr. Streptokokken	0,08	0,08	0,1
A-Streptokokken	0,13	0,13	0,13
<i>E. faecalis</i>	3,21	2	1,35
<i>E. faecium</i>	11,65	3,7	3,45
VRE	8,4	16	6,6
<i>E. coli</i>	0,26	0,32	0,23
<i>K. pneumoniae</i>	0,72	0,45	0,27
<i>P. aeruginosa</i>	3,33	11,54	1,41
<i>C. albicans</i>	0,25	0,27	0,25

7 Toxizität von Korianderöl

Die vorliegende Literaturrecherche zur Toxizität von Korianderöl und dessen Hauptkomponente Linalool wurde freundlicherweise von HWI ANALYTIK GmbH, Hauptstraße 28, 76764 Rheinzabern durchgeführt und uns zur Verfügung gestellt. Alle Informationen sind dem Bericht „Literaturrecherche zur Toxizität und zum Wirkungsmechanismus von Korianderöl“ vom Oktober 2005 zu entnehmen.

7.1 Einleitung

Korianderöl stellt das Wasserdampfdestillat aus getrockneten reifen Früchten von *Coriandrum sativum* L. dar. Die Qualität des Korianderöls wird in zahlreichen Arzneibuchmonographien beschrieben. Mittlerweile findet man auch eine Qualitätsmonographie im aktuellen Europäischen Arzneibuch (Europäische Pharmakopoe).

Die beauftragte Literaturrecherche umfasste zunächst nur die Literaturdaten zum Korianderöl. Nachdem zum Öl nur wenige toxikologisch relevante Daten gefunden wurden, erfolgte eine weitergehende Recherche unter Einbeziehung von Korianderfrüchten, die im Lebensmittelbereich vielseitige Verwendung als Gewürz finden sowie von Linalool, der Hauptkomponente des Korianderöls.

7.2 Toxikologische Daten zu Korianderöl

7.2.1 Akute Toxizität

Oral: LD50: 4130 mg/kg (Ratte) (SDB)

Dermal: LD50: > 5000 mg/kg (Kaninchen) (SDB)

Intraperitoneal: LD1: 1,114 ml/kg(Maus) (Özberg et al 2004)

LD10: 1,530 ml/kg

LD50: 2,257 ml/kg

LD90: 3,331 ml/kg

LD99: 4,574 ml/kg

Subchronische Toxizität

Ein Korianderöl mit 72,9 % Linalool (3.9% alpha-Pinene,0.6% Camphen, 0.9 % Myrcen, 4.0% p-Cymen, 2.7% Limonen, 3.6 % gamma-Terpinen, 4.6 % Kampher, 0.8 % alpha-Terpineol, 1.2 % Geranylacetat) wurde 28 Tage lang jungen Ratten verabreicht (160, 400 und 1000 mg/kg/d, 1 %ig in Methylcellulose). Es gab keine signifikanten Unterschiede bei der Futteraufnahme und Körpergewichtsentwicklung, klinischer Hämatologie und geringen Veränderungen bei den chemischen Parametern (erhöhte Calcium – und erniedrigte Glucosewerte). Pathologische Veränderungen an Leber, Niere und Magen wurden gefunden, jedoch nicht als schwerwiegend eingestuft.

NOAEL: 160 mg/kg KG (IUCLID-Report zu Linalool).

7.2.2 Primäre Reizwirkung

Haut: nicht reizend (SDB)

Unverdünntes Öl wirkte reizend auf intakter und verletzter Kaninchenhaut. Die Applikation einer 6%igen Paraffinzubereitung an 25 Freiwilligen im 48 h closed-patch-Test verursachte keine Reizungen (Brand N 2004).

Auge: nicht reizend (SDB)

7.2.3 Sensibilisierung

Keine sensibilisierende Wirkung bekannt (SDB).

Eine 6 %ige Paraffinzubereitung verursachte an 25 Freiwilligen im Maximizationstest keine Sensibilisierungsreaktionen (Brand N 2004).

Linaloolreiche ätherische Öle wie Korianderöl sollten mit 0,1 % BHT oder alpha-Tocopherol stabilisiert werden, um den Gehalt an Peroxiden möglichst niedrig zu halten (max. 20 mmol/l an Peroxiden sollte die Obergrenze sein). Reines Linalool ist nicht sensibilisierend, wohl aber seine Peroxide (IFRA Guidelines, Burfield T 2004).

Neben der Hauptkomponente Linalool enthält Korianderöl auch in kleinen Mengen das Terpen Limonen. Beide Terpene sind selbst nicht als allergen einzustufen, können aber bei Luftkontakt leicht zu Produkten autoxidieren, die Allergien auslösen können. So wurden bei Patienten, die auf Parfüm hypersensitiv reagieren, durch 20 %iges Linalool keine Reaktionen ausgelöst, während 0,5 % Linalool Hydroperoxid bei 2 von 21 Patienten eine Reaktion auslösten (Matura et al 2005).

Wie aus toxikologischen Recherchen und Bewertungen zu ätherischen Nadelölen bekannt ist, bildet auch α -Pinen, eine weitere Komponente des Korianderöls, toxikologisch relevante Peroxide durch Autoxidation.

Nach der Kosmetik-Verordnung ist Linalool als Allergen eingestuft und muss deshalb ab einer Konzentration von 0,001 % (leave-on) bzw. 0,01 % (rinse-off) in Kosmetika in der Liste der Bestandteile deklariert werden. Deshalb ist auch Korianderöl aufgrund des hohen Gehaltes an Linalool als potentiell allergisierendes Öl anzusehen und in Kosmetika zu deklarieren (bzw. die relevanten Stoffe der Liste der

26 allergenen Parfüminhaltsstoffe aus der Anlage 2, Teil A Nr. 67 bis 92 der Kosmetikverordnung, die in Korianderöl enthalten sind).

In einer Studie mit Lebensmittelallergikern (n = 1139) in verschiedenen Ländern berichteten nur 1,7 % der befragten Personen über hypersensitive Symptome durch Koriander (Gewürz).

Meist wurden nur leichte Symptome beobachtet (Eriksson NE et al, 2004).

Vereinzelte Berichte über allergische Symptome (Asthma) bei Arbeitern, die mit Korianderpulver in Kontakt kamen, sind in der Literatur zu finden (Suhonen R et al 1979, van Torenbergen AW et al, 1985). Auch bei einigen Patienten mit Lebensmittelallergien oder Kontaktallergien (Kontaktdermatitis) wurden bei Prick-Tests positive Reaktionen mit Koriander (Gewürz) ausgelöst. Bei Patienten mit Lebensmittelallergien sind aber nur 2 % auf Gewürze allergisch (Moneret-Vautrin DA et al 2002, Futurell JM et al 1993).

7.2.4 Fertilität

Weiblichen Ratten wurden 250, 500 oder 1000 mg Korianderöl /kg KG pro Tag verabreicht. Keine negativen Effekte hinsichtlich Paarung, Fertilität (Anzahl der schwangeren Ratten), Länge der Schwangerschaft oder Geburt wurden in den beiden niedriger dosierten Gruppen beobachtet. In der 1000 mg/kg/d Gruppe wurde verminderte Futteraufnahme und Abnahme des Körpergewichtes der Mutter beobachtet sowie eine verkürzte Dauer der Schwangerschaft. Eine größere Anzahl an Jungen starb innerhalb der ersten 4 Tage.

NOAEL parental: 500 mg/kg KG

NOAEL F1 Nachkommen: 500 mg/kg KG (IUCLID-Report zu Linalool).

7.2.5 Teratogenität

250, 500 und 1000 mg Korianderöl in Maisöl /kg KG pro Tag wurde weiblichen Ratten verabreicht.

Bei den Nachkommen wurden keine anatomischen Deformationen oder Besonderheiten gefunden. Negative Effekte wurden nur bei der hochdosierten Gruppe festgestellt (z. B. tote Föten im Uterus, erhöhte Sterblichkeit in den ersten Tagen nach der Geburt). Es wurden keine spezifischen reprotoxischen, sondern allgemeine toxische Effekte festgestellt. Bei den Muttertieren wurde vor allem in den

höheren Dosierungen einige Effekte beobachtet (z. B. erhöhter Speichelfluss, vermindertes Körpergewicht vor, verstärkte Zunahme während der Schwangerschaft).

NOAEL Fötotoxizität: 500 mg/kg KG (IUCRID-Report zu Linalool).

7.2.6 Mutagenität

Die *in vitro* Prüfung im Ames-Test an *Salmonella typhimurium* Stämmen war aufgrund der antibakteriellen Wirkung des Korianderöls nicht auswertbar. An Chinesischen Hamsterfibroblasten zeigten sich bis zur cytotoxischen Konzentration von 0,125 mg/mL keine Chromosomenaberrationen (Brand N 2001).

7.3 Toxikologische Daten zu Linalool, der Hauptkomponente von Korianderöl

Entsprechend der aktuellen Monographie Korianderöl des Europäischen Arzneibuchs (Ph. Eur. 5, 2005) besitzt Korianderöl folgende Zusammensetzung:

α -Pinen 3,0-7,0 %, Limonen 1,5-5,0 %, α -Terpinen 1,5-8,0 %, p-Cymen 0,5-4,0 %, Campher 3,0-6,0 %, Linalool 65,0-78,0 %, α -Terpineol 0,1-1,5 %, Geranylacetat 0,5-4,0 %, Geraniol 0,5-3,0 %

Nachfolgend werden toxikologische Daten zu Linalool, der Hauptkomponente in Korianderöl, dargestellt. Keine der weiteren Komponenten besitzt mehr als 8% Anteil im Öl, meist deutlich weniger.

7.3.1 Akute Toxizität von Linalool

LD50: 2,2 – 3,9 g/kg KG (Maus, oral)

LD50: 2,79 g/kg KG (Ratte, oral)

LD50: 5,61 g/kg (Kaninchen, dermal) (Letizia CS et al, 2003)

ADI-Wert: 0-0,5 mg/kg KG (Golob P et al, 1999)

7.3.2 Hautreizung

Bei der Testung von 32 %igem Linalool in Aceton in einem 48-stündigen Patch Test an 50 Freiwilligen traten nur leichte Irritationen auf. In einem 48-stündigen geschlossenen Patch Test mit 20 %igem Linalool in Petrolatum an 28 Freiwilligen traten keine Irritationen auf. Bei 84 Patienten mit Dermatosen (nicht näher erläutert) wurden im 24 – 48-stündigen geschlossenen Patch Test mit 0,4 %igem Linalool in Ethanol oder in einer Creme keine Reaktionen beobachtet (Letizia CS et al, 2003).

7.3.3 Schleimhautreizung

5% Linalool in Diethylphthalat verursachte sehr leichte Bindehautreizungen in 3 Kaninchen, die nach spätestens 2 Stunden verschwunden waren. In einer anderen Studie verursachte 3% Linalool in Erdnussöl keine Reizungen, 10% sehr leichte Bindehaut-reizungen und 30% leichte Bindehautreizungen, die nach spätestens 4 Tagen verschwunden waren (Letizia CS et al, 2003).

7.3.4 Hautsensibilisierung

In verschiedenen Maximierungstests verursachten Rezepturen mit 8% und 20% Linalool bei gesunden Freiwilligen keine Sensibilisierungsreaktionen. Bei Patienten mit Kontaktdermatitis (n = 1200) verursachten 5% Linalool in Petrolatum keine Reaktionen. In einer anderen Studie mit 1825 Patienten wurden mit 20%igem Linalool bei 3 Patienten Reaktionen beobachtet. Bei Patienten mit Parfüm-Allergien wurden nur vereinzelte Reaktionen auf Linalool beobachtet (Letizia et al, 2003).

Linaloolhaltige Kosmetika werden von dem kritischen Verbrauchermagazin ÖKO-TEST nicht mehr abgewertet, auch wenn der Gehalt an Linalool laut Kosmetik-Verordnung zu kennzeichnen ist (Scheideker K, 2004).

7.3.5 Photosensibilisierung

Linalool absorbiert im Wellenlängenbereich von 290-400 nm kein Licht. Deshalb ist eine Photosensibilisierung durch Linalool nicht zu erwarten (Letizia CS et al, 2003).

7.3.6 Mutagenität

In verschiedenen Studien konnte im Ames-Test mit *Salmonella typhimurium* Stämmen keine Mutagenität nachgewiesen werden. In einem Test mit *Bacillus subtilis* Stämmen wurden positive Effekte nachgewiesen, die aber nicht eindeutig nachvollzogen werden konnten.

Auch in Studien mit Säugetieren (Mäusen, Ratten, Hamstern) wurden keine Effekte festgestellt (Letizia CS et al, 2003).

8 Synopsis und Ausblick

8.1 Wirksamkeit

Koriander zählt weltweit zu den beliebten Küchengewürzen. Hierbei werden sowohl die Blätter als auch die Samen des Korianders benutzt. Dabei zählt nicht nur der Geschmack, auch seine konservierenden Eigenschaften werden geschätzt. Wie in Kapitel 2 und Kapitel 5 ausführlich besprochen, haben viele Studien eine antimikrobielle Wirksamkeit von Koriander und Korianderöl gegen Pilze und Nahrungsmittel-pathogenen Keimen, die Fäulnisprozesse triggern und Lebensmittelintoxikationen verursachen, bewiesen.

Ebenfalls in Kapitel 5 wird beschrieben, wie verschiedene Arbeitsgruppen eine gute **antimikrobielle Wirksamkeit** von Korianderöl gegen *S. aureus*, MRSA, *E. coli*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa* und *C. albicans* beweisen konnten. *Corynebacterium diptheriae*, *Streptokokkus haemolyticus*, *Bacillus subtilis* und *Proteus vulgaris* *Aspergillus parasiticus* *Apergillus niger*

Ines Maier (2003) zeigte darüber hinaus die Wirksamkeit des Korianderöls gegen *Candida*, *E. faecalis*, G-Streptokokken, B-streptokokken, *P. mirabilis*, *Enterobacter*, *C.koseri*, *C.freundii*, *P.stutzeri*, *S.maltophilia*, *A. baumannii*

In vitro konnte ebenfalls eine hemmende Wirkung des Korianderöls auf die kanzerogene Wirkung Aflatoxin B1, welches ein Mycotoxin und ein potentes Hepatokanzerogen ist, gezeigt werden.

Am IUK gelang das von der Firma HWI Analytik fraktionierte Korianderöl zu analysieren und die Bestandteile der Fraktionen zu identifizieren. Sonja Bartelke

(2007) führte mit den Fraktionen eine Screening- Untersuchung durch und fand dabei eine besondere Wirksamkeit von Fraktion 4 und 5 heraus. Bestandteile dieser beiden Fraktionen sind **Linalool, Limonen, Geraniol, α - Terpineol und p-Cymen**. Die mit diesen beiden Fraktionen und dem Gesamtöl durchgeführten MHK- Bestimmungen ergaben eine gute bis sehr gute **antimikrobielle Wirksamkeit** des Gesamtöls und der beiden Fraktionen gegen MSSA, MRSA, Vergr. Streptokokken, A-Streptokokken, E. faecalis, E. faecium, VRE, E.coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa und C. albicans.

Den Terpenen Linalool, Limonen und Geraniol wurde eine ausführliche Literaturrecherche gewidmet. Ergebnisse in Kapitel 4.

Studien konnten dabei eine antibakterielle und fungizide Eigenschaft des **Linalools** zeigen. Es hat ebenfalls eine Antimalaria-Wirkung. Ausserdem spielt es eine Rolle in der Parasiten- und Insektenbekämpfung.

Wie einige in Kapitel 4 ausführlich besprochene Studien zeigen konnten, hat Linalool darüber hinaus antiinflammatorische, antinozizeptive, spasmolytische, antikonvulsive und sedative Wirkungen.

Geraniol inhibiert das Wachstum humanen Kolonkarzinomzellen durch eine Störung des Membranpotentials und eine daraus folgende Störung verschiedener Signaltransduktionswege. Geraniol hat ebenfalls eine Antitumor-Aktivität gegen Pankreastumorzellen, Leukämien, Hepatokarzinomzellen, Melanomzellen, und Mammakarzinomzellen.

Ausserdem belegten einige Studien eine Wirksamkeit von Geraniol gegen verschiedene nahrungspathogene Keime sowie antimikrobielle Wirkung gegen Anisakis simplex Larven, Aspergillus flavus und Staphylococcus aureus.

Limonen wirkt fungistatisch auf Candida tropicalis, es wirkt antibiotisch gegen Staphylokokkus aureus, Enterokokkus faecium, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa und Mycobacterium smegmatis.

Ausserdem wirkt es in vitro gegen Melanome, Mamma-CA, Magentumoren, Lungentumoren, Lebertumoren.

Desweiteren hat Limonen eine immunmodulatorische Wirkung.

8.2 Klinische Studien

Die Untersuchungen am IUK der Universitätsklinik Freiburg führten zu einer Patentanmeldung mit dem Titel „Korianderöl und dieses enthaltende Zubereitungen

mit antimikrobieller und antiphlogistischer Wirkung und deren Verwendung“, sowie der Patentnr: 04002239.4-2107/1 598073.

8.2.1 Hautklinik

Ines Maier (2003) zeigte in ihrer Studie darüber hinaus eine klinische Wirksamkeit von Korianderöl in der Dermatologie.

Im Verlauf der Anwendung von 6% Korianderöl zeigte sich eine unterschiedlich stark ausgeprägte positive Beeinflussung von acht Zielkriterien. Die stärkste Beeinflussung erzielte Korianderöl auf die Zielkriterien Juckreiz, Erythem und Mazeration sowie etwas geringer auf das Ausmaß der Impetiginisierung, Infiltration und Schuppung. Das Vorhandensein von Vesikeln und Papeln wurde in geringerem Ausmaß reduziert. Somit ist eine antipruriginöse Wirkung von Korianderöl denkbar. Die Reduktion von Juckreiz im Verlauf der Anwendung von Korianderöl in Ungt. leniens ist aber auch durch die intensivierete Pflege trockener und damit per se juckender Haut durch die Salbengrundlage mitbedingt. Desweiteren ist die Reduktion von Juckreiz generell auch im Zusammenhang mit der Abheilung entzündlich veränderter Haut als solche zu sehen. Dies weist wiederum auf eine antiphlogistische Wirkung von Korianderöl hin. Die klinische Wirksamkeit bei **Candidose, Tinea , Impetigo**, wurde von den Patienten als gut, die Verträglichkeit als sehr gut bis gut empfunden. Da Korianderöl in vitro bereits in niedriger Konzentration das Wachstum von grampositiven Kokken zu hemmen vermag, kann eine Anwendung von Korianderöl bei leichten Formen von Impetigo oder als Lokalthapeutikum in Ergänzung zu einer systemischen Antibiose in Erwägung gezogen werden.

Die Wirksamkeit von Korianderöl wurde von den zwölf Patienten mit **atopischer Dermatitis** sehr unterschiedlich von je drei Patienten als gut, mäßig bzw. schlecht bewertet, drei Patienten beteiligten sich nicht an der Abschlußbefragung. Im Mittel ergibt sich daraus eine mäßige Wirksamkeit von Korianderöl. Berücksichtigt werden sollte hierbei jedoch, daß die Salbengrundlage Ungt. leniens sowohl bei den chronischen als auch den akuten Hautveränderungen verwendet wurde, wobei sich die Anwendung von Ungt. leniens bei akut entzündlichen Veränderungen eher zum Nachteil gestaltet und zu der z. T. schlechten Verträglichkeit und damit auch Wirksamkeit beigetragen haben könnte. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis findet sich in 85,7% eine Kolonisation der Haut mit *S. aureus* gegenüber 25% bei Hautgesunden, wobei die Kolonisation mit *S. aureus* mit dem Schweregrad der

Erkrankung in Zusammenhang gebracht wird (Higaki S 1999). In vitro erwies sich *S. aureus* empfindlich auf Korianderöl. Da zusätzlich von einer antiphlogistischen Wirkkomponente ausgegangen werden kann, ist Korianderöl für die Anwendung bei leichten Formen der atopischen Dermatitis bedingt geeignet. Da die atopische Dermatitis aber mit einer deutlich erhöhten Empfindlichkeit und Allergiebereitschaft der Haut einhergeht, sollte Korianderöl bei diesem Krankheitsbild dennoch nur unter Vorbehalt zum Einsatz kommen. Die Atopische Dermatitis ist eine sich oft schon im Kleinkindesalter manifestierende, schubförmig verlaufende, chronisch entzündliche Hauterkrankung. Die Patienten präsentieren sich mit stark juckenden, gesichts- und beugeseitig betonten Ekzemen (Thestrup-Petersen K 2000). Betroffen ist eine steigende Zahl von Kindern und Jugendlichen. Amerikanische Studien gehen von einer Prävalenz von 17% bei amerikanischen Schulkindern aus.

Auslösende Faktoren können verschiedenste Antigene wie beispielsweise Hausstaubmilben oder Tierhaare sein (Boguniewicz M 2006). Zur pathophysiologischen Genese der Erkrankung zählt neben einem erhöhten IgE-Serumspiegel, erhöhten Zahlen aktivierter Entzündungszellen (T-Lymphozyten, Eosinophile, Mastzellen und dendritische Zellen) und neurovegetativen Störungen eine gestörte Lipidzusammensetzung und -sekretion, die zu trockener Haut und einem gestörten Säureschutzmantel führt (Thestrup-Petersen K 1998, Gong JQ 2006). Bei der Atopischen Dermatitis sowie bei anderen entzündlichen Erkrankungen der Haut wie Psoriasis und Kontaktekzemen, ist die physiologische Hautflora gestört und erleichtert eine Kolonisation mit *S. aureus* (Gong JQ 2006). Eine in Japan durchgeführte Studie (Higaki S 1999) veranschaulicht diese Störung in eindrucksvoller Weise. Während nur bei 25% der hautgesunden Menschen eine Kolonisation mit *S. aureus* nachweisbar ist, liegt der Anteil bei Patienten mit Neurodermitis mit 85,7% signifikant höher. In der Literatur finden sich weiterhin Hinweise für eine 100% Besiedelung akut entzündlicher Läsionen dieser Patienten (Abeck 1998).

31% der Betroffenen tragen toxinbildende Stämme (Breuer K 2002). Diese Toxine binden an die Hautoberfläche und triggern durch ihre Interaktion mit T-Zellen und anderen residenten Entzündungszellen die Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine, welche den akuten Entzündungsprozess weiter unterhalten (Boguniewicz M 2006).

In 77% der Betroffenen findet sich *S. aureus* zusätzlich zum entzündlich veränderten Hautareal auch in der Schleimhaut der Nase. Dies gibt Anlass zu der Vermutung, dass es zu wiederholten endogenen Infektionen durch Autotransmission aus dem Bakterienreservoir der Nasenschleimhaut kommt (Breuer K 2006).

Diese unphysiologische Kolonisation entzündlicher Hautareale birgt auch ein hohes Risiko von Superinfektionen, da die Keime bei quälendem Pruritus durch kratzbedingte Exkoration und Epithelschädigungen in tiefere Hautschichten eindringen und dort zu Infektionen führen können. Impetiginisierte Ekzeme zeichnen sich durch ihr plötzliches Entstehen und die typische Morphologie scharf begrenzter, feuchter, mit goldgelben Krusten bedeckter Areale im unscharfen atopischen Ekzem aus (Thestrup-Petersen K 2000).

Die Therapieansätze bei atopischer Dermatitis sind vielfältig. Ziel ist akut immer die Kupierung des Schubs mit Symptomreduktion und Reparatur der gestörten Hautintegrität. Langfristig stehen eine Verlängerung des symptomfreien Intervalls und die Vermeidung von neuen Infektionen im Vordergrund.

Die Grundvoraussetzung für eine gute Behandlung sind effektive Präventiv- und Allgemeinmaßnahmen wie Stressreduktion und Allergenmeidung. Der wohl wichtigste Grundpfeiler ist die regelmäßige Basispflege mit feuchtigkeitbindenden und rückfettenden Salben. Als Wirkstoffpflege bezeichnet man solche Therapeutika, die neben der Salbengrundlage antiphlogistische, antipruriginöse und antimikrobielle Substanzen enthalten. Zur akuten Behandlung im Schub finden Immunmodulatoren wie Antihistaminika, Cortison und Calcineurin-Inhibitoren Anwendung. Interessant ist hier, dass die Behandlung mit topischen Steroiden auch einen positiven Einfluss auf die unphysiologische Besiedelung mit *S. aureus* hat. Parallel zur Besserung des klinischen Bildes der Patienten kommt es auch zu einer Reduktion der Bakteriendichte. Am effektivsten ist hier eine Kombinationstherapie mit Kortikosteroiden und Antibiotika für den topischen Gebrauch (Nilsson EJ 1992). Bei schweren und hartnäckig therapieresistenten Formen können auch kurze Zyklen immunsuppressiver Therapie mit Cyclosporin A oder Azathioprin durchgeführt werden (Boguniewicz M 2006).

Neben der kurzen Hochdosistherapie mit topischen und systemischen Antibiotika zur Behandlung invasiver Infektionen, dient die dauerhafte antimikrobielle Therapie mit desinfizierenden Waschlotionen und Salben der Reduktion einer unphysiologischen Kolonisation mit *S. aureus*.

Da viele Patienten jedoch die Therapie mit schärferen Antiseptika wie beispielsweise Chlorhexidin schlecht vertragen und tolerieren (Boguniewicz M 2006), ist eine Korianderöl-haltige Lotion eine attraktive Alternative. Diese könnte bei regelmässiger Anwendung in zweierlei Weise zur Behandlung der atopischen Dermatitis beitragen. Einerseits wirkt Koriander antiphlogistisch und hemmt somit die Entzündungsreaktion (Peana AT 2002). Ausserdem kann durch die antimikrobielle Wirkung eine Normalisierung der Hautflora erreicht, der negative Triggerfaktor der Bakterientoxine unterbrochen und das Risiko invasiver Superinfektionen mit *S. aureus* gesenkt werden.

Die Wirksamkeit von Korianderöl wurde von den Patienten mit **mikrobiellem Ekzem** als mäßig-gut bis mäßig wirksam bei guter Hautverträglichkeit bewertet. Die weitere Anwendung von Korianderöl bei diesem Krankheitsbild ist somit denkbar.

Von der heterogenen Gruppe der Patienten mit **chronischem Handekzem** wurde die Wirksamkeit von Korianderöl im Mittel als mäßig-gut bewertet, wobei die Anwendung bei vier Patienten sehr gut wirksam war und es in den Fällen schlechter Wirksamkeit z. T. auch zu einer deutlichen Verschlechterung auf der Seite der Salbengrundlage kam. Um die Ausbildung eines durch Korianderöl bedingten kumulativ-toxischen Kontaktekzems zu vermeiden, sollte Korianderöl nur kurzzeitig in einer niedrigeren Konzentration zur Anwendung kommen.

Von den Patienten mit **Akne** wurde die Korianderölanwendung als schlecht bewertet. Eine Studie von Bassett (1990) zur Wirksamkeit von 5% Teebaumöl-Gel bei Akne ermutigt aber zu der Überprüfung der Wirksamkeit einer Korianderöl-Gelpräparation bei Akne. Bassett (1990) zeigte in einer einfach blinden, randomisierten Studie an 124 Patienten, dass es sowohl unter Anwendung von 5% Teebaumöl-Gel als auch 5% Benzylperoxid-Lösung zu einer signifikanten Besserung der Akneeffloreszenzen kam. Der Wirkungseintritt unter Teebaumöl war zwar langsamer, doch kam es seltener zu unerwünschten Nebenwirkungen als dies bei Benzylperoxid der Fall war. Die schlechte Wirksamkeit von Korianderöl könnte demnach vor allem auf die Verwendung einer für diese Erkrankung ungeeigneten Salbengrundlage zurückzuführen sein.

Die Wirksamkeit von Korianderöl wurde von den Patienten mit **Psoriasis** als mäßig-gut bis mäßig wirksam bei guter Hautverträglichkeit bewertet. In der Anwendung bei Psoriasis ist die Verwendung einer keratolytischen Grundlage empfehlenswert, wodurch sich eine Steigerung der Wirksamkeit ergeben könnte. Von Vorteil bei

diesem Krankheitsbild ist, dass es nicht per se mit einer erhöhten Allergiebereitschaft assoziiert ist wie es bei der atopischen Dermatitis der Fall ist.

In der Anwendung bei **Prurigo** zeigte Korianderöl gute Wirksamkeit . Wie aus Abb. 3 ersichtlich, zeigte sich unter der Applikation von Korianderöl im Rahmen der Anwendungsbeobachtung auch ein positiver Effekt auf den Juckreiz, wodurch die gute Wirksamkeit bei diesem Krankheitsbild mitbedingt sein könnte. Eine weitere Überprüfung der Wirkung von Korianderöl bei Prurigo erscheint sinnvoll.

Die gute Wirksamkeit von Korianderöl, die sich bei den nicht-mikrobiell bedingten Erkrankungen am deutlichsten zeigte, sowie die positive Beeinflussung der Zielkriterien Erythem, Juckreiz und Infiltration deuten insgesamt vor allem auf eine antiphlogistische Wirkkomponente von 6% Korianderöl in vivo hin.

Dies kann in Einklang gebracht werden mit den Ergebnissen der Literaturrecherche zu Linalool, die eine antiphlogistische Wirksamkeit von Linalool zeigen.

Es zeigte sich eine deutliche klinische Wirksamkeit, die vor allem auf antiphlogistische und nur weniger auf antimikrobielle Effekten zurückzuführen ist. Eine deutliche Reduktion der Keimzahl bei Therapieende fand sich nicht, obwohl alle Patienten über gute bis sehr gute Ergebnisse sowie Verträglichkeiten bei der Anwendung berichtet hatten. Das Ergebnis der Anwendungsbeobachtung findet durch eine Studie von Tong (1992) zur Wirksamkeit von 10%-igem Teebaumöl bei Tinea pedis Bestätigung. Bei guter klinischer Wirksamkeit von Teebaumöl war es ebenfalls zu keiner signifikanten Reduktion der Keimzahl bei Therapieende gekommen.

Als Gründe hierfür ist zum einen in Betracht zu ziehen, dass der lokal erzielte Wirkspiegel über die Zeit zu gering war. Dies könnte durch eine Steigerung der Applikationshäufigkeit oder auch die Verwendung einer anderen Grundlage möglicherweise verbessert werden. Ferner ist im Hinblick auf die Studie von Tong (1992), bei dem sich dieselbe Diskrepanz zwischen der antimikrobiellen Wirksamkeit in vitro und in vivo zeigte, die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass hierfür physiologische Gründe ursächlich sein könnten.

8.2.2 Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Jeanette Poss (2007) zeigte in einer Studie an der Zahnklinik, dass eine 8%ige Korianderöl- Mundspüllösung im Vergleich mit der Positivkontrolle nicht die gleichen

herausragenden plaquereduzierenden Eigenschaften wie die eines 0,2%igen Chlorhexidins hat, dass Korianderöl jedoch signifikante Ergebnisse bezüglich der prozentualen Reduktion der Plaquebedeckung erreichen kann. Dieser Reduktionswert lag bei 24%, welcher aber dennoch weit entfernt liegt von einem Reduktionspotential von 62% für das alkoholhaltige Chlorhexamed forte®.

Bezüglich der Plaqueindices konnte nach Spülung mit Korianderöl weder für den am ersten noch für den am vierten Tag gemessenen Wert eine ausreichende Signifikanz erreicht werden. Die Reduktionswerte liegen bei 13% bzw. 7%. Zieht man hierbei vergleichend die entsprechenden Ergebnisse des Chlorhexidins von 45% bzw. 75% heran, so ist die Unterlegenheit des Korianderöls eindeutig ersichtlich.

Eine mögliche Ursache hierfür könnte die Tatsache sein, dass verschiedene antibakterielle Lösungen hinsichtlich der Entwicklung ihres größtmöglichen plaquereduzierenden Potentials unterschiedliche Wirkzeiten benötigen (Netuschil L 1996).

Da also das Spülen mit Korianderöl vielmehr als Additivum zur täglichen Mundhygiene einzustufen ist, würde sich diesbezüglich eine Durchführung weiterer Untersuchungen anbieten.

Ein zusätzlicher Faktor für die vergleichsweise schlechteren Resultate des Korianderöls könnte der Alkoholgehalt der Chlorhexidinlösung darstellen. In Studien, die alkoholhaltige und alkoholfreie Chlorhexidinlösungen miteinander verglichen, variierten die Testergebnisse. Teilweise existieren Untersuchungen, die alkoholhaltigen Mundspüllösungen eine grundsätzliche Dominanz zuschreiben (Quiryneen M 2001, Herrera D 2003). Bei der Herstellung des Korianderöls wurde bewusst auf Inhaltsstoffe verzichtet, die eventuell einen synergistischen oder antagonistischen Einfluss auf die plaquereduzierende oder antibakterielle Effizienz hätten nehmen können. So wurde auch auf Ethanol als möglichen Lösungsvermittler verzichtet. Doch auch hier lassen sich vergleichende Ergebnisse alkoholfreier Chlorhexidinlösungen, die unter Ablauf ähnlicher Studienbedingungen und nach dem gleichen Modell getestet wurden, heranziehen: Die Plaquereduzierungswerte für den ersten Tag von 29% und für den vierten Tag von 37% (Arweiler NB 2006) liegen klar im Vorteil gegenüber den bereits erwähnten Werten des Korianderöls (vgl. 13% und 7%).

Da ätherische Öle in Wasser nicht löslich sind, wurde das Korianderöl in Sonnenblumenöl gelöst. Die geringe Akzeptanz unter den Probanden bezüglich des

Geschmacks der Koriander- Mundspüllösung beruhte wohl auch vor allem auf dieser „ölig“ Konsistenz, sodass sich hier auch die Frage nach der Intensität stellt, mit der gespült wurde. Diese in- vivo- Studie zeigte, dass der getesteten 8%igen Korianderöl- Mundspüllösung bezüglich der Reduktion prozentualer Plaquebedeckung durchaus signifikante Werte zugeschrieben werden können. Im Hinblick auf die erhobenen Plaqueindizes konnten jedoch im Vergleich mit der Placebolösung keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden. Analog dazu wurden die erwartungsgemäß signifikanten Ergebnisse des Chlorhexidins in keiner Weise erreicht.

Mit seinen bewiesenermaßen antimikrobiellen und mäßig plaquereduzierenden Eigenschaften könnte das Korianderöl in Form einer Mundspüllösung als natürliches Additivum bei der täglichen Mundhygiene oder der Therapie oraler Erkrankungen in Betracht gezogen werden. Der zu Grunde liegenden Studie zufolge kann es jedoch nicht als Alternative zu herkömmlich eingesetzten Chemotherapeutika gesehen werden.

8.2.3 Veträglichkeit

Korianderöl wurde bereits mehrfach auf Hautverträglichkeit hin geprüft. Das Ergebnis der Hautverträglichkeitsprüfung von 6% Korianderöl findet Bestätigung durch eine Untersuchung an 25 Probanden, bei der nach Applikation von 6% Korianderöl im 48-Stunden-Closed-Patch-Test ebenfalls keinerlei Reizerscheinungen auftraten (Hänsel R 1992). Nach unverdünnter Applikation von Korianderöl auf die Haut (Hänsel R 1992) kam es dahingegen zur Hautreizung.

Die von Korianderöl ausgehende Allergisierungspotenz ist als sehr gering einzustufen. Fallbeschreibungen von allergischen Reaktionen nach lokaler Anwendung von Korianderöl finden sich in der Literatur bislang nicht (Hänsel R 1992). Hierbei sollte natürlich berücksichtigt werden, daß die topische Anwendung von Korianderöl bislang mit Sicherheit nicht zu den von einem repräsentativ großen Kollektiv praktizierten Verfahren gezählt werden kann. Für eine durch Koriandergewürz ausgelöste Typ-I Allergie war der Literatur zufolge mit großer Wahrscheinlichkeit ein im ätherischen Öl nicht enthaltenes Protein verantwortlich (Hänsel R 1992). Allerdings werden die Pflanzen der Apiaceenfamilie wie z. B. Pastinak, Riesenbärenklau, Sellerie, Petersilie, Fenchel und Dill zu den

photodynamischen bzw. photosensibilisierenden Substanzen gerechnet (Wagner H 1995, Ott A 1991). Inwieweit auch von den ätherischen Ölen der Pflanzen der Apiaceenfamilie, insbesondere dem Korianderöl, eine Photosensibilisierung zu erwarten ist, geht aus der Literatur nicht hervor.

Eine hautreizende, irritative Wirkung durch Kumulation bei langfristiger lokaler Anwendung von 6% Korianderöl auf vorgeschädigter Haut kann aufgrund der fehlenden Erfahrungswerte sowie der hautreizenden Wirkung bei unverdünnter Applikation nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Im Rahmen der zwei- bis dreiwöchigen Anwendungsbeobachtung von 6% Korianderöl in Ungt. leniens an 53 Patienten mit neun verschiedenen dermatologischen Krankheitsbildern wurde die Verträglichkeit von den Patienten bei Anwendungsende jedoch als gut bewertet.

Eine freundlicherweise von der Firma HWI Analytik durchgeführte ausführliche Literaturrecherche zur Toxizität von Korianderöl ergab keine weiteren Erkenntnisse. Die Recherche wurde dann auf die Hauptkomponente Linalool ausgeweitet. Diese ergab folgende Ergebnisse:

Bei der Testung von 32 %igem Linalool in Aceton in einem 48-stündigen Patch Test an 50 Freiwilligen traten nur leichte Irritationen auf. In einem 48-stündigen geschlossenen Patch Test mit 20 %igem Linalool in Petrolatum an 28 Freiwilligen traten keine Irritationen auf. Bei 84 Patienten mit Dermatosen (nicht näher erläutert) wurden im 24 – 48-stündigen geschlossenen Patch Test mit 0,4 %igem Linalool in Ethanol oder in einer Creme keine Reaktionen beobachtet (Letizia 2003).

In verschiedenen Maximierungstests verursachten Rezepturen mit 8% und 20% Linalool an gesunden Freiwilligen keine Sensibilisierungsreaktionen. Bei Patienten mit Kontaktdermatitis (n = 1200) verursachten 5% Linalool in Petrolatum keine Reaktionen. In einer anderen Studie mit 1825 Patienten wurden mit 20%igem Linalool bei 3 Patienten Reaktionen beobachtet. Bei Patienten mit Parfüm-Allergien wurden nur vereinzelte Reaktionen auf Linalool beobachtet (Letizia 2003).

Linaloolhaltige Kosmetika werden von dem kritischen Verbrauchermagazin ÖKO-TEST nicht mehr abgewertet, auch wenn der Gehalt an Linalool laut Kosmetik-Verordnung zu kennzeichnen ist (Scheidecker 2004).

8.3 Anwendungsgebiete

Korianderöl ist gut verträglich und hat antimikrobielle und antikanzerogene Wirkungen. Die Bestandteile seiner hauptsächlich wirksamen Fraktionen haben

ebenfalls antimikrobielle und anti-Tumoraktivitäten. Linalool als Hauptbestandteil ist ebenfalls gut verträglich.

In klinischen Studien konnte Korianderöl eine gute Verträglichkeit und eine gute Wirksamkeit bei dermatologischen Krankheitsbildern zeigen.

Darüber hinaus hat es eine plaquereduzierende Wirkung.

Anwendungsgebiete sind vielfältiger Natur.

Korianderöl hat eine sehr hohe therapeutische Potenz gegen MSSA und MRSA. Von den soeben besprochenen Krankheitsbildern könnte eine Applikation von Korianderöl bzw. seinen wirksamen Komponenten vor allem bei folgenden Indikationen sinnvoll sein:

1. Korianderöl in einer Salbenform eignet sich zum präventiven Einsatz bei der Eradikation von multiresistenten Erregern wie beispielsweise MRSA aus dem Nasen-Rachenraum asymptomatisch besiedelter Personen, was ein wichtiges Reservoir für die horizontale, epidemiologische Ausbreitung der Erreger darstellt.
2. Als Salbe zur topisch lokalen antibiotischen Therapie bei Staphylokokkenbedingten Infektionen der Haut, beispielsweise bei Impetigo und Pyodermien erscheint Korianderöl sehr vielversprechend.
3. Als Prophylaxe in Form von lokaler Wirkstoffpflege für Patienten mit spezieller Disposition für erregerbedingt Hauterkrankungen, z.B. aufgrund ekzematöser Hauterkrankungen, atopischer Dermatitis, Prurigo, etc. kann Korianderölhaltige Salbe zur Prävention von Superinfektionen mit MSSA und MRSA eingesetzt werden.
4. Als orale Spüllösung bei Infektionen der oberen Luftwege verhindert Korianderöl möglicherweise Superinfektionen des vorgeschädigten respiratorischen Epithels.

Bei systemischen Erkrankungen ist eine Mono-Therapie mit Korianderöl oder Korianderöl-haltigen Präparaten allerdings nicht zu empfehlen.

Korianderöl hat eine sehr hohe therapeutische Potenz gegen vergrünende Streptokokken und A-Streptokokken. Von den soeben besprochenen

Krankheitsbildern könnte eine Applikation von Korianderöl bzw. seinen wirksamen Komponenten vor allem bei folgenden Indikationen sinnvoll sein:

1. Durch regelmässige Mundhygiene mit Korianderöl-haltigen Spüllösungen, Zahnpasta oder Zahnpflegekaugummis könnte die Kolonisationsdichte von oralen Streptokokken gesenkt und somit der Entstehung von kariogenen Plaques und Mundgeruch vorgebeugt werden. Ein inhibitorischer Effekt von Korianderöl auf die Entstehung von Gingivitis, Parodontitiden und Karies wurde in vivo nachgewiesen. Möglicherweise könnte auch ein positiver Einfluss auf die Bakteriämie nach dem Zähneputzen erzielt werden. Als Endokarditis-prophylaxe vor größeren zahnärztlichen Eingriffen bleibt allerdings die systemische Antibiose weiterhin Mittel der Wahl.
2. Auch zur Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen, die durch potentiell humanpathogene, kommensale Mikroorganismen der Mundhöhle hervorgerufen werden, können bei invasiv beatmeten Intensivpatienten oder hämatologisch-onkologischen Patienten Korianderöl-haltige Mundspüllösungen angewendet werden.
3. Als Prophylaxe in Form von lokale Wirkstoffpflege für Patienten mit spezieller Disposition für erregerbedingt Hauterkrankungen, z.B. aufgrund ekzematöser Hauterkrankungen, atopischer Dermatitis, Prurigo, etc. kann Korianderöl-haltige Salbe zur Prävention von Superinfektionen mit A-Streptokokken eingesetzt werden.

Korianderöl zeigt eine gute bakteriostatische Wirkung gegen typische Erreger von Wundinfektionen wie Enterokokken, E. coli, K. pneumoniae und P. aeruginosa. Von den soeben besprochenen Krankheitsbildern könnte eine Applikation von Korianderöl bzw. seinen wirksamen Komponenten vor allem bei folgenden Indikationen sinnvoll sein:

1. Bei Wundinfektions-gefährdeten Patienten wie beispielsweise Diabetikern mit diabetischer Neuropathie könnten Korianderöl-haltige Salben, angewendet bei der Pediküre im Gegensatz zu den normalen einfachen Pflegeprodukten durch lokale Desinfektion zur effektiven Prävention von Haut-Infektionen beitragen.
2. Als Prophylaxe in Form von lokaler Wirkstoffpflege oder Waschlotionen für Patienten mit spezieller Disposition für erregerbedingt Hauterkrankungen, z.B.

aufgrund ekzematöser Hauterkrankungen, atopischer Dermatitis, Prurigo, etc. kann Korianderöl-haltige Salbe zur Prävention von Superinfektionen eingesetzt werden.

3. Als Pflegeprodukt in der Intimpflege, beispielsweise in Form von Waschlösungen oder -lotionen oder als Hautcreme könnte Korianderöl möglicherweise auch der Prävention von Harnwegsinfekten dienen.

Korianderöl hat eine sehr hohe therapeutische Potenz gegen *Candida albicans*. Von den soeben besprochenen Krankheitsbildern könnte eine Applikation von Korianderöl bzw. seinen wirksamen Komponenten vor allem bei folgenden Indikationen sinnvoll sein:

1. Wirkstoffhaltige Pflegeprodukte könnten besonders in der Pediküre sehr effektiv zur Prävention und Therapie von Dermatomykosen eingesetzt werden. Der parfümierende Duft wäre als zusätzlich angenehmer Nebeneffekt zu bewerten.
2. In Form von Korianderöl-haltiger Mundspüllösung könnte eine effektive Therapie von Mundsoor und eine Prävention von Soor-Ösophagitis erzielt werden.
3. Als Suppositorium könnte Korianderöl auch zur Therapie bei vaginalen *Candida*-Infektionen eingesetzt werden.

8.4 Kritik

Immer wieder wird zur antimikrobiellen Verwendung von Phytotherapeutika die Frage nach möglichen Resistenzentstehungen aufgeworfen.

Die durchaus berechtigte Überlegung ist hierbei, ob bei einer präventiven und breiten Anwendung, beispielsweise einer antibiotisch wirksamen phytotherapeutischen Salbe, nicht auch nach einiger Zeit ähnliche Resistenzentwicklungen wie bei den gängigen Antibiotika die Anwendung erschweren.

Somit wäre einer Notwendigkeit von alternativen, antibiotischen Methoden die Grundlage entzogen.

Sucht man doch gerade wegen der immer weiter wachsenden Resistenz gegenüber bislang gebräuchlichen Antibiotika nach Phytopharmaka die antimikrobiell wirksam sind.

Hierzu lässt sich sagen, dass auch Pflanzen, die schon seit ca 435 Mio Jahren auf unserem Planeten existieren, sich gegen Mikroorganismen schützen müssen. Der Selektionsdruck besteht auf diesen Lebewesen schon sehr lange. Deshalb haben Pflanzen im Rahmen der Evolution antibiotische Eigenschaften entwickelt, welche wir uns zu Nutze machen können.

Resistenzentwicklungen innerhalb kurzer Zeit, wie wir sie am Beispiel von synthetischen Antibiotika beobachten können, sind dabei unwahrscheinlich, da die antimikrobiellen Mechanismen der Pflanzen schon seit eingen Jahrmillionen bestehen, und heute noch für die Pflanzen schützend wirksam sind.

8.5 Ausblick

Bei der durchgeführten Literaturrecherche zu Korianderöl fiel vor allen Dingen der Mangel an Veröffentlichungen auf diesem Gebiet auf. Weltweit wird das Interesse für Phytotherapie zwar immer grösser zum Thema Koriander und Korianderöl wurde bisher jedoch nicht genügend geforscht.

Dies ist dringend zu empfehlen, da die bereits durchgeführten Studien sehr viel versprechende Ergebnisse liefern.

Das Universitätsklinikum Freiburg ist weltweit eines der führenden Zentren in der Korianderölforschung.

Eine Gruppe um Prof. Dr. Uwe Frank aus dem IUK hat bereits Patent auf das Präparat angemeldet. Auf Grund langjähriger Erfahrungen und den herausragenden Ergebnissen, welche die bisherigen Studien am Universitätsklinikum Freiburg hervorgebracht haben, ist es eine logische Schlussfolgerung, dass weitere Forschungsvorhaben am Universitätsklinikum Freiburg durchgeführt werden sollten. Die Notwendigkeit besteht, wie oben beschrieben, in jedem Falle.

Interessante Schwerpunkte für die Zukunft könnten hierbei sein:

1. Quantitative Untersuchung des Korianderöls
2. Weitere MHK/MBK Bestimmung mit Einzelkomponenten des Korianderöls.

3. MHK/MBK Bestimmung mit Komponentenkombination um mögliche additive bzw. synergistische Wirkungen zu eruieren.
4. In-vitro Studien zu Anti-Tumor Aktivität des Gesamtöls sowie einzelner Komponenten
5. Klinische Studie zur Elimination von nasalem MRSA mit Korianderöl
6. Hautdiffusionstest Korianderölsalbe zur analyse der Kinetik

9 Zusammenfassung

Weltweit nimmt die Zahl der Antibiotikaresistenzen drastisch zu. Vor diesem Hintergrund wird seit Jahren auf dem Gebiet der Phytomedizin geforscht. Koriander und seine Bestandteile sind immer mehr in den Fokus dieses Interesses gekommen. Auch am Universitätsklinikum Freiburg gibt es bereits einige in-vivo und in-vitro Studien zu diesem Thema. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es alle bislang erbrachten Ergebnisse zu Koriander und seinen Bestandteilen zu recherchieren und zusammenzufassen, um somit eine Grundlage für eine weiterführende klinische Forschung zu schaffen. Verschiedenste Arbeitsgruppen konnten eine breite antimikrobielle Wirksamkeit von Koriander gegen das gram-positive und gram-negative Spektrum der Bakterien sowie gegen Pilze zeigen. Koriander wirkt der Kanzerogenese von Kolon-, Mamma- und Hepatozellulären Karzinomen entgegen. Schwermetallvergiftungen mit Blei und Quecksilber können mit Koriander ausgeleitet werden. Korianderöl wird mittels Wasserdampfdestillation aus den Koriandersamen gewonnen. Eine mittels Säulenchromatographie durchgeführte Fraktionierung des Gesamtöls ergab ein Aufteilen des Öls in fünf Fraktionen. Die Gaschromatographie mit diesen fünf Fraktionen ergab als Komponenten Linalool, Campher, α -Pinen, Limonen, p-Cymen, α -Terpineol, Geraniol und Geranylacetat. Ein mit allen fünf Fraktionen durchgeführtes Screening, zeigte eine besondere antimikrobielle Wirksamkeit der Fraktionen vier und fünf mit den Terpenen p-Cymen, Limonen, Linalool, Geraniol und α -Terpineol. Linalool, Geraniol und Limonen wurden eingehender betrachtet. Dabei ergab sich eine psychopharmakologische, spasmolytische, antimikrobielle (Bakterien und Pilze), antimalaria, antiinflammatorische, antioxidative, antinozizeptive und lokal anästhetische Wirkung für Linalool. Geraniol wirkt protektiv gegen Kolon-, Pankreas-, Hepato- und Mammakarzinome, sowie gegen Leukämien und Melanome. Ausserdem ist es bakterizid und fungistatisch. Limonen wirkt ebenfalls antimikrobiell. Darüberhinaus ist es chemopräventiv bei Haut-, Mamma-, Magen-, Lungen- und Lebertumoren. Am Universitätsklinikum durchgeführte Untersuchungen ergaben ebenfalls eine antimikrobielle Wirkung von Korianderöl gegen das gram-positive sowie gram-negative Spektrum von Humanpathogenen Keimen sowie eine plaquereduzierende und eine gute therapeutische Wirkung bei verschiedenen dermatologischen Krankheitsbildern. Korianderöl hat eine gute Hautverträglichkeit und keinerlei toxische Wirkung.

10 Literaturverzeichnis

Abeck D, Mempel M (1998) Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications. British Journal of Dermatology 139: 13-16

Adegoke GO, Iwahashi H, Komatsu Y, Obuchi K, Iwahashi Y (2000) Inhibition of food spoilage yeasts and aflatoxigenic moulds by monoterpenes of the spice Aframomum danielli. Flavour and Fragrance Journal 15:147-150

Aga M, Iwaki K, Ueda Y, Ushio S, Masaki N, Fukuda S, Kimoto T, Ikeda M, Kurimoto M (2001) Preventive effect of Coriandrum sativum (Chinese parsley) on localized lead deposition in ICR mice. Journal of Ethnopharmacology 77 2-3: 203-208

Anant JS, Ong OC, Xie H, Clarke S, O'Brien PJ, Fung BKK (1992) In vivo differential prenylation of retinal cyclic GMP phosphodiesterase catalytic subunits. The Journal of Biological Chemistry 267:687

Anterhoff, Knabe, Höltje (1999) Terpene und Terpenderivate. In: Anterhoff, Knabe, Höltje (1999) Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, 14. Aufl., wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 268-274

Aresculeratne S N, Gunatilaka AAL, Panabokke RG (1985) Studies on medicinal plants of Sri Lanka. part 14: toxicity of some traditional medicinal herbs. Journal of Ethnopharmacology 13:323-335

Arganosa G C, Soosulski F W, Slikard A F (1998) Seed yields and essential oil of northern-grown coriander (Coriandrum sativum L.). J. Herbs, Spices, and Medicinal Plants 6(2): 23-32

Arweiler NB, Boehnke N, Sculean A, Hellwig E, Ausschill TM (2006) Differences in efficacy of two commercial 0,2% chlorhexidine mouthrinse solutions: A 4-day plaque re-growth study. *Journal of Clinical Periodontology* 33: 334-339

Atta-ur-Rahman, Choudhary MI, Farooq A, Ahmed A, Iqbal MZ, Demirci B, Demirci F, Baser KHC (1999) ECSOC-3

Bandoni A L, Mizrahl I, Juarez M A (1998) Composition and quality of the essential oil of coriander (*Coriandrum sativum* L.) from Argentina. *Journal of Essential Oil Research* 10:581-584

Baratta MT, Dorman HJD, Deans SG (1998) Chemical Composition, Antimicrobial and Antioxidative Activity of Laurel, Sage, Rosemary, Oregano and Coriander Essential Oils. *Journal of Essential Oil Research* 10: 618-627

Bartelke S (2007) In-vitro Untersuchung: Antimikrobiell wirksame Inhaltsstoffe des ätherischen Öls von *Coriandrum sativum*. Promotionsarbeit IUK Freiburg

Bassett I B, Pannowitz DL, Barnetson R (1990) A comparative study of tea-tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. *Medical Journal of Australia* 153 (8): 455-458

Boguniewicz M, Schmid-Grendelmeier P, Leung D (2006) Atopic Dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 108: 40-3

Bown D (1995) *The Royal Horticultural Society Encyclopedia of Herbs and Their Uses*. Dorling Kindersley Ltd., London, pp. 424.

Brand N (2004) *Coriandrum*. In: W. Blaschek (Hg) *HAGER-ROM 2004: Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe* Springer Verlag, Berlin Heidelberg.

Breitmaier E (1999) Terpene. In Breitmaier E (Hg) *Terpene: Aromen, Düfte, Pharmaka, Pheromone*. 1. Aufl. Teubner, Stuttgart, Leipzig, S. 5 ff

Breuer K, Häussler S, Kapp A, Werfel T (2002) Clinical and Laboratory Investigations: Staphylococcus aureus: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 147: 55-61

Brum Silva LF, Emanuelli T, Souza DO, Elisabetsky E (2001) Effects of Linalool on Glutamate Release and Uptake in Mouse Cortical Synaptosomes. *Neurochemical Research* 26 (3) 191-194

Brum Silva LF, Elisabetsky E, Souza D (2001) Effects of Linalool on [³H] MK801 and [³H] Muscimol Binding in Mouse Cortical Membranes. *Phytotherapy Research* 15:422-425

Bühning U (2005) Koriander. In: *Praxis-Lehrbuch der modernen Heilpflanzenkunde Grundlagen-Anwendung-Therapie*. Sonntag, Stuttgart, S. 463

Burfield T (2004) Opinion Document To NAHA; a Brief Safety Guidance on Essential Oils

Burke YD, Stark MJ, Roach SL, Sen SE, Crowell PL (1997) Inhibition of pancreatic cancer growth by the dietary isoprenoids farnesol and geraniol. *Lipids* 32: 151-156

Carnesecchi S, Schneider Y, Ceraline J, Durantou B, Gosse F, Seiler N, Raul F (2001) Geraniol a Component of plant essential oils, inhibits growth and polyamine biosynthesis in human colon cancer cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 298 (1): 197-200

Carnesecchi S, Langley K, Exinger F, Gosse F, Raul F (2002) Geraniol, a component of plant essential oils, sensitizes human colonic cancer cells to 5-Fluorouracil Treatment. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 301:625-630

Carneseccchi S, Bradaia A, Fischer B, Coelho D, Schöller-Guinard M, Gosse F, Raul F (2002) Perturbation by Geraniol of Cell Membrane Permeability and Signal Transduction Pathways in Human Colon Cancer Cells. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 303: 711-715

Carneseccchi S, Bras-Goncalves R, Bradaia A, Zeisel M, Gosse F, Poupon MF, Raul F (2004) Geraniol, a component of plant essential oils, modulates DNA synthesis and potentiates 5-fluorouracil efficacy on human colon tumor xenografts. *Cancer Letters* 215:53-59

Carson CF, Riley TV (1995) Antimicrobial activity of the major components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *Journal of Applied Bacteriology* 78:264-269

Celik S, Özkaya A (2002) Effects of intraperitoneally Administered Lipoic Acid, Vitamin E, and Linalool on the Level of Total Lipid and Fatty Acids in Guinea Pig Brain with Oxidative Stress Induced by H₂O₂. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology* 35(6): 547-552

Ceschel GC, Maffei P, Moretti MD, Demontis S, Peana AT (2000) In vitro permeation through porcine buccal mucosa of *Salvia desoleana* Atzei & Picci essential oil from topical formulations. *International Journal of Pharmacology* 195:171-177

Ceska O, Chaudhary S K, Warrington P, Ashwood-Smith M J, Bushnell G W, Poulton G A (1988) Coriandrin, a novel highly photoactive compound isolated from *Coriandrum Sativum*. *Phytochemistry* 27 (7): 2083-2087

Chithra V, Leelamma S (1997) Hypolipidemic effect of coriander seeds (*Coriandrum sativum*): mechanism of action. *Plant Foods for Human Nutrition* 51: 167-172

Chithra V, Leelamma S (2000) *Coriandrum sativum*- effect on lipid metabolism in 1,2-dimethyl hydrazine induced colon cancer. *Journal of Ethnopharmacology* 71: 457-463

Collu G, Unver N, Peltenburg-Looman AMG, van der Heijden R, Verpoorte R, Memelink J (2001) Geraniol 10-hydroxylase, a cytochrome P450 enzyme involved in terpenoid indole alkaloid biosynthesis. *FEBS Letters* 508:215-220

Crowell PL, Gould MN (1994) Chemoprevention and Therapy of Cancer by d-Limonene. *Critical Reviews in Oncogenesis* 5(1): 1-22

Daschner F, Dettenkofer M, Frank U, Scherrer M (2006) Multiresistente Erreger (MRSA und VRE) sowie andere nosokomiale Problemkeime. In: *Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz*. 3. Aufl. Springer, Heidelberg, S. 174 ff

Delaquis PJ, Stanich K, Girard B, Mazza G (2001) Antimicrobial activity of individual and mixed fractions of dill, cilantro, coriander and eucalyptus essential oils. *International Journal of Food Microbiology* 74:101-109

De Montanella BA, Browner CH (1985) Chemical bases for medicinal plant use in Oaxaca Mexico. *Journal of Ethnopharmacology* 13: 57-88

Derfer JM, Derfer MM (1983) Terpenoids. In: Kirk-Othmer (ed) *Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol 22, John Wiley, New York, pp. 709-762

Dey PM, Harborne JB (1999) Terpenoids In: Charlwood BV, Banthorpe DV (eds) *Methods in plant biochemistry* Vol 7, Academic Press, London

Dietrich DR, Swenberg JA (1991) The presence of alpha_{2u}-globulin is necessary for d-limonene promotion of male rat kidney tumors. *Cancer Research* 51:3512

Dimayunga RE, Agundez J (1986) Traditional medicine of baja california sur (Mexico) I. *Journal of Ethnopharmacology* 17:183-193

do Socorro, Mendonca-Filho RR, Bizzo HR, de Almeida Rodrigues I, Soares RM, Souto-Padron T, Alviano CS, Lopes AH (2003) Antileishmanial activity of a

linalool-rich essential oil from *Croton cajucara*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47:1895-1901

Duncan RE, Lau D, El-Sohemy A, Archer MC (2004) Geraniol and β -ionone inhibit proliferation, cell cycle and cyclin dependent kinase 2 activity in MCF-7 breast cancer cells independent of effects on HMG-CoA reductase activity. *Biochemical Pharmacology* 68:1739-1747

Dwivedi R (1972) The effects of fungal metabolites and of coriander seeds on the growth of pathogenic bacteria. *Annales de l'Institut Pasteur* 123: 311-314

Elgayyar M, Draughon FA, Golden DA; Mount JR (2001) Antimicrobial Activity of Essential Oils from Plants against selected pathogenic and saprophytic microorganisms. *Journal of food protection* 64(7): 1019-1024

Elisabetsky E, De Souza G P (1995) Sedative properties of linalool. *Phytoterapia* LXVI (5):407-414

Elisabetsky E, Marschner J, Souza D O (1995) Effects of Linalool on Glutamatergic System in the Rat Cerebral Cortex. *Neurochemical Research*. 20(4): 461-465

Elisabetsky E, Brum LF, Souza DO (1999) Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure models. *Phytomedicine* 6:107-113

El-Obeid H A, Mossa J S, Hassan M (1982) Proton NMR assay of essential oils VII. Assay of Linalool in coriander oil. *Analytical Letters* 15(A9):757-761

Eriksson N E, Möller C, Werner S, Magnusson J, Bengtsson U, Zolubas M (2004) Self-Reported Food Hypersensitivity in Sweden, Denmark, Estonia, Lithuania, and Russia. *J Invest Allergol Clin Immunol* 14(1): 70-79

Espersen F (1998) Resistance to antibiotics used in dermatological practice. *British Journal of Dermatology* 139: 4-8

Essigmann JM, Croy RG, Bennet RA, Wogan GN (1982) Metabolic Activation of Aflatoxin B1: Pattern of DNA Adduct Formation, Removal and Excretion in Relation to Carcinogenesis. *Drug Metabolism Reviews* 13: 581-602

European Pharmacopoeia 5.0, Coriander Oil (Coriandri aetheroleum), 01/2005:1820

Eyres G, Dufour J P, Hallifax G, Sotheeswaran S, Marriott P J (2005) Identification of character-impact odorants in coriander and wild coriander leaves using gas chromatography-olfactometry (GCO) and comprehensive two-dimensional gas chromatography-time-of-flight mass spectrometry (GCxGC-TOFMS). *Journal of Separation Science* 28: 1061-1074

Falbe J, Regitz M (1997) In: Falbe J, Reglitz M (Hrsg) *Römpp Lexikon Chemie*. 10. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart

Fleurentin J, Pelt JM (1983) Additional information for a repertory of drugs and medicinal plants of Yemen. *Journal of Ethnopharmacology* 8: 237-243

Frazier WC, Westhoff DC (1988) In: *Food Microbiologie*, 4th ed, McGraw-Hill, New York, pp 410-439

Frighetto N, de Oliveira J G, Siani A C, das Chagas K C (1998) *Lippola alba* Mill N.E. Br.(verbenaceae) as a source of Linalool. *Journal of Essential Oil Research* 10: 578-580

Futurell J. M., Rietschel R. L. (1993) Spice allergy evaluated by results of patch tests. *Cutis; cutaneous medicine for the practitioner* 52(5): 288-290

Garner RC (1973) Chemical Evidence for the Formation of a Reactive Aflatoxin B1 Metabolite by Hamster Liver Microsomes. *FEBS Letters* 36:261-264

Garner RC, Martin CN (1979) Fungal Toxins, Aflatoxins and Nucleic Acids. In: Grover PL (ed) Chemical Carcinogenesis and DNA, Vol I, Boca Raton, Florida, pp 187-225

Gaydou E M, Randriamiharisoa R P (1987) Gas chromatographic diastereomer separation of linalool derivatives. Application to the determination of the enantiomeric purity of linalool in essential oils. *Journal of Chromatography* 396:378-381

Gelb MH, Tamanoi F, Yokoyama K, Ghomashchi F, Esson K, Gould MN (1995) The inhibition of protein prenyltransferases by oxygenated metabolites of limonene and perillyl alcohol. *Cancer Letters* 91:169-175

Gelb MH (1997) Protein prenylation, et cetera: signal transduction in two dimensions. *Science* 275:1750-1751

Ghelardini C, Galeotti N, Salvatore G, Mazzanti G (1999) Local anaesthetic activity of the essential oil of *Lavandula angustifolia*. *Planta Medica* 65:700-703

Gil A, de la Fuente E B, Lenardis A E, Lopez Pereira M, Suarez S A, Bandoni A, van Baren C, di Leo Lira P, Ghera C M (2002) Coriander Essential Oil Composition from Two Genotypes Grown in Different Environmental Conditions. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 50: 2870-2877

Gill A O, Delaquis P, Russo P, Holley R A (2002) Evaluation of antilisterial action of cilantro oil on vacuum packed ham. *International Journal of Food Microbiology* 73: 83-92

Goldstein JL, Brown MS (1990) Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 343: 425-430

Golob P (1999) The use of Spices and medicinals as bioactive protectants for grains. *FAO Agricultural services bulletin* No. 137, Chapter 5: Toxicology of plant materials

Gong JQ, Lin L, Lin T, Hao F, Zeng FQ, Bi ZG, Yi D, Zhao B (2006) Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double blind multicentre randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology* 155: 680-7

Goulart HR, Kimura EA, Peres VJ, Couto AS, Aquino Duarte FA, Katzin AM (2004) Terpenes Arrest Parasite Development and Inhibit Biosynthesis of Isoprenoids in *Plasmodium falciparum*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48(7): 2502-2509

Gray A M, Flatt P R (1999) Insulin- releasing and insulin-like activity of the traditional ant-diabetic plant *Coriandrum sativum* (coriander). *British Journal of Nutrition* 81:203-209

Haag JD, Crowell PL, Gould MN (1992) Limonene- induced regression of mammary carcinomas. *Cancer Research* 52: 4021

Hänzel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (1992) *Coriandrum*. In: Hagers Handbuch, Band 4, 5. Aufl., Springer Verlag, Berlin Heidelberg, S. 996–999

Hager (2001) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, CD-ROM Version 2001, *Coriandri aetheroleum* (Korianderöl), Springer Verlag, Heidelberg

Hammer KA, Carson, Riley TV(1999) Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *Journal of Applied Microbiology* 6: 985-990

Hashim S, Aboobaker VS, Madhubala R, Bhattacharya RK, Rao AR (1994) Modulatory Effects of Essential Oils From Spices on the Formation of DNA Adduct by Aflatoxin B1 in vitro. *Nutrition and Cancer* 21:169-175

Herout V (1970) Some relations between plants, insects and their isoprenoids. In: Reinhold L, Liwschitz Y (eds.) *Progress in Phytochemistry*, John Wiley, New York, pp. 143-197

Herrera D, Roldan S, Santacruz I, Santos S, Masdevall M, Sanz M (2003) Differences in antimicrobial activity of four commercial 0,12% chlorhexidine mouthrinse formulations: an in vitro contact test and salivary bacterial counts study. *Journal of Clinical Periodontology* 30: 307-14

Hierro I, Valero A, Perez P, Gonzalez P, Cabo MM, Montilla MP, Navarro MC (2004) Action of different monoterpenic compounds against *Anisakis simplex* s.l. L3 larvae. *Phytomedicine* 11:77-82

Higaki S, Morohashi M, Yamagishi T, Hasegawa Y (1999) Comparative study of staphylococci from the skin of atopic dermatitis patients and from healthy subjects. *International Journal of Dermatology* 38: 265-269

Hof H (2002) Allgemeine Bakteriologie. In: Herbert Hof, Rüdiger Dörries (2002) *Medizinische Mikrobiologie*. 2. Aufl., Thieme, Stuttgart, S. 238-240

International Fragrance Association (IFRA) Annex 2: Industry guidelines to restrict ingredient usage, data sheet to linalool

IUCLID Data Set zu Linalool, Substance ID: 78-70-6, Stand: 30.03.2004

Jirovetz L, Jager W, Buchbauer G, Nikiforov A, Raverdino V (1991) Investigations of animal blood samples after fragrance drug inhalation by gas chromatography/mass spectrometry with chemical ionization and selected ion monitoring. *Biological Mass Spectrometry* 20 (12): 801-803

Karow T, Lang-Roth R (2006) Zytostatika In: *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 14. Aufl., Karow, Lang, Köln, S. 835ff

Kim JM, Marshall MR, Cornell JA, Preston JF, Wei CI (1995) Antibacterial Activity of Carvacrol, Citral, and Geraniol against *Salmonella typhirium* in Culture Medium and on Fish Cubes. *Journal of Food Science* 60(6): 1364-1368

Kim Y D, Kang S-K, Choi O-J (2001) Antimicrobial Activity of Coriander (Coriandrum sativum L.) Extract. Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition 30 (4):692-696

Knobloch K, Pauli A, Iberl B, Weigand H, Weis N (1988) Modes of action of essential oil components on whole cells of bacteria and fungi in plare tests. In: Bioflavous(ed Schreier), Walter de Gruyter Verlag Berlin, S. 287-99

Köhler, Eggers, Fleischer, Marre-Pfister, Pulverer (2001) Allgemeine Bakteriologie. In: Medizinische Mikrobiologie, 8. Aufl., Urban & Fischer München, Jena, S. 155 ff.

Kommuru TR, Khan MA, Reddy IK (1998) Racemate and enantiomers of ketoprofen :phase diagram, Thermodynamic studies, skin permeability, and use of chiral permeation enhancers. Journal of Pharmacological Science 87:833-840

Kubo I, Fujita K-I, Kubo A, Nihei K-I, Ogura T (2004) Antibacterial Activity of Coriander Volatile Compounds against Salmonella choleraesius. Journal of Agriculture and Food Chemistry 52: 3329-3332

Kümmerer K (2006) Übersichtsanalysen: Korianderöl und Fraktionen. Unveröffentlicher Bericht

Kunta JR, Goskonda VR, Brotherton HO, Khan MA, Reddy IK (1997) Effects of menthol and related terpenes on the percutaneous absorption of propranolol across excised hairless mouse skin. Journal of Pharmacological Science 86: 1369-1373

Lawrence B M (1986) Essential oil production. A discussion of influencing factors. In: Biogeneration of Aromas, ACS Symposium Series, American Chemical Society, Washington DC, pp363-369

Leibold G (2000) Antibiotikaresistenz. In: Natur und Heilen 77 (2): 82-85

Letizia CS, Cocchiera J, Lalko J, Api AM (2003) Fragrance material review of linalool. Food and Chemical Toxicology 41: 943-954

Lis-Balchin M, Hart S (1999) Studies on the mode of action of the essential oil of lavender. Phytotherapeutical Research 23(6): 540-542

Lo Cantore P, Iacobellis NS, de Marco A, Capasso F, Senatore F (2004) Antibacterial Activity of Coriandrum sativum L. and Foeniculum vulgare miller Var. vulgare (Miller) Essential Oils. Journal of Agriculture and Food Chemistry 52: 7862-7866

Mahmoud ALE (1994) Antifungal action and antiaflatoxic properties of some essential oil constituents. Letters in applied Microbiology 19:110-113

Maier I (2003) Antimikrobielle Wirksamkeit von 24 ätherischen und nicht-ätherischen Ölen in vitro, Hautverträglichkeit von Koriander-, Thymian-, Lavendel- und Krausminzeöl sowie klinische Wirksamkeit von 6% Korianderöl bei 9 dermatologischen Krankheitsbildern und antimikrobielle Wirksamkeit von Korianderöl in vivo und in vitro. Promotionsarbeit Hautklinik Universität Freiburg.

Maltzman TH, Hurt LM, Elson CE, Tanner MA, Gould MN (1989) The prevention of nitrosomethylurea-induced mammary tumors by d-limonen and orange oil. Carcinogenesis 10:781

Matura M, Sköld M, Börje A (2005) Selected oxidized fragrance terpenes are common contact allergens. Contact Dermatitis 52: 320-328

Meena MR, Sethi V (1994) Antimicrobial Activity of Essential Oils from Spices. International Journal of Food Science and Technology 31(1) 68-70

Metz G (2000) Terpenoide. Pharmakologische Zeitung 145:4400-4405

Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Lemerdy P, Croizer A, Kanny G (2002) Food allergy and IgE sensitization caused by spices. CICBAA data (based on 589 cases of food allergy) *Allergie et immunologie* 34(4):135-140

Naigre R, Kalck P, Roques C, Roux I, Michel G (1996) Comparison of Antimicrobial Properties of Monoterpenes and their Carbonylated Products. *Planta Medica* 62: 275-277

Netuschil L, von Ohle C, Brex M (1996) Die Vitalfluoreszenztechnik in der Plaueforschung. *Parodontologie* 7: 293-305

Nilsson EJ, Henning GC, Magnusson J (1992) Topical corticosteroids and Staphylococcus aureus in atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 27: 29-34

Ott A (1991) Duft-und Aromastoffe. In: *Haut und Pflanzen*, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, S. 44-49

Omura Y, Beckman S L (1995) Role of Mercury (Hg) in resistant Infections & effective Treatment of Chlamydia Trachomatis and Herpes Family viral Infections (and potential Treatment for Cancer) by Removing localized Hg Deposits with Chinese Parsley and delivering effective Antibiotics using various drug uptake enhancement Methods. *International Journal of Acupuncture & Electro-Therapeutics Research* 20:195-229

Omura Y, Fukuoka A, Fukuoka H, Nomoto T (1996) Significant Mercury Deposits in Internal Organs following the Removal of Dental Amalgam, & Development of Pre-Cancer on the Gingiva and the Sides of the Tongue and their represented Organs as a Result of Inadvertent Exposure to strong curing Light (used to solidify synthetic Dental Filling Material) & effective Treatment: A clinical case report, along with Organ Representation Areas for each Tooth. *International Journal of Acupuncture & Electro-Therapeutics Research* 21: 133-160

Ono H, Tesaki S, Tanabe S, Watanabe M (1998) 6-Methylsulfinylhexyl Isothiocyanate and its Homologues as Food-originated Compounds with Antibacterial Activity against *Escherichia Coli* and *Staphylococcus aureus*. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 62 (2):363-365

Özbeğ H, Öztürk M, Öztürk A, Ceylan E, Yener Z (2004) Determination of Lethal Doses of Volatile and Fixed Oils of Several Plants. *Eastern Journal of Medicine* 9(1): 4-6

Parrotta J A (2001) *Coriandrum sativum* L. In: Parrotta J A (Hg) *Healing plants of peninsular India*, CABI Publ., Wallingford, pp. 77-78

Parveen M, Hasan K (2004) Response to *Saccharomyces cerevisiae* to a monoterpene: evaluation of antifungal potential by DNA microarray analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 54: 46-55

Pattnaik S, Subranayam VR, Bapaji M, Kole CR (1997) Antibacterial and antifungal activity of aromatic constituents of essential oils. *Microbios* 89: 39-46

Peana AT, Moretti MDL, Juliano C (1999) Chemical composition and antimicrobial action of the essential oils of *Salvia desoleana* and *S. sclarea*. *Planta Medica* 65:752-754

Peana A T, D'Aquila P S, Panin F, Serra G, Pippia P, Moretti M D L (2002) Anti-inflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils. *Phytomedicine* 9: 721-726

Peana AT, de Montis MG, Nieddu E, Spano MT, D'Aquila PS, Pippia P (2004) Profile of supra-spinal antinociception of (-)-linalool. *European Journal of Pharmacology* 485: 165-174

Peana AT, Marzocco S, Popolo A, Pinto A (2006) (-) linalool inhibits in vitro NO formation: Probable involvement in the antinociceptive activity of this monoterpene compound. *Life Sciences* 78:719-723

Perrucci S, Cioni P L, Cascella A, Macchioni F (1997) Therapeutic efficacy of Linalool for the topical treatment of parasitic otitis caused by *Psoroptes cuniculi* in the rabbit and in the goat. *Medical and Veterinary Entomology* (1997) 11: 300-302

Poss J (2007) Korianderöl als Mundspüllösung: Klinische Untersuchungen zur antibakteriellen und plaquereduzierenden Wirkung eines (essentiellen) ätherischen Öls auf eine 4-Tages Plaque. Promotionsarbeit ZMK Universität Freiburg.

Potter T L (1996) Essential Oil Composition of Cilantro. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 44:1824-1826

Powers KA, Beasley VR (1985) Toxicological aspects of linalool: a review. *Veterinary and Human Toxicology* 27: 484-486

Powers KA, Hooser SB, Sundberg JP, Beasley VR (1988) An evaluation of the acute toxicity of an insecticidal spray containing linalool, d-limonene, and piperonyl butoxide applied topically to domestic cats. *Veterinary and Human Toxicology* 30: 206-210

Quesney-Huneus VR, Wiley MH, Siperstein MD (1979) Essential role for mevalonate synthesis in DNA replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 76 :5056-5060

Quirynen M, Avontrodt T, Peeters W, Pauwels M, Coucke W, van Steenberghe D (2001) Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation. *Journal of Clinical Periodontology* 28(12): 1127-36

Raphael TJ, Kuttan G (2003) Immunomodulatory Activity of Naturally Occurring Monoterpenes Carvone, Limonene, and Perillic Acid. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 25(2):285-29

Re L, Barocci S, Sonnio S, Mencorelli A, Vivani C, Paolucci G, Scarpantonio A, Rinaldi L, Mosca E (2000) Linalool modifies the nicotinic receptor ion channel kinetics at the mouse neuromuscular junction. *Pharmacological Research* 42:177-182

Reichling J, Harkenthal M, Saller R (1999) Wirkung ausgewählter ätherischer Öle. In: *Erfahrungsheilkunde*, 6:357-366

Reisch J, Schratz E, Qadry S M (1965) Trans-Tridecen- (2)-al-(1) die geruchsbestimmende Komponente des Corianders im vegetativen Stadium. *Die Naturwissenschaften* 52: 642

Rice PF (1970) Some biological effects of volatiles emanating from wood. *Canadian Journal of Botany* 48: 719-735

Rice PJ, Coats JR (1994) Insecticidal properties of monoterpenoid derivatives to the House fly and red flour beetle. *Pesticide Science* 41: 195-202

Rösch M, Fischer E, Märkle T (2005) Human diet and land use in the time of the Khans-Archaeobotanical research in the capital of the Mongolian Empire, Qara Qorum, Mongolia. *Veget Hist Archaeobot* 14: 485-492

Scheidecker K (2004) Sippenhaft ist aufgehoben. *ÖKO-TEST* 7 :55-57

Schulz S, Nyce JW (1991) Inhibition of protein isoprenylation and p21ras membrane association by dehydroepiandrosterone in human colonic adenocarcinoma cells by dehydroepiandrosterone: role of isoprenoid biosynthesis. *Cancer Research* 52:1372

Scortichini M, Rossi MP (1991) Preliminary in vitro evaluation of the antimicrobial activity of terpenes and terpenoids towards *Erwinia amylovora* (Burrill) Winslow et al. *Journal of Applied Bacteriology* 71:109-112

SDB: Sicherheitsdatenblatt zu Corianderöl EuAB 5.00, Version 9, Stand 24.10.2005, Frey & Lau GmbH

Shahidi Bonjar GH (2004) Screening for Antibacterial Properties of Some Iranian Plants Against Two Strains of Escherichia Coli. Asian Journal of Plant Sciences 3 (3): 310-314

Shoff SM, Grummer M, Yatvin MB, Elson CE (1991) Concentration-dependent increase of murine P388 and B16 population doubling time by the acyclic monoterpene perillyl alcohol. Cancer Letters 96:15-21

Shrimpton DM, Whitney HS (1968) Inhibition of growth of blue stain fungi by wood extractives. Canadian Journal of Botany 46: 757-761

Shrivashankara K S, Roy T K, Varalakshmi B, Venkateshwarlu G, Selvaraj Y (2003) Leaf essential oils of coriander (*Coriandrum sativum* L) cultivars. Indian Perfumer 47 (1): 35-37

Singh G, Kapoor IPS, Pandey SK, Singh UK, Singh RK (2002) Studies on Essential Oils: part 10; Antibacterial Activity of Volatile Oils of Some Spices. Phytotherapeutical Research 16:680-682

Smallfield B M, Klink J W, Perry N B, Dodds K G (2001) Coriander Spice Oil: Effects of Fruit Crushing and Distillation Time on Yield and Composition. Journal of Agriculture and Food Chemistry 49: 118-123

Sugawara Y, Hara C, Aoki T, Sugimoto N, Masujima T (2000) Odor distinctiveness between enantiomers of linalool: difference in perception and responses elicited by sensory test and forehead surface potential wave measurement. Chemical Senses 25:77-84

Suhonen R, Keskinen H, Björkstén F, Vaheri E, Zitting A (1979) Allergy to coriander. A case report. Allergy 34 (5): 327-330

Swenson DH, Miller EC, Miller JA (1974) Aflatoxin B1-2,3-Oxide: Evidence for In vivo Formation in Rat Liver and by human liver microsomes In vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 60:1036-1043

Tantaoui-Elaraki A, Beraoud L (1994) Inhibition of Growth and Aflatoxin Production in *Aspergillus Parasiticus* by Essential Oils of Selected Plant Materials. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology* 13(1): 67-72

Teuscher E, Melzig M, Villmann E, Möritz KU (1990) Untersuchungen zum Wirkmechanismus ätherischer Öle. *Zeitschrift für Phytotherapie* 11: 87-92

Thestrup-Petersen K (1998) Bacteria and the skin: clinical practice and therapy update. *British Journal of Dermatology* 139: 1-3

Thestrup-Petersen K (2000) Clinical aspects of atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology* 25: 535-43

Tong M M, Altman PM, Barnetson RS (1992) Tea tree oil in the treatment of tinea pedis. *Australasian Journal of Dermatology* 33 (3): 145-149

Toshiko H (2003) Inhibitory Effects of terpenes on the growth of *Staphylococcus aureus*. *Natural Medicines* 57(2):64-67

Traina O, Cafarchia C, Capelli G, Iacobellis NS, Otranto D (2005) In vitro acaricidal activity of four monoterpenes and solvents against *Otodectes cynotis*. *Experimental and Applied Acarology* 37:141-146

Tsao R, Zhou T (2000) Antifungal activity of Monoterpenoids against Postharvest Pathogens *Botrytis cinerea* and *Monilinia fructicola*. *Journal of Essential Oil Research* 12: 113-121

Van Duuren BL, Goldschmidt BM (1976) Cocarcinogenic and tumor-promoting agents in tobacco carcinogenesis. *Journal of National Cancer Institutions* 56:1237

Van Toorenenbergen A W, Dieges P H (1985) Immunoglobulin E antibodies against coriander and other spices. *The Journal of allergy and clinical immunology* 76(3): 477-481

Verma JP (1986) Bacterial Blight of Cotton. In Boca Raton, CRC Press, Florida

Wagner H, Wiesenauer M (1995) Ekzeme, allergische Reaktionen der Haut, Neurodermitis. In: *Phytotherapie – Phytopharmaka und pflanzliche Homöopathie*, Gustav–Fischer Verlag, S. 354–57

Wagner H (1999) Ätherischöl-Drogen. In: *Wagner (1999) Arzneidrogen und ihre Inhaltsstoffe*, Band 2, 6. Aufl., wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 86 ff.

Wattenberg LW, Coccia JB (1991) Inhibition of 4-(methyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone carcinogenesis in mice by D-limonene and citrus fruit oils. *Carcinogenesis* 12:115

Weber N, Schönwiese S, Klein E, Mukherjee K D (1999) Adipose Tissue Triacylglycerols of Rats are modulated differently by dietary isomeric Octadecenoic Acids from Coriander Oil and high oleic Sunflower Oil. *European Journal of Nutrition* 129: 2206-2211

Weiß RF (1991) In: *Weiß RF Lehrbuch für Phytotherapie*, 7. Auflage, Hippokrates, Stuttgart, S. 53ff

Wogan GN (1973) Aflatoxin Carcinogenesis. In: *Busch H (ed) Methods in Cancer Research*, Vol VIII, Academic, New York, pp 309-344

Yoshida Y, Kavata M, Katayama M, Horiuchi H, Kita Y, Takai Y (1991) A geranylgeranyltransferase for rhoA p21 distinct from the farnesyltransferase for ras p21s. *Biochemical, Biophysical Research Communications* 175:720

Yu SG, Hildebrandt LA, Elson CE (1995) Geraniol an inhibitor of mevalonate biosynthesis, suppresses the growth of hepatomas and melanomas transplanted to rats and mice. European Journal of Nutrition 125: 2763-2767

Internetrecherche:

Cilantro (2003) www.watercress.com/pages/specialty/cilantro.htm

Katzer G (2000) Coriander. www.wang.kfunigraz.ac.at/~katzer/engl/Cori_sat.html

Erutan E (1999) Koriander. Die Natur heilt - Was sie schon immer über Ätherische Öle wissen wollten. www.google.de

Amsar (2003) Oleoresins. Coriandrum sativum seeds. www.amsar.com

Holistic (2003) Herb information. Coriander. www.holistic-online.com/Herbal-Med/_Herbs/h142.html

www.florahealth.com

www.wikipedia.de

11 Curriculum vitae

Zur Person

Vagma Djallalzada

geboren am 28.1.1981 in Aachen

Nationalität: deutsch

Familienstand: ledig

Eltern: Dr. med. Sabara Djallalzada

Dr. Ing. Qiamuddin Djallalzada

Geschwister: Layan Djallalzada

Schulbildung

1987-1991

KGS auf der Hörn Grundschule, Aachen

1991-2000

Couven-Gymnasium, Englisch-Deutsch Bilingualer

Zweig, Aachen

Englisch-Deutsch Bilinguales Abitur; Note 1,9

1997-1998

South Brunswick High School New Jersey, USA

Studium

2000-2001

Jurastudium, Universität Köln

2001-2002

Medizinstudium, RWTH Aachen

seit 2002

Medizinstudium, Albert-Ludwigs Universität Freiburg

09/2003

Ärztliche Vorprüfung

Famulaturen

02-03/2004

Chirurgie, Marienhospital, Aachen

03-04/2004

Allgemeinmedizinpraxis, Aachen

09/2004

Innere Medizin, Universitätsklinikum, Aachen

03/2005

Anästhesie Klinikum Spandau, Berlin

09/2005

Pädiatrie, Universitätsklinikum, Aachen

Praktisches Jahr

08-12/2006

Innere Medizin, Universitätsklinikum, Freiburg

01/2006-03/2007

Chirurgie, NY Downtown Hospital, NYU, New York, USA

04-05/2007

Pädiatrie, Universitätsklinikum, Freiburg

06-07/2007

Pädiatrie, Mayo General Hospital, Galway University,
Irland

12 Kongress Poster

Teile dieser Arbeit sind veröffentlicht worden beim:

25th ANNUAL MEETING OF THE

EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES

Porto, Portugal, May 2-4, 2007



Coriander oil for the prevention and treatment of superficial skin infections



Bartelke S¹, Engels I¹, Djalalzada V¹, Schempp C², Augustin M³, Frank U¹

¹Institute of Environmental Medicine and Hospital Epidemiology, ²Department of Dermatology, Freiburg University Hospital, Freiburg, Germany,

³Department of Dermatology, Hamburg University Hospital, Hamburg-Eppendorf, Germany

ABSTRACT

The objective of the study was to identify the character-impact ingredients in coriander oil by dividing the crude oil into different fractions using thin-layer chromatography, and to analyze the fractions by two-dimensional gas chromatography/mass spectrometry. A further aim was to investigate the antimicrobial effect of the crude coriander oil and its components on clinical isolates of 10 different bacterial species, all of which cause superficial skin infections.

The essential oil and its fractions 4 and 5 showed excellent antibacterial activity towards the majority of the bacterial strains tested. However, the antimicrobial activity of fraction 5 was consistently higher than that of the other fractions. Fraction 5 sterilized all trials within the clinically recommended concentration of 6% (V/V), whereas the crude coriander oil and fraction number 4 showed fewer effects.

We identified the most important antimicrobially active ingredients in coriander oil and will be able to present a new antibiotic active substance with a known fingerprint, whose reproducible and duplicable composition can be used in any topical application form.

25th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Porto, Portugal, May 2-4, 2007

INTRODUCTION

A large variety of antimicrobial agents are used to treat bacterial infections in humans and animals. However, there is a constant threat of resistance developing against these agents. Therefore, it is necessary to develop alternative natural and safe methods for controlling infections. An essential oil extracted from the seeds of *Coriandrum sativum* has shown antimicrobial activity against various pathogenic microorganisms.

MATERIAL AND METHODS

Thin-layer-chromatography was used to separate five different fractions from the test substance. They were eluted by a mixture of toluol/methanol 97:3 (V/V) on a silic acid 60 column. Some of the pure major components (Linalool, Campher, α -Pinen, Limonen, p-Cymene and α -Terpineol) were compared according to their run. Gas-chromatography coupled to a mass-spectrometer was used to identify the oil components according to their retention indices (RI) and mass spectra. Antimicrobial susceptibility testing was performed by disc diffusion and macrodilution technique. The minimal inhibitory concentrations (MIC) and minimal bactericidal concentrations (MBC) were measured by the twofold serial broth dilution method in brain heart infusion, with coriander oil concentrations ranging from 0.03 to 8 % V/V. Clinical isolates (n=10) belonging to the following bacterial species were tested: Methicillin-sensitive and -resistant *S. aureus*, group A streptococci, viridans streptococci, *E. faecium*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *C. albicans*. In addition, *S. aureus* (MSSA) ATCC 6538, *S. aureus* (MRSA) ATCC 43300, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. coli* DGMH 11229, *P. aeruginosa* ATCC 15442, *S. mitis* ATCC 11843 and *C. albicans* ATCC 10231 were used as control strains.

CONCLUSIONS

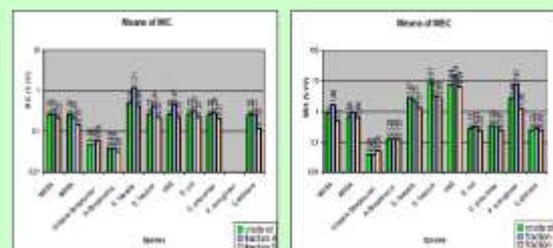
- Coriander oil and its components have a strong antibacterial activity against a variety of human pathogenic bacteria
- Coriander oil needs further exploitation as an alternative source of natural antibacterial agents
- Topical application of coriander oil, eg. as an active ointment ingredient, may be a promising approach for treating superficial skin infections*

RESULTS

GC-MS analysis of the different fractions, separated by thin-layer-chromatography proved that separation was successful.



The essential oil and its fractions 4 and 5 showed excellent antibacterial activity towards the majority of the bacterial strains tested. However the antimicrobial activity of fraction 5 was consistently higher than that of the others. Fraction 5 sterilized all trials within the clinically recommended concentration of 6% (V/V), whereas the crude coriander oil and fraction No. 4 showed fewer effects.



- Coriander oil ointment (Coritop®) will be marketed by Hans Kammr GmbH, Königsbrunn, Germany.

