

1. Einleitung

1.1. Botanik

Weihrauch (*Boswellia*) gehört zur Familie der *Burseraceae*, den Balsambaumgewächsen, und damit zur Klasse der *Rosopsida*. Diese gerbstoffreiche Pflanzenfamilie zählt zur Unterklasse der *Rosidae*, den Rosenähnlichen, und zur Ordnung der *Anacardiales*. Diese Pflanzenordnung beinhaltet sowohl die Familie der *Anacardiaceae*, deren Arten häufig ätherisch-ölreiche oder gummiartige Balsame enthalten, als auch die Familie der *Burseraceae*, deren Vertreter vereinzelt Harze liefern. Neben dem Weihrauch sind auch die *Commiphora*-Arten dieser Familie zugehörig. Wichtige *Boswellia*-Arten sind:

<i>Boswellia fereana</i> BIRDW.	(syn. <i>B. freriana</i> BIRDW., Afrikanisches Elemi)
<i>Boswellia papyrifera</i>	(syn. <i>Amyris papyrifera</i> GAILL., Äthiopisches Olibanum)
<i>Boswellia carteri</i> BIRDW.	(syn. <i>B. sacra</i> FLUEKINGER, <i>B. undulato-crenata</i> , Arabischer Weihrauch)
<i>Boswellia serrata</i> ROXB.	(syn. <i>B. glabra</i> ROXB., <i>B. thurifera</i> COLEBR., <i>Libanus thuriferus</i> , Indischer Weihrauch) ^{[1], [2], [3]}



Abbildung 1 links: botanische Zeichnung von *B. sacra* ^[4]

rechts: Weihrauchbaum ^[5]

Da sich das Harz der verschiedenen *Boswellia*-Arten in ihrer Zusammensetzung unterscheidet, werden nur wenige - wie *B. serrata* oder *B. sacra* - für therapeutische Zwecke eingesetzt.

Mit dem Begriff Weihrauch wird sowohl die Pflanze (Abb. 1) als auch das Harz (Abb. 2)



Abbildung 2
getrocknetes Harz^[4]

bezeichnet, dagegen wird der Begriff Olibanum (hebräisch lebonak, bedeutet Milch^[6]) nach deutschen Arzneibüchern (seit 1887 im DAB1 und seit 1944 im Ergänzungsband DAB6 aufgeführt)^{[7], [8]} lediglich für das Harz von *B. carteri* genutzt und der Begriff Salai guggal für das Harz von *B. serrata*. Der strauchartige Weihrauchbaum wächst vor allem in den Trockengebieten Afrikas (Äthiopien, Somalia), in Arabien (Oman, Jemen) und Indien^{[2], [9], [10]}. Das Harz wird durch

Einschnitte an Stamm und Ästen gewonnen, wobei das zuerst austretende vorwiegend minderwertig und erst das anschließend gewonnene, hellere, meist tropfenförmige Weihrauchharz qualitativ hochwertig ist (Abb. 3)^{[2], [11]}. Allein in Indien werden davon jährlich 800-1000 t geerntet^[12]. Hauptbestandteile des Weihrauchs sind Harze (15-16% Harzsäuren und Triterpenester, 45-55% Sesqui-, Di- und Triterpene), Polysaccharide (25-30%, wasserlösliche Schleime und Gummi) und ätherische Öle (5-9%)^{[3], [13], [14]}. Widersprüche gibt es in der Literatur über die halluzinogene Wirkung des Weihrauchs, da beim Räuchern des Harzes Tetrahydrocannabinol (THC) entstehen soll^{[6], [15], [16]}. Durch Untersuchungen verschiedener Weihrauchharze konnten sowohl 1981 PAILER *et al.*^[13] als auch 1991 KESSLER *et al.*^[17] keine Cannabinole nachweisen, so dass berauschende Zustände anderen Ursprungs sein müssen^[18].

1.2. Geschichtliches

Historisch gesehen hat der Einsatz von Weihrauch für Kult- und Heilzwecke eine lange Tradition. Seit jeher wird das Harz in verschiedenen Religionen als Räuchermittel für Kulthandlungen verwendet. So findet der Weihrauch z.B. in der katholischen Liturgie in der Messe und im Stundengebet Anwendung und symbolisiert Reinigung, Verehrung und Gebet. Auch in der orientalischen und orthodoxen Liturgie wird das Harz als Duft des Himmels verwendet. Bereits im alten Ägypten wurde das getrocknete Weihrauchharz neben kultischen Zwecken wie Mumifizierungen auch als desinfizierendes und entzündungshemmendes Räucher- und Heilmittel genutzt. Die Düfte des Harzes dienten zur Beeinflussung des Wohlbefindens und der Psyche^{[12], [19]}. Auch in der Antike wurde der Weihrauch von Gelehrten wie Hippokrates (460-375 v. Chr.), Dioskurides (40-90 n. Chr.) oder Galen (129-



Abbildung 3

Weihrauch-Ernte ^{[23], [16]}

199 n. Chr.) vielfältig genutzt ^{[16], [18], [20]}. Bereits zur damaligen Zeit fand das Harz Anwendung u. a. als Wundreinigungsmittel, gegen Schuppenflechte, Entzündungen, Geschwüre oder Rheuma ^{[21], [22]}.

In der orientalischen Heilkunde wird der Weihrauch (*B. sacra*, *B. serrata*) traditionell zur Stimulierung des Wohlbefindens eingesetzt ^[18]. Die Ayurvedische Medizin Indiens setzt das Harz (*B. serrata*) unter der Bezeichnung „Salai guggal“ seit Jahrtausenden vor allem bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, Entzündungen, rheumatischen Erkrankungen oder Schuppenflechten ein ^{[3],}

^{[12], [21], [22], [24], [25]}. In der europäischen Naturheilkunde

dagegen wurde Weihrauch zwar im 19. Jh. noch für innere und äußere Anwendung bei Heiserkeit, Abszessen oder rheumatischen Erkrankungen erwähnt, aber das Harz und andere Naturheilmittel spielten nach Beginn des 20. Jh. durch chemisch-pharmazeutische Medikamente kaum noch eine Rolle ^{[2], [19], [26]}.

1.3. Boswelliasäuren

Die wichtigsten Inhaltsstoffe des Weihrauchs sind die Boswelliasäuren (Abb. 4). Zu deren Hauptvertreter gehören die β -Boswelliasäuren; dagegen kommen die α -Boswelliasäuren nur zu einem sehr geringfügigen Anteil vor ^{[8], [27]}.

Boswelliasäure	Gehalt im Extrakt in %
β -Boswelliasäure	15-25
3-Acetyl- β -boswelliasäure	0,05-3
11-Keto- β -boswelliasäure	4-15
3-Acetyl-11-keto- β -boswelliasäure ^[28]	0,001-2

Tabelle 1 Gehalt an Boswelliasäuren

Abhängig von Herkunft und Qualität des Weihrauchharzes variiert der Gehalt an Boswelliasäuren [8], [25]. In Tabelle 1 sind die von JAUCH publizierten Boswelliasäuregehalte im Extrakt von *B. serrata* dargestellt [29].

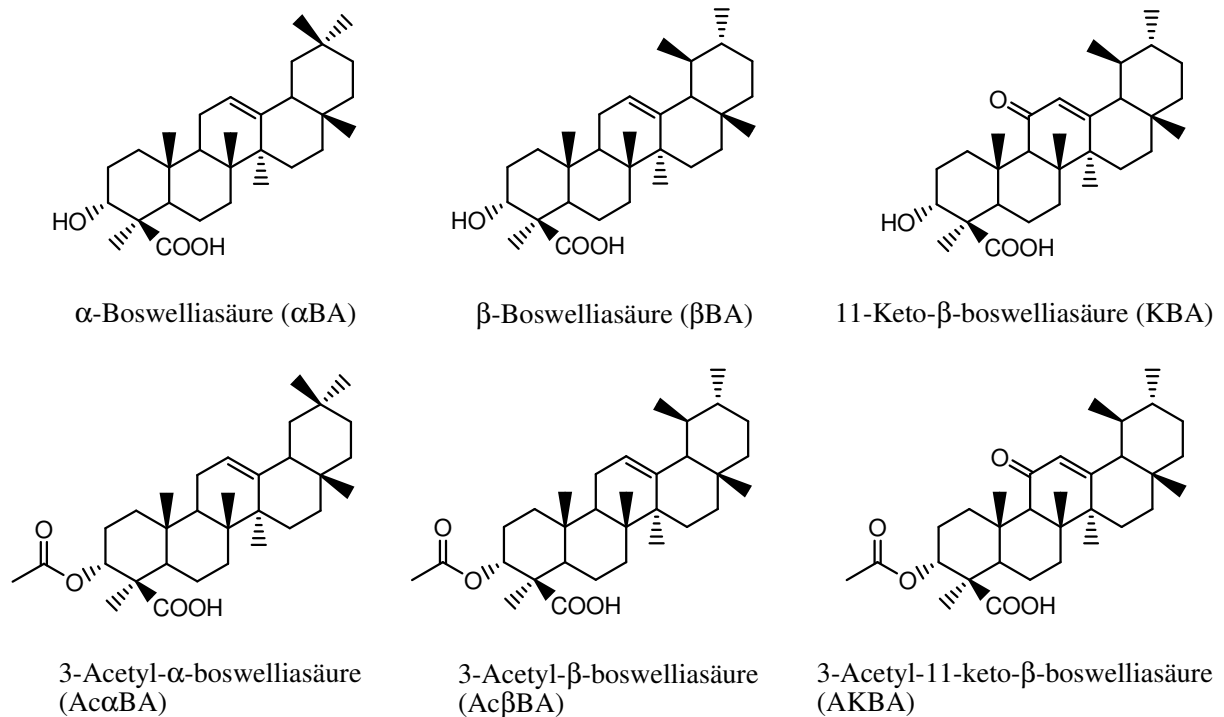


Abbildung 4 Strukturen der Boswelliasäuren

Die Boswelliasäuren sind pentazyklische Triterpene der Ursan- bzw. Oleanan-Reihe. Diese sind ebenso wie die tetrazyklischen Triterpene, zu denen die Tirucallsäuren gehören, in der Natur weit verbreitet. Der Grundbaustein der Terpene, die zu den sekundären Pflanzenstoffen gehören, ist das Isopren, so dass die Unterteilung der Terpene anhand ihrer Isopreneinheiten erfolgt.

1.4. Pharmakologie

1.4.1. Hemmung der Leukotrien-Biosynthese

Nachdem die Anwendungen traditioneller Naturheilmittel durch chemisch-pharmazeutische Arzneimittel weitgehend verdrängt wurden, gelangen gegenwärtig diese meist nebenwirkungsarmen Heilmittel wieder in den Mittelpunkt des therapeutischen Interesses. So wird z.B. im Bereich chronisch entzündlicher Erkrankungen nach Alternativen gesucht, da durch synthetische Präparate teils schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet wurden.

Allein in Deutschland sterben jährlich bis zu 20 000 Patienten an Nebenwirkungen ^[12].

Entzündungen im Allgemeinen zeichnen sich u. a. durch Schwellung, Rötung und Schmerzen aus ^[30]. Diese Symptome werden durch verschiedene Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine oder Leukotriene hervorgerufen. Derzeit werden diese Erkrankungen durch Hemmung der Prostaglandin-Synthese behandelt. Dabei werden zum einen nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) / Antirheumatika wie z.B. Ibuprofen, Acetylsalicylsäure oder Naproxen eingesetzt und zum anderen Glucokorticoide wie Cortison oder Methylprednisolon (Abb.5), die alle starke Nebenwirkungen aufweisen.

So treten bei den Antiphlogistika vor allem Beschwerden im Magen-Darm-Bereich auf; es kann dort u. a. zu Reizungen, Blutungen oder Geschwüren kommen. Schwerwiegende Probleme entstehen besonders bei der Anwendung von Glucokorticoiden, insbesondere bei der Behandlung chronischer Erkrankungen. Dabei sind allgemein beobachtete Nebenwirkungen: Schwächung der Immunabwehr, Wasserspeicherung im Gewebe, Gewichtszunahme sowie die Entstehung von Magengeschwüren, Diabetes und Osteoporose.

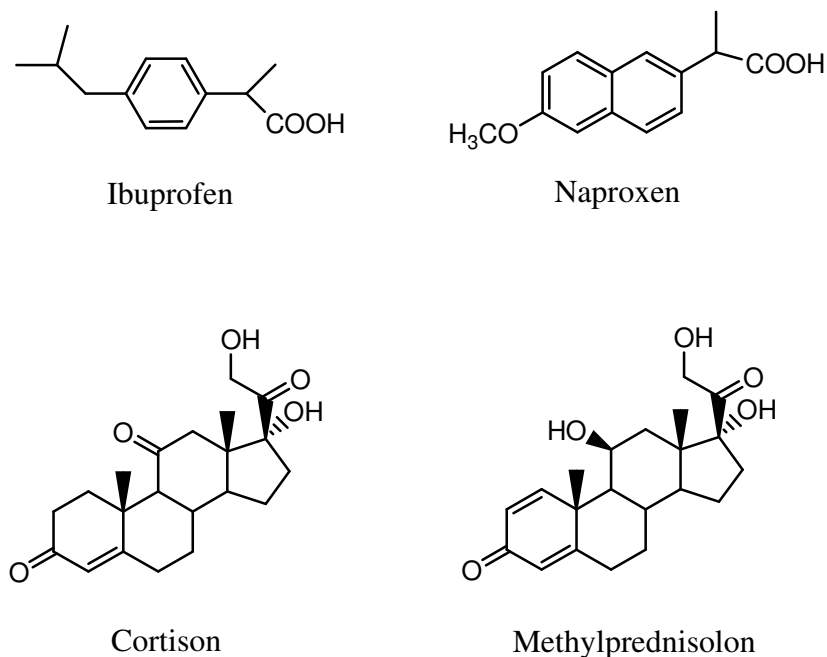


Abbildung 5 *Beispiele für Antiphlogistika (Ibuprofen, Naproxen) und Glucokorticoide (Cortison, Methylprednisolon)*

Auf der Suche nach alternativen Möglichkeiten trifft man im Bereich der Naturstoffe auf das Weihrauchharz und die darin enthaltenen Boswelliasäuren. Die traditionelle Verwendung des Weihrauchs zeigt, dass dieser nicht nur entzündungshemmend und antiarthritisch ^[31], sondern

auch antimikrobiell^[2], hepatoprotektiv^{[8], [32]} und immunmodulatorisch wirkt^{[25], [33], [34], [35]}. Neben diesen Wirkungen des Harzes sind bei dessen Anwendung keine Toxizitäten und kaum Nebenwirkungen bekannt. Lediglich kann es zu Magenbeschwerden, Übelkeit oder Sodbrennen kommen. Außer diesen gastrointestinalen Beschwerden können auch Hautirritationen auftreten, wobei sich aber alle auftretenden Nebenwirkungen in bisherigen Untersuchungen als reversibel erwiesen.

1986 konnten SINGH und ATAL^[31] die entzündungshemmende Wirkung des Weihrauch-Extrakts anhand der Untersuchungen von künstlich erzeugten Ödemen auf Rattenpfoten beobachten. Des Weiteren zeigten langfristige Toxizitätsstudien an Kaninchen (über drei Monate) und an Primaten (über sechs Monate) keine nachteiligen Folgen für die Tiere.

Durch AMMON *et al.* konnte 1991 die antiinflammatorische Wirkung des Weihrauch-Extraktes auf eine Hemmung des Enzyms 5-Lipoxygenase zurückgeführt werden, wobei besonders die acetylierten Boswelliasäuren als effektive Inhibitoren identifiziert wurden^{[36], [37]}. Die 5-Lipoxygenase ist das Schlüsselenzym der Leukotrien-Biosynthese.

Weitergehende Untersuchungen hinsichtlich des Wirkmechanismus der Acetyl-Derivate auf die Cyclooxygenase von Thrombozyten zeigten, dass selbst bei Konzentrationen von bis zu 400 µM keine Hemmung erfolgte. Das Enzym Cyclooxygenase ist verantwortlich für die Bildung der Prostaglandine.

Dies zeigt, dass Boswelliasäuren selbst bei sehr hohen Konzentrationen keinerlei Einfluss auf die Prostaglandin-Biosynthese (Abb.6) ausüben, sondern als hochselektive Inhibitoren der 5-Lipoxygenase wirken und so gezielt in die Leukotrien-Biosynthese (Abb.6) eingreifen.

Prostaglandine gehören wie die Leukotriene zu den Eicosanoidhormonen und werden durch die Cyclooxygenase aus Arachidonsäure gebildet. Sie sind neben der Stimulierung von Entzündungsreaktionen für eine Reihe wichtiger Prozesse im Körper verantwortlich wie z. B. Auslösen des Schlafes, Regulation der Durchblutung und des Ionentransportes. Entzündungen wurden bislang lediglich durch eine unselektive Hemmung der Synthese aller Prostaglandine behandelt. Dies erfolgt durch Inhibition der Cyclooxygenase, von der es die zwei Isoformen COX-I und COX-II gibt.

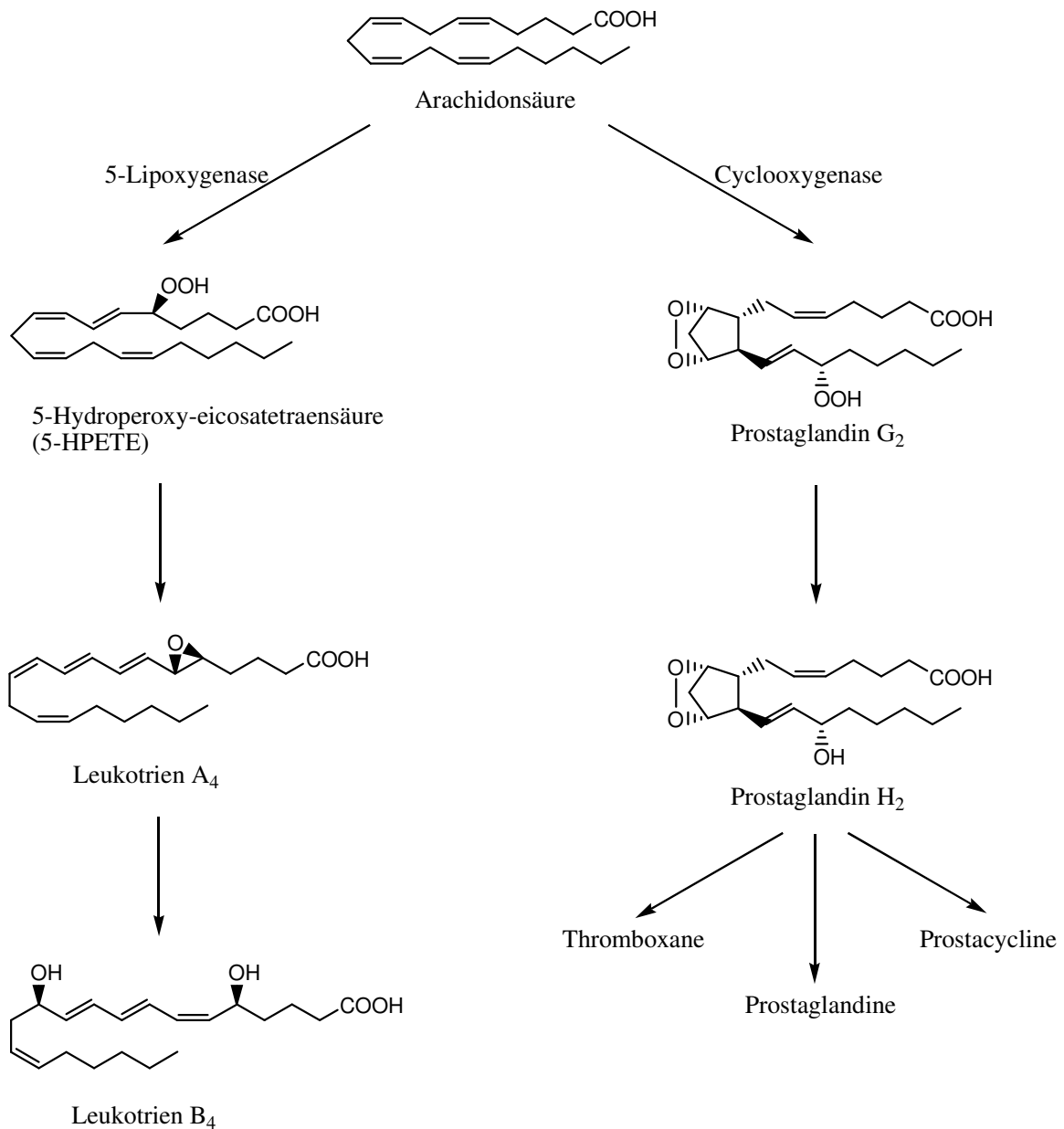


Abbildung 6 Leukotrien- und Prostaglandin-Biosynthese ausgehend von Arachidonsäure

Bei Entzündungen spielt besonders COX-II eine wichtige Rolle. Werden nichtsteroidale Hemmer wie Acetylsalicylsäure eingesetzt, erfolgt die Inhibierung unselektiv, so dass neben der Synthese der Entzündungsmediatoren auch alle anderen Prostaglandine beeinflusst werden. Zwar wurden auch spezifische COX-II-Hemmer entwickelt wie z.B. Celecoxib und Rofecoxib (Abb. 7), diese zeigten jedoch teils schwere Nebenwirkungen wie z.B. Thrombose und ein erhöhtes Herzinfarkt-Risiko.

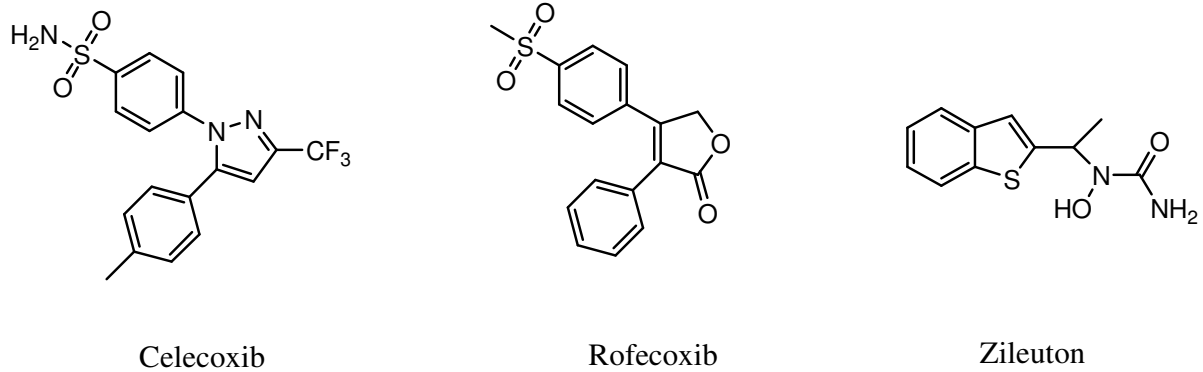


Abbildung 7 Beispiele für COX-II- und Lipoxygenase-Inhibitoren

Eine dauerhafte Anwendung von COX-Hemmern bei chronisch entzündlichen Erkrankungen ist ungeeignet, da sowohl eine Inhibierung aller Prostaglandine erfolgt als auch die Einnahme dieser Medikamente zu schweren Nebenwirkungen führen kann.

Sinnvoller scheint daher eine Hemmung der Leukotrien-Biosynthese, da chronische Entzündungen wie Morbus Crohn, Asthma bronchiale oder auch Psoriasis eine erhöhte Konzentration an Leukotrienen aufweisen (Tab. 3). Dies führt u. a. zu einer Durchlässigkeit der Gefäßwände, was entzündliche Schwellungen bzw. Ödembildungen hervorrufen kann ^{[12], [38]}.

Organ / Körperregion	Erkrankungen
Zentralnervensystem	Glioblastomere Astrozytome
Gelenke	Rheumatoide Arthritis Gicht Chronische Polyarthritits
Haut	Psoriasis
Lunge	Asthma bronchiale Mucoviscidose
Magen / Darm	Morbus Crohn Colitis ulcerosa Leberzirrhose

Tabelle 2 Beispiele für Erkrankungen, bei denen eine erhöhte Leukotrien-Konzentration auftritt ^[8]

Leukotriene werden durch die 5-Lipoxygenase, dem Schlüsselenzym der Leukotrien-Biosynthese, in den Leukozyten gebildet. Im Gegensatz zu den Prostaglandinen, die bei verschiedensten Körperfunktionen eine wichtige Rolle spielen, haben Leukotriene lediglich eine pathophysiologische Funktion bei Entzündungsreaktionen und Allergien.

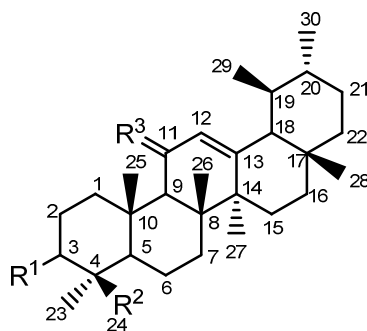
Bisher sind kaum Medikamente (z.B. Zileuton, Abb.7) bekannt, die die Aktivität der 5-Lipoxygenase und damit selektiv die Leukotrien-Biosynthese hemmen.

Allerdings konnte neben AMMON *et al.* auch SAFAYHI *et al.* 1992 die Boswelliasäuren als hochspezifische Nonredox-Inhibitoren in Bezug auf eine 5-Lipoxygenase-Aktivität identifizieren, deren Hemm-Wirkung nonkompetitiv und reversibel erfolgt. Den deutlichsten Einfluss auf die Bildung des Leukotriens B₄ (LTB₄, Abb. 6) zeigte **AKBA**, die schon im Bereich von IC₅₀ = 1,5 µM inhibiert^{[39], [40]}. Vergleichend wurde auch die Wirkung von Hydrocortison auf die LTB₄-Bildung untersucht, welches allerdings auch in einem Konzentrationsbereich von 10⁻¹² bis 10⁻⁵ M keinen inhibitorischen Effekt aufwies^[41]. Weitere Untersuchungen zeigten, dass die hochselektive Inhibierung der 5-Lipoxygenase durch eine selektive, Ca²⁺-regulierende Bindungsstelle auf dem Enzym für Boswelliasäuren erfolgt^[42].

1995 wurde durch SAFAYHI *et al.* die inhibitorische Wirkung von **AKBA** mit anderen pentazyklische Triterpene (Ursolsäure, Amyrin), die keine 11-Keto-Funktion bzw. keine Carboxyl-Funktion an Ring A besitzen, verglichen. Auch hier wurde die 5-Lipoxygenase durch **AKBA** sowohl im Zelltest als auch im zellfreien Assay im Bereich von IC₅₀ = 1,5 µM und IC₅₀ = 7 µM deutlich stärker gehemmt als durch Ursolsäure oder α-Amyrin (Tab. 3, Abb. 8)^{[43], [44]}.

Betrachtet man den strukturellen Einfluss verschiedener Triterpene auf die Inhibition der 5-Lipoxygenase, so scheinen generell eine 11-Keto-Funktion sowie eine hydrophile Gruppe an C4 für eine Hemmwirkung auf das Enzym unentbehrlich zu sein, wohingegen eine Hydroxylgruppe an C3 nicht erforderlich ist (Tab. 2)^[8].

Neben der Inhibierung der 5-Lipoxygenase konnte ebenfalls durch SAFAYHI *et al.* 1997 eine Verringerung der enzymatischen Aktivität der humanen Leukozytenelastase (HLE) beobachtet werden. **AKBA** hemmte das Enzym im Bereich von IC₅₀ = 15 µM, **βBA** bei einer Konzentration von IC₅₀ = 20 µM. Zur Hemmung der Leukozytenelastase ist im Vergleich zur Inhibierung der Leukotrien-Biosynthese eine höhere Konzentration an Boswelliasäuren notwendig. Das Enzym HLE spielt ähnlich wie die 5-Lipoxygenase bei Erkrankungen wie Chronische Bronchitis und Rheumatische Arthritis eine Rolle.



Verbindung	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ (µM) System A	IC ₅₀ (µM) System B
3-Acetyl-11-keto-β-boswelliasäure	α-OAc	COOH	O	1,5 ± 0,2	7,0 ± 2,2
11-Keto-β-boswelliasäure	α-OH	COOH	O	2,8 ± 0,2	14,6 ± 7,6
11-Keto-diol	α-OH	CH ₂ OH	O	4,5 ± 1,2	45,3 ± 11
β-Boswelliasäure	α-OH	COOH	2H	partielle Inhibition	partielle Inhibition
Amyrin	β-OH	CH ₃	2H	keine Inhibition (bis 50 µM)	keine Inhibition (bis 50 µM)

Tabelle 3 Einfluss struktureller Veränderungen an C3, C4 und C11 am Steroidgerüst auf die 5-Lipoxygenase-Aktivität in System A (neutrophile Granulozyten) und in System B (zellfrei)^[8]

Am Modell neutrophiler Granulozyten konnte 2000 durch SAFAYHI *et al.* beobachtet werden, dass die inhibitorische Wirkung des Weihrauch-Extraktes konzentrationsabhängig ist. Dabei zeigten die Untersuchungen bei niedrigen Extrakt-Konzentrationen (2,5-10 µg/ml) eine bis zu 150%ige Steigerung der Bildung von 5-Lipoxygenase-Produkten^[39]. Erst ab einer Konzentration von 20 µg/ml wurde eine Hemmwirkung erreicht. Die Ursache dieser Konzentrationsabhängigkeit beruht auf dem im Harz enthaltenen tetrazyklischen Triterpen 3-Oxo-tirucall-8,24-dien-24-säure (Abb. 8), dessen steigernde Wirkung auf der Aktivierung eines MAPK/ERK-Kinase-(MEK-)/1/2-Inhibitor-sensitiven Mechanismus beruht^{[45], [46], [47]}. Erst hohe Konzentrationen an Boswelliasäuren scheinen die Wirkung der Tirucallsäure zu unterdrücken. Dieser Effekt kann durch die Verwendung isolierter Boswelliasäuren vermieden werden, so dass sowohl niedrigere Konzentrationen ausreichen als auch eine Verringerung der gastrointestinalen Beschwerden zu erwarten ist.

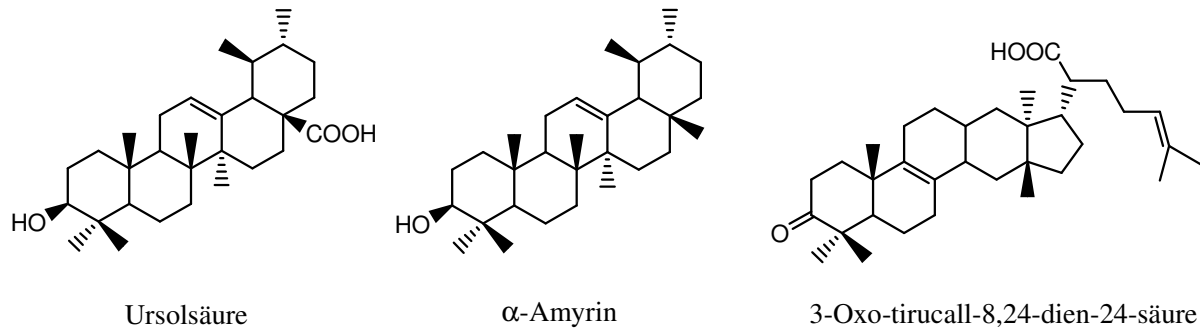


Abbildung 8 Struktur von Ursolsäure, α -Amyrin und 3-Oxo-tirucall-8,24-dien-24-säure

In den letzten Jahren konnte die pharmakologische Wirkung des Weihrauchs auch durch verschiedene klinische Studien untersucht und belegt werden. Im Besonderen wurde der Weihrauch-Extrakt durch die gewonnenen Erkenntnisse bei chronisch entzündlichen Erkrankungen eingesetzt, bei denen eine erhöhte Leukotrien-Konzentration zur Aufrechterhaltung der Entzündung mitverantwortlich ist (Tab. 3).

Bei einer Pilotstudie mit an Colitis ulcerosa leidenden Patienten wurde sechswöchig die Behandlung mit dem Standardpräparat Sulfasalazin (Abb. 9) und mit dem Extrakt von *B. serrata* vergleichend durchgeführt. Dabei wurden täglich je nach Gruppe 3x1 g Sulfasalazin oder 3x350 mg Weihrauch-Extrakt verabreicht. Bei beiden Patientengruppen konnte eine Remissionsrate von ca. 80% erreicht werden ^{[48], [49]}. Diese Studie wurde vier Jahre später wiederholt und es konnte durch den Weihrauch-Extrakt sogar eine 90%-ige Verbesserung des Krankheitsbildes beobachtet werden. Beim Sulfasalazin dagegen nur zu 70%. Dies zeigt, dass Weihrauch eine ausgezeichnete Alternative zum Standardpräparat Sulfasalazin bei der Behandlung von Colitis ulcerosa darstellt ^[50].

Bei einer placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit Patienten, die an Asthma bronchiale erkrankt waren, führte die sechswöchige Gabe von täglich 3x300 mg Weihrauchextrakt bei 70% der Erkrankten zu einer deutlichen Verbesserung der Krankheitssymptome ^[51].

In einer randomisierten, doppelblindkontrollierten Studie mit Morbus-Crohn-Patienten wurde die Wirkung von H15 (Tabletten aus dem Extrakt von *B. serrata*) und dem Standardpräparat Mesalazin (Abb. 9) verglichen. Es wurden über acht Wochen je nach Gruppe täglich 3x1 Tablette Mesalazin bzw. 3x400 mg H15 verabreicht. Es konnte bei beiden Präparaten ein vergleichbares Ergebnis festgestellt werden, wobei sich der Weihrauch-Extrakt durch geringere Nebenwirkung auszeichnete ^[52].

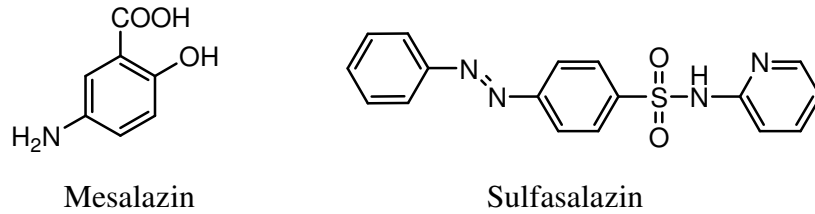


Abbildung 9 Struktur von Mesalazin und Sulfasalazin

1.4.2. antitumor-Wirkung

In neueren Untersuchungen konnte der Einfluss von Boswelliasäuren auf verschiedene Tumor- bzw. Krebszellen beobachtet werden ^{[53], [54], [55]}. So wurde sowohl eine Hemmung der Proliferation als auch Apoptose von Leukämiezellen (u.a. HL-60, CCRF-CEM) durch **AKBA** bei Konzentrationen von $IC_{50} = 30 \mu M$ beobachtet. Als Vergleich wurde das Amyrin eingesetzt, dessen Gegenwart auch bei erhöhter Konzentration keinerlei Einfluss auf das Wachstum der Leukämiezellen hatte ^[56]. Auch eine inhibitorische Wirkung auf verschiedene Glioblastomzelllinien (u.a. T98G, LN-229) konnte gezeigt werden. Dabei hemmten **AKBA**, **Ac β BA** und **β BA** bei Konzentrationen von $IC_{50} = 20 \mu M$, $27 \mu M$ und $40 \mu M$. Des Weiteren wurde eine Inhibition menschlicher Topoisomerase I und II durch Boswelliasäuren, vor allem durch **AKBA**, nachgewiesen ^[56]. Gegenwärtig werden Topoisomerase-Hemmer gegen Krebserkrankungen eingesetzt, so dass auch hier eine Anwendung des Weihrauchs bzw. der Boswelliasäuren möglich scheint.

Die Wirkung des Weihrauch-Extrakts auf Krebszellen wurde auch in klinischen Studien untersucht. So konnten bei der Untersuchung von Glioblastomen und Astrozytome beeindruckende Ergebnisse erhalten werden. Diese Hirntumore bilden vermehrt Leukotriene, welche zur Bildung von Ödemen beitragen. Dadurch treten häufig neurologische Störungen auf, die nicht auf den Tumor selbst, sondern auf die gebildeten Ödeme zurückzuführen sind. Bei dieser Studie konnten bereits nach siebentägiger Einnahme von 3×1200 mg Weihrauch-Extrakt täglich eine deutliche Volumenabnahme des peritumoralen Ödems um durchschnittlich ein Drittel und bei 50% der Erkrankten sogar Nekrosen des Tumorgewebes festgestellt werden. Dies zeigt nicht nur eine antiödematöse Wirkung, sondern auch einen zytotoxischen Effekt durch den Weihrauch bzw. die Boswelliasäuren ^{[49], [57], [58], [59], [60]}.

Dieser Effekt konnte auch in einer weiteren Behandlung beobachtet werden. So wurde einer Patientin mit Brustkrebs-Metastasen im Gehirn täglich 3×800 mg Weihrauch-Extrakt aus *B. serrata* verabreicht. Bereits nach 10-wöchiger Behandlung waren keine Metastasen im Gehirn mehr nachweisbar ^[61].

Bei einer weiteren Studie mit Patienten, die an malignen Glioblastomen erkrankten, wurde eine Konzentrationsabhängigkeit der Weihrauchgaben untersucht. Dazu wurde die erste Gruppe mit täglich 3x400 mg Extrakt behandelt, die zweite Gruppe mit 3x800 mg und die dritte Gruppe mit 3x1200 mg. Nach sieben Tagen führte die Behandlung lediglich bei der dritten Gruppe zur Verringerung des Ödems, aber es konnte keinerlei Einfluss auf die Größe des Tumors festgestellt werden. So kann zumindest eine Besserung der Symptome, die durch das peritumorale Ödem hervorgerufen werden, ermöglicht werden ^[57]. Man könnte davon ausgehen, dass die erfolgten Weihrauchgaben noch zu gering konzentriert sind bzw. die Behandlung in einem zu kurzen Zeitraum erfolgte, um nach dem Einfluss auf das Ödem auch den Tumor anzugreifen. Daher sind weitere Studien dringend erforderlich.

1.5. Zielstellung

All diese Untersuchungen zeigen, dass Boswelliasäuren, besonders **AKBA**, nicht nur hochselektiv die 5-Lipoxygenase hemmen und damit besonders gegen chronisch entzündliche Erkrankungen einsetzbar sind, sondern auch eine vielversprechende antitumor-Wirkung besitzen, die auf induzierte Apoptose und die Topoisomerase-Hemmung zurückzuführen ist.

Trotz positiver Untersuchungen gibt es bisher in Deutschland kein zugelassenes Medikament auf der Basis von Weihrauch. In Indien dagegen erfolgte die Zulassung des Weihrauch-Präparats „Sallaki“, allerdings lediglich zur Behandlung chronischer Polyarthritiden. Ebenso wurde dieses Medikament im schweizer Kanton Appenzell-Außerrhoden unter dem Namen „H15 Ayurvedica“ registriert. H15- bzw. Sallaki-Tabletten bestehen aus je 400 mg des Trockenextraktes aus *B. serrata* mit einem Gehalt von mind. 10 mg Boswelliasäuren^[62]. In Deutschland ist mittlerweile zumindest ein therapeutischer Einsatz durch ärztliche Verschreibung möglich ^{[8], [11], [49], [63], [64]}. Die Zulassung des Medikaments H15 in Deutschland gestaltet sich schwierig, da dafür standardisierte Extrakte, große klinische Studien und toxikologische Prüfungen notwendig sind. Ein erster Schritt in Richtung europaweiter Zulassung des Extraktes von *B. serrata* erfolgte im Dezember 2002 durch das Committee for Orphan Medicinal Products, der europäischen Zulassungsbehörde EMA in London; dieses veröffentlichte eine positive Stellungnahme in bezug auf die Behandlung von Hirnödemen, so dass die Anwendung des Weihrauchs als Therapeutikum auch in Europa in greifbare Nähe rückt.

Im Vergleich zum Weihrauch-Extrakt bietet der medizinische Einsatz reiner Boswelliasäuren verschiedene Vorteile. Zum einen sollten geringere Nebenwirkungen auftreten, da gastrointestinale Beschwerden durch Nebenbestandteile wie z.B. Bitterstoffe hervorgerufen

werden. Außerdem sind niedrigere Dosierungen möglich, da andere pharmakologisch wirksame Verbindungen wie die Tirucallsäuren, die einen aktivierenden Effekt auf die Leukotrien-Bildung zeigten, nicht vorhanden sind. Darüber hinaus ist die Zulassung isolierter Verbindungen weniger aufwändig, da eine komplizierte Standardisierung der Zusammensetzung wie bei der Verwendung von Weihrauch-Extrakt nicht notwendig ist. Aus diesem Grund war ein wichtiges Ziel dieser Arbeit die Entwicklung einer möglichst effizienten Methode zur Isolierung großer Mengen **AKBA**.

Bisher sind kaum Medikamente bekannt, die in die Leukotrien-Biosynthese selektiv eingreifen, so dass die Entwicklung neuer 5-Lipoxygenase-Inhibitoren von medizinischem Interesse ist. In den bisherigen Untersuchungen zeichnete sich **AKBA** durch die stärkste inhibitorische Wirkung aus. Aus diesem Grund stand neben der Isolierung die Derivatisierung des Grundgerüsts im Vordergrund, um den strukturellen Einfluss auf die inhibitorische Wirkung zu untersuchen. Dies sollte anhand eines einfachen Enzym-Screenings getestet werden.

Neben der Anwendung bei chronischen Entzündungen wurde durch neuere Untersuchungen ein Einfluss auf Krebszellen beobachtet. Diese Wirkung wird auf induzierte Apoptose und Topoisomerase-Hemmung durch die Boswelliasäuren zurückgeführt. Momentan erfolgt die Behandlung von Krebserkrankungen durch Topoisomerase-Hemmern, so dass eine Anwendung der Boswelliasäuren als alternatives, fast nebenwirkungsfreies Therapeutikum von wichtigem Interesse ist.

Gegenwärtig gibt es nur wenige Untersuchungen an Zelllinien und klinische Studien zur Behandlung von Krebserkrankungen mit Boswelliasäuren. Allerdings sind die Ergebnisse zwar vielversprechend, aber zum Teil widersprüchlich, da unklar ist, ob der Einfluss der Boswelliasäuren lediglich antiödematös oder doch zytotoxisch ist. Daher sind weitere Tests in Bezug auf die antitumor Wirkung der Boswelliasäuren dringend notwendig. Aus diesem Grund soll besonders der Einfluss von **AKBA** auf verschiedene Krebs-Zelllinien betrachtet und eine strukturelle Veränderung des Steroidgerüsts auf die antitumor-Wirkung untersucht werden.