

Weihrauch

(Boswellia serrata)

Prof. Dr. Sigrun Chrubasik-Hausmann

Fachärztin für Allgemeinmedizin

Zusatzausbildung in Naturheilverfahren und spezieller Schmerztherapie

Bereich Phytotherapie, Institut für Rechtsmedizin der Universität
Freiburg im Breisgau

www.uniklinik-freiburg.de/rechtsmedizin/forschung/phytomedizin.html

sigrun.chrubasik@klinikum.uni-freiburg.de

1. Zusammenfassung	4
2. Einleitung	5
3. Inhaltsstoffe	6
4. Anwendungsbereiche für Weihrauch	7
5. Dosisempfehlungen	7
6. Volkstümliche Anwendung	7
7. Experimentell nachgewiesene Wirkungen	8
7.1. Antientzündliche, antioxidative und analgetische Wirkung	8
7.2. Zell- und organprotektive Wirkung	10
7.3. Antiproliferative Wirkung	12
7.4. Hirnleistungssteigernde Wirkung	13
7.5. Immunmodulatorische Wirkung	13
7.6. Andere Wirkungen	14
8. Wirksamkeitsevidenz	15
8.1. In Studien untersuchte Weihrauchpräparate	15
8.2. Bei Erkrankung des rheumatischen Formenkreises und Sportverletzungen	15
8.3. Bei entzündliche Darmerkrankungen und funktionelle Darmstörung	18
8.4. Asthma bronchiale	20
8.5. Multiple Sklerose und Hirnödem durch intrakranielle Tumoren, Traumata oder Schlaganfall	21
8.6. Andere Indikationen	22
9. Pharmakokinetische Untersuchungen	24
10. Unerwünschte Wirkungen	24
11. Kontraindikationen	24
12. Interaktionen	24
13. Toxikologische Daten	25
13.1. Akute Toxizität	25
13.2. Subchronische Toxizität	25
13.3. Chronische Toxizität	26
13.4. Genotoxizität	26
13.5. Mutagenität	27
13.6. Zytotoxizität	27
13.7. Kanzerogenität	27
13.8. Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	27
14. Literatur	28

1. Zusammenfassung

Das durch Einschnitte in Stamm und Äste gewonnene Harz des Weihrauchbaums *Boswellia serrata* wird seit Jahrhunderten in der traditionellen indischen «Ayurveda»-Medizin als Allround-Heilmittel eingesetzt. Seit mehr als 50 Jahren wird am Weihrauch geforscht. Durch das zunehmende Wissen über den Wirkungsmechanismus wird der vielfältige Einsatz von Weihrauch in der Medizin plausibel. So hemmte der *Boswellia*-Wirkstoff verschiedene Enzyme der Eicosanoid-Biosynthese und wirkte in verschiedenen Tiermodellen zur Arthritis, Colitis und Ileitis antientzündlich und antioxidativ. Auch die Ausschüttung verschiedener proinflammatorischer und knorpelzerstörender Zytokine wurde gehemmt und in einer humanpharmakologischen Untersuchung die analgetische Wirkung demonstriert. Die antioxidative Wirkung erklärt die zell- und organprotektive sowie die antiproliferative Wirkung des *Boswellia*-Wirkstoffs. Darüber hinaus besaßen Zubereitungen aus dem Weihrauch neben anderen pharmakologischen Wirkungen auch eine hirnleistungssteigernde und eine das Immunsystem modulierende Wirkung. Wirksamkeitsmitbestimmend waren die Harzsäuren (Boswelliasäuren).

Die WHO empfiehlt als Tagesdosis bis 3 Gramm Harz oder bis 1050 mg Extrakt in 3 Einzeldosen. Viele Hinweis gebende Studien zeigen für verschiedene Weihrauchpräparate einen Wirksamkeitstrend bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis. Drei Studien weisen auf eine beschleunigte Heilung von Sportverletzungen hin. Auch bei Colitis ulcerosa gibt es Hinweise auf Wirksamkeit. Bei M. Crohn ist die Datenlage widersprüchlich. Eine Studie zeigte einen Wirksamkeitstrend beim Reizdarm-Syndrom. Bei Multipler Sklerose und beim Hirnödem aufgrund von Tumoren, Traumata oder eines Schlaganfalls erlaubt die Datenlage allenfalls die Aussage einer temporären Besserung. Auch bei anderen Indikationen sind weitere Studien erforderlich, um die Wirksamkeit des *Boswellia*-Wirkstoffs zu erhärten.

Da die Resorption der Boswelliasäuren nach oraler Gabe zwischen den Weihrauchpräparaten sehr variiert, ist derzeit eine Standardisierung der Präparate auf Boswelliasäuren nicht sinnvoll. Nur gelegentlich traten geringe unerwünschte Ereignisse auf. Wechselwirkungen mit Medikamenten sind eher selten, doch ist Vorsicht bei gleichzeitiger Einnahme von Gerinnungshemmern geboten. Obwohl es derzeit keinen Hinweis darauf gibt, dass Zubereitungen aus *Boswellia serrata* toxisch wirken, ist das vorliegende Sicherheitsprofil noch nicht komplett.

2. Einleitung

Das Harz von *Boswellia serrata* wird seit Jahrhunderten in der traditionellen indischen Medizin «Ayurveda» genutzt. Das Harz ist als Salai guggal auf Märkten in Indien erhältlich. Die drei Hauptwerke der ajurvedischen Medizin umfassen: 1) Charaka's Charaka Samhita, das um 700 v. Chr. entstand, 2) Susruta's Susruta Samhita, das um 600 v.Chr. die chirurgischen Massnahmen zusammenfasst und 3) das um 130-200 v.Chr. von Vagbhata dem Älteren und Vagbhata dem Jüngeren verfasste zweibändige Werk «Astanga Samgraha» und «Astanga Hridaya», eine Synthese von Charaka und Susruta, das in 8 Teilen die ayurvedische Medizin in Prosa und Versen zusammenfasst. Die ersten beiden Teile befassen sich mit der antirheumatischen Wirkung von Salai guggul und seinem Harz (Siddiqui, 2011). Ausserdem wurde das *Boswellia*-Harz in der ajurvedischen und Unani Medizin bei Durchfall, Dysenterie, bei Wurmbefall, Verbrennungen, Fieber, Haut- und Bluterkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen sowie bei Aphten im Mund, Halsweh, Bronchitis, Asthma, Husten, Vaginalbeschwerden, Haarausfall, Gelbsucht, Hämorrhoiden, Syphilis, Menstruationsstörungen und zur Leberstimulation empfohlen und als Diaphoretikum, Adstringens, Antiseptikum, Diuretikum und Stimulans (Siddiqui, 2011).

Der Weihrauchbaum wächst entlang des Himalayas sowie im nördlichen und mittleren Indien. Die mittelgrossen Bäume werden im Stamm und den Ästen mit einem Messer verletzt. Das ausgetretene Gummi-Harz wird abgeschabt. Gesammelt wird zweimal jährlich – im März aus Einschnitten vom Oktober und im Juni aus Einschnitten vom März. Je Baum kann etwa 1 kg Gummiharz pro Jahr gewonnen werden. In anderen Ländern wird das Harz aus *Boswellia sacra* (in Südarabien) oder *Boswellia carteri* und *Boswellia frereana* (in Somalia) gewonnen (Blaschek et al., 2016).

Nach der ersten minderwertigen Ernte mit dunklen, wenige Millimeter grossen Harztropfen wird das Harz der weiteren Ernten reiner und heller und die Tropfen, auch Schweiss der Götter genannt, bis zu einem Zentimeter gross. Das Harz war schon in der Antike und über die nachfolgenden Kulturen hinweg nicht nur ein aromatisch duftendes Räuchermittel für kultische Zwecke, sondern auch als desinfizierendes und entzündungshemmendes Heilmittel in Gebrauch. Das «Heilige Räucherwerk» wird auch heute noch in vielen Religionen genutzt, so auch in der römisch-katholischen Kirche. Mit dem unverkennbar schweren und süsslichen Duft beweihräuchert werden die eucharistischen Gaben und alle Christussymbole im Kirchenraum, der Priester und die Gläubigen, dies zur Reinigung und zur Ehrung Gottes. In der orientalischen und orthodoxen Liturgie symbolisiert der Weihrauch den «Duft des Himmels». Über die Weihrauchstrasse (Oman-Jemen-Hedschas-Gaza-Damaskus) gelangte das kostbare Harz in fast alle Gegenden der Welt. Im 20. Jahrhundert geriet das medizinische Potential des Weihrauchs durch die Synthese der Antibiotika und von Kortison in Vergessenheit.

3. Inhaltsstoffe

Das Harz enthält bis 9% ätherisches Öl mit α -Thujen, α -Phellandren und α -Pinen, etwa 23% Schleim mit D-Galactose, D-Arabinose und kleineren Mengen an D-Mannose, 4-D-Methylglucuronsäure, D-Xylose, Digtose, Galacturonsäure und Rhamnose. Die etwa 30% Harzsäuren (Boswelliasäuren (BAs)) bestehen aus pentazyklischen Triterpensäuren wie Acetyl- β -BA, Acetyl-11-keto- β -BA (AKBA), β -BA, 11-Keto- β -BA (KBA) und tetrazyklischen Triterpensäuren (Abb. 1, Büchele und Simmet, 2003, Blaschek et al. 2016). Der Mindestgehalt an penta- und tetrazyklischen Triterpensäuren sollte 25% betragen, berechnet als β -Boswelliasäuren (N.N., 2009)

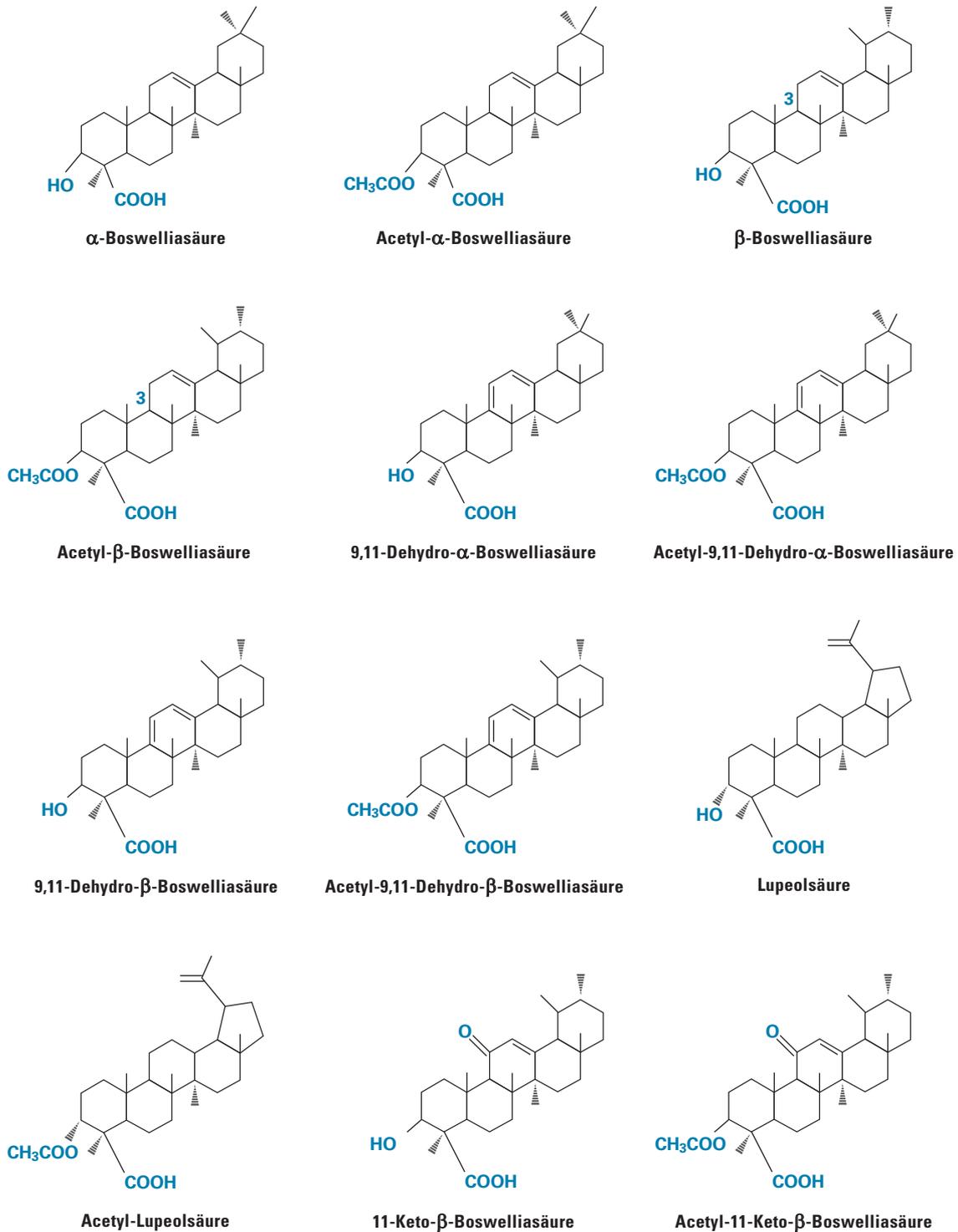


Abb. 1

Strukturformeln verschiedener Triterpensäuren (modifiziert nach Roy et al., 2019)

4. Anwendungsbereiche für Weihrauch

Zur unterstützenden Behandlung

- bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wie rheumatoide Arthritis, Arthrose und bei Sportverletzungen
- bei entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa, M. Crohn
- bei Asthma bronchiale
- bei Multipler Sklerose und Hirnödemen

5. Dosisempfehlungen

Die WHO-Monographie empfiehlt bei Arthritis, Asthma und entzündlichen Darmerkrankungen die Einnahme von bis zu 3 Gramm Harz pro Tag oder 1050 mg eines wässrigen oder alkoholischen Extrakts aufgeteilt in drei Einzeldosen (N.N., 2007).

In der ESCOP-Monographie wird bei Arthrose die tägliche Einnahme von bis zu 1200 mg eines Alkoholextrakts (DEV 4,2-5,9:1 mit 65% organischen Säuren bzw. bis 50% Triterpensäuren) aufgeteilt in drei Einzeldosen empfohlen. Bei entzündlichen Darmerkrankungen bis 3600 mg dieses Extrakts. Bei Kindern ab 12 Jahre sollte die Tagesdosis an das Körpergewicht angepasst werden. Die Einnahme ist auf 6 Monate beschränkt und sollte nur nach ärztlicher Anweisung länger erfolgen (N.N., 2009).

6. Volkstümliche Anwendung

In der altgriechischen Medizin haben z.B. Hippokrates und Dioskurides den Indischen Weihrauch (*Olibanum*) bei verschiedenen Beschwerden eingesetzt. Im Mittelalter ist seine Verwendung u.a. in den medizinischen Aufzeichnungen von Hildegard von Bingen und Paracelsus erwähnt (Ammon, 2008). 1926 wurde *Olibanum* in das Deutsche Arzneibuch (DAB) 1 aufgenommen und später in das Ergänzungsbuch zum DAB6. Die Aufnahme von *Olebanum indicum* in die Europäische Pharmacopoe erfolgte 2008 (Verhoff et al., 2008).

Weihrauch kam als Harz-Pulver oder als Trockenextrakt zur Anwendung und wurde ab 1969 pharmakologisch untersucht (Ammon, 2008). Zu dieser Zeit waren Zubereitungen aus Weihrauch nicht standardisiert. *Boswellia*-Harz enthält im Allgemeinen etwa 30% BAs. Ethanolextrakte enthalten etwa 43% BAs und manche Extrakte sogar bis 65% BAs (Basch et al., 2004) bzw. 80% BAs (Madisch et al., 2007). Als Ausgangsdroge für Arzneimittel muss im getrockneten Harz mindestens 1% 11-Keto- β -BA und mindestens 1% Acetyl-11-Keto- β -BA enthalten sein (N.N., 2010).

7. Experimentell nachgewiesene Wirkungen

7.1. Antientzündliche, antioxidative und analgetische Wirkung

Bei Ratten mit durch Kollagen induzierter Arthritis senkte die orale Gabe von Weihrauch-Extrakt die Elastase im Gelenk, Parameter des oxidativen Stresses wie Glutathion (GSH), Catalase, Superoxid-Dismutase (SOD) und Stickstoffmonoxid (NO), Botenstoffe der Entzündung wie IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ und PGE₂ und erhöhte die Konzentration von IL-10. Damit einher ging die Abnahme des Arthritis-Scores und die Besserung der Gelenkhistologie (Umar et al., 2014). Die antientzündliche Wirkung war im Modell der Papaya-Latex-induzierten Entzündung der Rattenpfote stärker als im Standard-Test der mit Carrageenan induzierten Entzündung (Gupta et al., 1994). Ratten mit experimentell erzeugter Arthritis schieden mehr Hydroxyprolin, Hexosamin und Uronsäure aus. Nach Gabe von Weihrauch-Extrakt oder BAs war die Ausscheidung von Bindegewebs-Metaboliten reduziert (Reddy et al., 1987). Weihrauch-Extrakt erhöhte die lysosomale Stabilität bei Ratten mit experimenteller Arthritis mehr als die Gabe von BAs (Reddy und Dhar, 1987). In einer Screening-Untersuchung waren ein alkoholischer Extrakt aus *B. serrata* und BAs im durch Carrageenan, Histamin und Dextran induziertem Pfotenödem bei Ratten und Mäusen wirksam, auch bei adrenaletomierten Ratten. Auch in der durch Formaldehyd und durch Adjuvans induzierten Arthritis waren der Alkohol-Extrakt und BAs wirksam, jedoch kaum im «Cotton Pellet-induced Granuloma»-Test. Die entzündungsbedingte Erhöhung der Transaminasen und Leukozyten wurde gesenkt (Singh und Atal, 1986, Singh et al., 1996). Bei Ratten mit durch Adjuvans induzierter Arthritis hatten nach oraler Gabe von Weihrauch-Extrakt die Expression von TNF α , PGE₂, IL-2, NO und Malondialdehyd (MDA) im Serum und das Ödem abgenommen. Im Wirkungsmechanismus waren der Signalweg über alle 3 MAPKs (ERK1/2, p38 and JNK) und die Downregulierung von c-Jun und c-Fos beteiligt (Su et al., 2015, Kumar et al., 2019). Aber auch eine bei Mäusen durch Galactosamin/Endotoxin induzierte Hepatitis wurde durch BAs gebessert (Safayhi et al., 1991).

BAs hemmten die 5-LOX (Siemoneit et al., 2009) und so dosisabhängig die stimulierte Biosynthese von Leukotrien B₄ und C₄ in Neutrophilen von Ratten (Wildfeuer et al., 1998) und von Leukotrien B₄ und HETE in mit Kalzium und Iontophor stimulierten polymorphkernigen Leukozyten (Ammon et al., 1991). AKBA hemmte die 5-LOX mehr als die anderen BAs. In humanen Thrombozyten wurden COX und 12-LOX nicht gehemmt (Safayhi et al., 1992). AKBA bindet vermutlich nicht direkt an der 5-LOX wie ursprünglich geglaubt (Safayhi et al., 1992, 1995), sondern an einer anderen Stelle der Arachidonsäure (Sailer et al., 1998). Während höhere Dosen *Boswellia*-Extrakt die Bildung der Leukotriene in polymorphkernigen Leukozyten hemmten, stimulierten geringe Dosen die Bildung der Leukotriene (sog. proinflammatorische Wirkung, Safayhi et al., 2000). Auch fand sich im Gegensatz zur Hemmung der 5-LOX in zellfreien Systemen paradoxerweise eine Stimulation der 5-LOX in intakten polymorphkernigen Leukozyten (Boden et al., 2001). In isolierten polymorphkernigen Leukozyten aktivierten Extrakt aus *B. serrata* und isolierte BAs die «mitogen-activated protein kinases p42 und p38». BAs ohne Keto-Gruppe waren weniger wirksam. 11-Keto-BA mobilisierte die freien Kalziumionen in den Zellen (Altmann et al., 2002). AKBA hemmte ausserdem die Leukozyten-Elastase (ein sensibler Entzündungsparameter, Safayhi et al., 1997, siehe auch Ammon, 2016). In isolierten Monozyten interferierte AKBA mit Signalwegen, die durch proinflammatorische Botenstoffe aktiviert werden (Poeckel et al., 2006a). Dennoch sind KBA und AKBA per se nur schwache Inhibitoren der 5-LOX, andere Mechanismen, die durch die BAs stimuliert werden, tragen zur Gesamtwirkung bei (siehe Abb. 2, Abdel-Tawab et al., 2011).

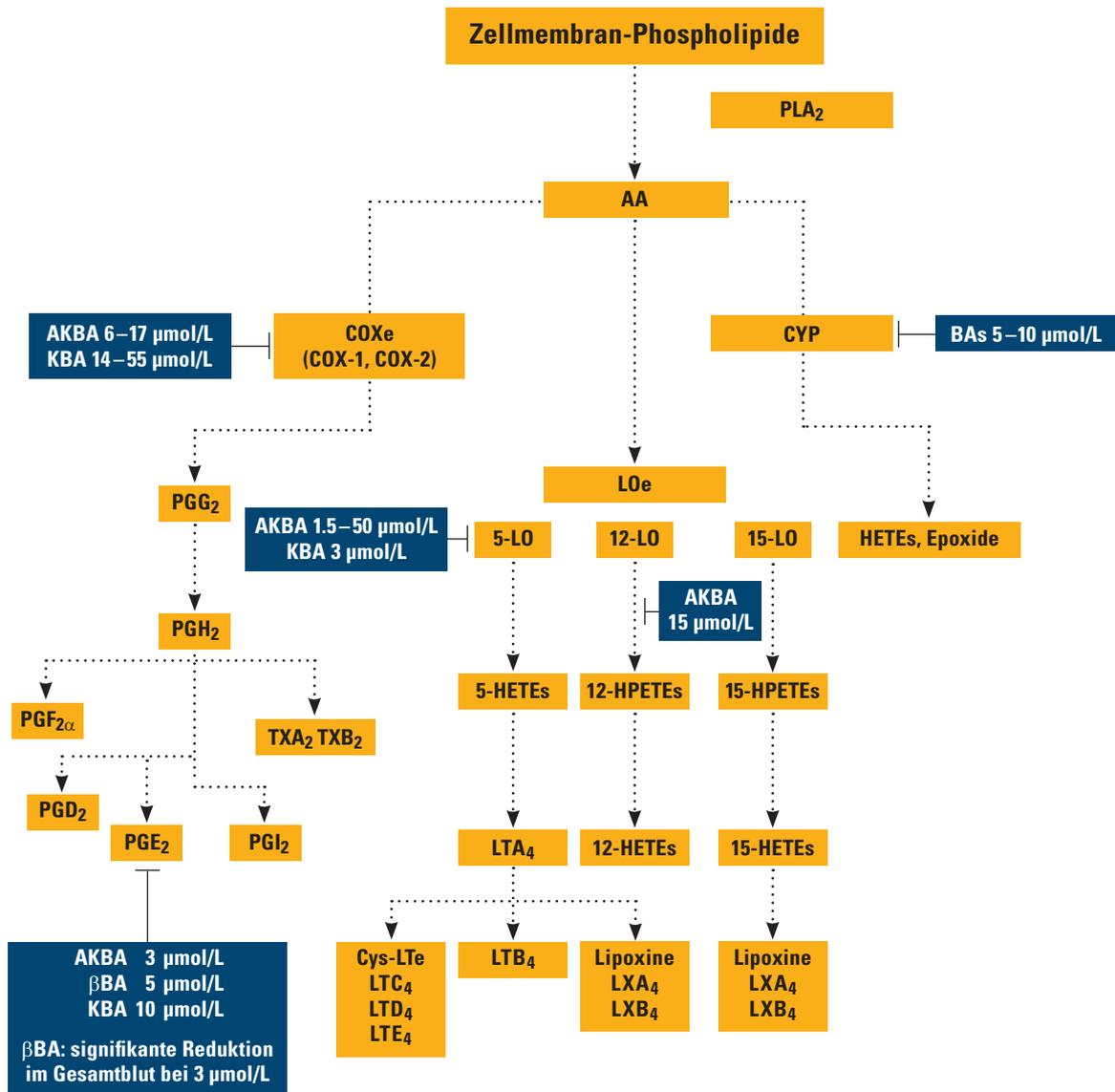


Abb. 2

Wirkung des *Boswellia*-Wirkstoffs auf verschiedene Enzyme der Eicosanoid-Biosynthese (modifiziert nach Abdel-Tawab et al., 2011)

5-Lipoxygenase (5-LO) ist das Schlüsselenzym der Leukotrien (LT)-Bildung. 12-LO katalysiert die Bildung von 12(S)-Hydroperoxyeicosatetraensäuren (12-HPETEs) und 15-LO ist an der Lipoxin (LX)-Biosynthese beteiligt. Cyclooxygenase (COX-1) und COX-2 katalysieren die Bildung von Prostaglandin (PG)-H₂, das wiederum durch eine zellspezifische Synthese zu PGs (PGE₂, PGD₂ und PGF_{2α}), Prostacyclin (PGI₂) und Thromboxan (TX)-A₂ abgebaut wird. Die Cytochrom P450 (CYP)-Oxygenase generiert Epoxide und Dihydroeicosatetraensäuren (DiHETEs).

βBA β-Boswelliasäure, AA Arachidonsäure, AKBA Acetyl 11-Keto-β-Boswelliasäure, BA Boswelliasäure, KBA 11-Keto-β-Boswelliasäure, PLA₂ Phospholipase A₂

Nicht nur BAs (Siemoneit et al., 2011), auch andere Triterpensäuren aus dem Weihrauchharz hemmten die mikrosomale Prostaglandin E₂-Synthase (Verhoff et al., 2014). In RAW264.7-Zellen hemmten BAs die mit LPS induzierbare Stickoxid-Synthase (iNOS), nicht aber die mit Interferon- γ induzierbare NOS (Henkel et al. 2012). AKBA senkte die Expression verschiedener Marker der Entzündung und hemmte die Phosphorylierung von ERK1/2 und p38 MAPK (Liang et al., 2010). Acetyl-BAs hemmten die Lipopolysaccharid-induzierte Expression von TNF- α durch direkte Interaktion über I κ B-Kinasen und NF- κ B (Syrovets et al., 2005a). AKBA verstärkte die durch verschiedene Zytokine und Chemotherapeutika induzierte Apoptose und hemmte die Osteoklastogenese durch Hemmung der NF- κ B-regulierten Gen-Expression (Takada et al., 2006). Auch die Endoprotease Cathepsin G wurde als antientzündlicher Angriffsort der BAs identifiziert (Tausch et al., 2009).

Der *Boswellia*-Extrakt 5-Loxin[®] hemmte in menschlichen Endothelzellen die durch TNF α induzierte Expression der Matrix-Metalloproteinasen (MMPs). Ausserdem wurden die der induzierbaren Mediatoren der Apoptose, z.B. die Genexpression von VCAM-1 und ICAM-1, gehemmt. Dies ging mit der antientzündlichen Wirkung dieses Extrakts im durch Carrageenan induzierten Rattenpfoten-Test einher (Roy et al., 2005). Vorbehandlung der Zellen mit diesem *Boswellia*-Extrakt über 2 Tage hemmte die TNF α -induzierte Expression und Aktivität von MMP-3, MMP-10 und MMP-12. *In vitro* und *in vivo* (im Modell der experimentell erzeugten Arthritis) war Extrakt mit 30% BAs (5-Loxin[®]) wirksamer als Extrakt mit 3% BAs (Roy et al., 2006).

Bei Kaninchen mit durch Serumalbumin vom Rind induzierter Arthritis wurde durch die orale und intraartikuläre Gabe von BAs die Leukozyteninfiltration ins Kniegelenk reduziert (Sharma et al., 1989). In einer multizentrischen Studie in 10 Schweizer Tierpraxen erhielten 29 Hunde mit chronischen Gelenkentzündungen oder Wirbelsäulenproblemen über 6 Wochen täglich 400 mg/10 kg *B. serrata*-Extrakt der Firma Bogar. Nach 2 Wochen Behandlung fand sich bei 71% der Tiere eine Besserung. Nach 6 Wochen waren die Beschwerden wie intermittierendes Lahmen, Schmerzen und Steifigkeit der Gelenke signifikant gebessert. Von 2 aufgetretenen unerwünschten Ereignissen (Durchfall, Flatulenz) wurde nur die Diarrhoe dem Extrakt zugeordnet (Reichling et al., 2004).

Bei Ratten mit durch 4%iger Essigsäure induzierter Colitis besserte ein Extrakt aus *B. serrata* die Darm-entzündung, der anale Sphinkterdruck nahm ab. Dies ging mit einer Abnahme der Lipidperoxidation, von NO und iNOS, in der entzündeten Schleimhaut einher (Hartmann et al., 2014). Bei Ratten mit durch Indometacin induzierter Ileitis kam es nach 2-tägiger oraler Gabe des Weihrauch-Extrakts H15[®] oder von AKBA zu einer dosisabhängigen Abnahme der Leukozytenveränderungen. Die Gewebeschädigung hatte abgenommen. Dies wurde von den Autoren als antientzündliche Wirkung im Modell der entzündlichen Darmkrankheit interpretiert (Krieglstein et al., 2001). Der Extrakt und AKBA schützten Colonepithelzell-Monolayers vor einer mit H₂O₂ oder INF- γ - plus TNF- α -induzierten Entzündung (Catanzaro et al., 2015).

Bei Ratten wurde die analgetische Wirkung des Weihrauch-Wirkstoffs durch subanalgetische Dosen von Morphin antagonisiert (Kar und Menon, 1969). In einer humanpharmakologischen randomisierten doppelblinden Cross-Over-Studie erhielten 12 gesunde Probanden entweder 2 x 125 mg des Weihrauch-Extrakts Sallaki[®] oder Plazebo. Im Randall-Selitto-Test konnte eine Erhöhung der mechanischen Schmerzschwelle und der Schmerztoleranz demonstriert werden (Prabhavathi et al., 2014).

7.2. Zell- und organprotektive Wirkung

Bei Ratten besserte die intraperitoneale Gabe von Weihrauch-Extrakt nach einem 30-minütigen Verschluss der Hirnarterie und anschliessender Reperfusion die neurologischen Defizite, reduzierte das Hirninfarkt-Areal, den Verlust an Nervenzellen durch Apoptose und erhöhte die Aktivität der antioxidativ wirkenden Enzyme in der Hirnrinde. Die Suppression der Apoptose wurde über die Expression von Caspase-3 und Bax/Bcl-2 vermittelt (Forouzanfar et al. 2016). Auch KBA reduzierte das Infarktvolumen und die Anzahl apoptotischer Zellen und besserte die neurologischen Scores 48 Stunden nach der Reperfusion. Die MDA-Konzentrationen nahmen ab und die SOD-Aktivität nahm zu. Im Hirngewebe war die Expression von Nrf2 und HO-1 angestiegen. Der Anstieg dieser Proteine konnte auch an isolierten Astrozyten demonstriert werden (Ding et al., 2015).

Nach experimenteller Nervenschädigung stimulierte Weihrauch-Extrakt bei Ratten im Verlauf von 4 Wochen die Nervenregeneration gemessen an der Expression von GAP-43 und der Proliferation der Schwann-Zellen. Die Nervenfunktion gemessen am «Sciatic Functional Index» besserte sich (Jiang et al., 2016).

Der Weihrauch-Wirkstoff regulierte neurotrophe Faktoren wie den Wachstumsfaktor BDNF, apoptotische Proteine (die pro-apoptotische Caspase-3, das anti-apoptotische Bcl-2 und den Redoxstatus. Er verhinderte Amyloid-Plaque-Einlagerungen im Gehirn (Wei et al., 2020), wirkte antientzündlich und regulierte das cholinerge System (Rajabian et al., 2020). Durch intrastriatale Applikation von 6-Hydroxydopamin wurde bei Ratten eine Art Parkinson-Krankheit induziert. Ein Alkoholextrakt aus dem Weihrauch besserte die motorischen Störungen (Doaae et al., 2019). Dies weist darauf hin, dass der Weihrauch-Wirkstoff bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson, Huntington, multipler Sklerose, amyotropher Lateralsklerose und beim Schlaganfall mit neurologischen Ausfällen genutzt werden könnte (Rajabian et al., 2020).

Bei Ratten mit durch Tetrachlorkohlenstoff induzierter Leberschädigung wirkte gemessen an der Abnahme der Leberenzymwerte die niedrigere Dosis eines Weihrauch-Extrakts (Solvent Hexan) stärker leberprotektiv als die höhere Extrakt-Dosis (Y et al., 2006, siehe auch Eltahir et al., 2020).

In verschiedenen Modellen zur Magenschädigung bei Ratten (Pylorus-Ligation, Induktion mit Ethanol, Acetylsalicylsäure, Indomethacin, Kälte) wirkten BAs gastroprotektiv (Singh et al., 2008). Isolierte α -BA schützte bei Ratten vor einer durch Ethanol induzierten Schädigung der Magenschleimhaut. Im Wirkungsmechanismus war der «nuclear factor erythroid-2-related factor 2/heme oxygenase-1 pathway» beteiligt (Zhang et al. 2016, siehe auch Singh et al., 1996).

AKBA erhöhte in der Retina von Mäusen die Expression und die Aktivität der «Src homology region 2 domain-containing phosphatase 1» und reduzierte die Phosphorylierung von «transcription factor signal transducer», «activator of transcription 3 (STAT3)», VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) und des VEGF-Rezeptor-2. Über diesen Mechanismus reduzierte AKBA die retinale Neovaskularisierung in der bei Mäusen durch Sauerstoff induzierten Retinopathie, ohne die Lebensdauer der Retinazellen oder die Retinafunktion zu beeinflussen. Die Hemmung der VEGF-Rezeptor-2-Phosphorylierung erfolgte über die «SHP-1/STAT3/VEGF»-Axe. AKBA hemmte darüber hinaus die Proliferation, Migration und Tubusbildung in mit VEGF stimulierten «human retinal microvascular endothelial cells» und hemmte die Migration und Tubusbildung in unstimulierten Zellen. Dies weist darauf hin, dass AKBA bei der Behandlung der proliferativen Retinopathie eingesetzt werden könnte (Lulli et al., 2015).

β -BA verbesserte die Fließeigenschaft des Blutes, schützte das Endothel vor einer durch Blutstase induzierten Schädigung und einer Verringerung der endothelabhängigen Vasodilatation. Ausserdem erhöhte β -BA die Konzentrationen von NO und «cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate» in den Carotiden von Ratten mit gestörter Blutzirkulation. β -BA stimulierte die Phosphorylierung der NO-Synthase. Die Autoren vermuteten, dass β -BA die endotheliale Funktion günstig beeinflusst (Wang et al., 2015).

Im Modell der (durch Fett induzierten) nicht-alkoholischen Fettleber erhielten Ratten ab Woche 5 der 12 Wochen dauernden exogenen Fettzufuhr ein Gemisch aus BAs oder Pioglitazon (Kontrollgruppe). Im Vergleich zu den unbehandelten Ratten hatten in den Verum-Gruppen die Insulinresistenz abgenommen und ebenso die erhöhten Leberenzymwerte, TNF- α , IL-6, die Expression der iNOS und die Bildung von «4-hydroxy-2-nonenal». Darüber hinaus hatte sich auf zellulärer Ebene die Expression von «thermogenesis-related mitochondrial uncoupling protein-1» und der «carnitine palmitoyl transferase-1» gebessert (Zaitone et al., 2015).

Bei Ratten unter atherogenem Futter und zusätzlicher wasserlöslicher Fraktion aus dem Weihrauch-Harz war nach 90 Tagen das Gesamtcholesterin abgefallen und das HDL-Cholesterin erhöht. Leber und Nieren zeigten keine Schädigung. Ex vivo-in-vitro war die LPS-stimulierte NO-Produktion reduziert (Pandey et al., 2005).

In-vitro-Untersuchungen weisen darauf hin, dass geringe Dosen Weihrauch-Extrakt die Haut gegen eine Degeneration der extrazellulären Matrix schützte (Ranzato et al., 2017), dass α -BAs die bei Alzheimer typischen Veränderungen in Astrozyten hemmten (Fathi et al., 2017), dass Weihrauch-Extrakt und AKBA PC12- und N2a-Zellen durch Reduktion des oxidativen Stresses und der durch die Sauerstoffradikale ausgelösten Apoptose vor der Toxizität von Glutamat schützte (Rajabian et al., 2016).

7.3. Antiproliferative Wirkung

Die oral Gabe von AKBA (50–200 mg/kg) hemmte im Vergleich zu den Kontrolltieren dosisabhängig das Wachstum von orthotop transplantiertem Dickdarmkrebs bei Mäusen. AKBA hemmte auch die Aszitesbildung und die Metastasierung in Leber, Lunge und Milz. Die Marker der Tumorpheriferation Index Ki-67 und des «microvessel density cluster of differentiation» CD31 wurden durch AKBA herunterreguliert. AKBA hemmte NF- κ B und die Expression von COX2 sowie die Biomarker Bcl-2, Bcl-xL, IAP (inhibitor of apoptosis)-1 und Survivin, Cyclin D1, ICAM-1 und MMP-9) sowie die angiogenen CXCR4-Rezeptor 4 und VEGF (Yadav et al., 2012).

Bei Mäusen mit durch Azoxymethan/Dextran-Bariumsulfat induzierter Colitis und damit assoziiertem Darmkrebs reduzierte ein Extrakt aus *B. serrata* im Verlauf von 15 Wochen die Tumorbildung. Die Hemmung der Zellproliferation erfolgte über die Hemmung der Phosphorylierung der Proteinkinase B, der Glykogensynthasekinase 3 β und durch Downregulierung von Cyclin D3. Die Expression der Entzündungsproteine nahm ab. Im Mikrobiom des Darms nahm der Anteil an Clostridien zu und der Prozentsatz an Bacteroides-Stämmen ab (Chou et al., 2017).

Bei APC(Min/+)-Mäusen war die Wirkung von oral verabreichtem AKBA auf die Anzahl, die Grösse und den Dysplasiegrad von Dünndarm- wie Dickdarm-Adenomen stärker als die von Aspirin. Die Wirkung war konform mit der Induktion der Apoptose bei Karzinomen. Western Blot-Assays wiesen darauf hin, dass AKBA über «Wnt/ β -catenin» und «NF- κ B/COX-2» seine Wirkung entfaltet (Wang et al., 2014). Dies bestätigte das Ergebnis von Liu et al. (2013). Die orale Gabe von AKBA hemmte dosisabhängig das Wachstum von induziertem Darmkrebs (Abnahme des Tumolvolumens), die Aszites-Bildung und die Metastasierung in Leber, Lunge und Milz. Wurden CF-1-Mäuse mit 0,2%igen Weihrauch-Extrakt über 10 bis 24 Wochen gefüttert, nahm die parametrale Akkumulation des Fettgewebes ab. Die durch Azoxymethan induzierte Bildung aberranter Krypten nahm um 46% ab (Huang et al., 2000).

Triple-negativer Brustkrebs ist charakterisiert durch die Abwesenheit von Hormonrezeptoren (Östrogen, Progesteron und «human epidermal growth factor receptor-2») mit schlechter Prognose. Die Transkriptome von MDA-MB-231-Zellen und Exposition mit *B. serrata*-Extrakt bzw. 3-O-Acetyl- β -BA lassen eine Interaktion mit dem programmierten Zelltod vermuten (Mazzio et al., 2017). Auch α -KBA hemmte das Wachstum von 3 resistenten triple-negativen Brustkrebszellen *in vitro* und induzierte eine Apoptose in MDA-MB-231 Xenotransplantationen *in vivo* (Schmiech et al., 2021). Methanol-Extrakte aus *Boswellia serrata* hemmten *in vitro* die Proliferation, Angiogenese und Migration von Kolonkrebs-HT-29-Zellen durch Hemmung der mikrosomalen Prostaglandin E-Synthase-1 und durch Abnahme der PGE₂-Konzentrationen (Ranjbarnejad et al., 2017).

An isolierten Leber- und Colon-Krebszellen waren Weihrauch-Extrakte so wirksam wie Doxorubicin und 5-Fluorouracil (Ahmed et al. 2015). Ein Methanol-Extrakt aus *B. serrata* verstärkte die Wirkung von Doxorubicin (Khan et al., 2014). Ein Ethanol-Extrakt aus dem Harz besass eine dosisabhängige antiproliferative Wirkung auf fünf Leukämie- und zwei Hirntumor-Zelllinien (Hostanska et al., 2002). BAs hemmten auch andere isolierte Krebszellen (Shao et al., 1998, Liu et al., 2002a und b, Park et al. 2002a und b, Huang et al., 2000). AKBA induzierte die Apoptose in HL-60 und CCRF-CEM-Zellen durch Hemmung der Topoisomerase I (Hoernlein et al., 1999) und bei androgen-unabhängigen PC-3 Prostata-Krebszellen *in vitro* und *in vivo* (Syrovets et al., 2005b). AKBA steigerte an isolierten Ileozökal-Adenocarcinom-Zellen mit Vincristin-Resistenz die Zytotoxizität (die Vincristin-Resistenz nahm um den Faktor 9 ab und die Zahl apoptotischer Tumorzellen nahm zu, der intrazelluläre Anstieg von Rhodamin wurde als Hemmung des P-Glykoproteins gewertet). AKBA hemmte

die Expression von P-Glykoprotein und senkte die Expression der auf viele Drogen resistenten Gene (Xue et al., 2016). Am AKBA-Wirkungsmechanismus ist auch die Induktion der zelluläre Seneszenz beteiligt, ein Phänomen, bei dem Zellen aufhören, sich zu teilen (Wang et al., 2020).

An isolierten Gliomzellen induzierten BAs Apoptose in Synergie mit dem zytotoxischen Zytokin «CD95 ligand» durch Hemmung der RNA-Synthese und ohne die Expression des CD95 zu beeinflussen (Glaser et al., 1999). Bei Ratten mit Inokulation von C6-Tumorzellen in den rechten *Nucleus caudatus* war der Anteil apoptotischer Tumorzellen unter Behandlung mit *Boswellia*-Extrakt signifikant höher als bei unbehandelten Ratten (Winking et al., 2000). Die Wirkung von Temozolomid, einem alkylierenden Zytostatikum und Afatinib, einem Tyrosinkinase-Inhibitor auf menschliche Glioblastomzellen wurde verstärkt (Barbarisi et al., 2019) und auch die Wirkung der Strahlentherapie (Conti et al., 2018).

Mit dem Kanzerogen Tetradecanoyl-Phorbol-Acetat wurden auf dem Rücken von Mäusen Hautentzündungen induziert. Die topische Applikation eines Methanol-Extrakts aus *B. serrata* hemmte die Entzündung und die epidermale Proliferation. Bei mit Dimethylbenzanthracen behandelten Mäusen wurde das Tumorstadium gehemmt (Huang et al., 2000).

7.4. Hirnleistungssteigernde Wirkung

Nach 4 Wochen Behandlung mit einem wässrigen Weihrauch-Extrakt zeigten Ratten im Morris-Wasser-Labyrinth eine Verbesserung des räumlichen Lernens und der Gedächtnisfunktion. Dies ging mit einer erhöhten Expression an BDNF einher, aber nicht an CREB. Die Autoren schlossen daraus, dass das Gedächtnis über einen anderen Mechanismus als den BDNF-CREB-BDNF-Zyklus aktiviert wird (Khalaj-Kondori et al., 2016). Calcium/Calmodulin Kinase II (CaMKII) und CaMKIV sind wichtige Botenstoffe der Hirnleistung. Die mRNA-Expression dieser Kinasen war bei neugeborenen Ratten umso höher, je mehr wässriger Weihrauchextrakt den trächtigen Ratten zum Futter zugesetzt wurde (Beheshti et al., 2018). Trimethyltin wirkt neurotoxisch und reduziert bei Ratten das Lernverhalten und Gedächtnis. Nach oraler Gabe von 160 mg/kg BA war die Lern- und Gedächtnisfähigkeit bei Aufgaben im Wasserkabyrinth gesteigert (Ebrahimpour et al., 2017).

Bei mit einer Zubereitung aus *Boswellia* behandelten alten Ratten war das mit der Cavalieri-Methode gemessene Hirnvolumen im Hippocampus grösser als bei den Kontrolltieren. Die Nervenzellen hatten ausserdem bei den behandelten Ratten mehr dendritische Segmente und waren um etwa 20 % länger (Hosseini-Sharifabad und Esfandiari, 2015). In weiteren Tierversuchen hemmte AKBA die induzierte Hirnzellentzündung bei Mäusen (Sayed et al., 2018), besserte Weihrauch-Extrakt die durch Streptozotocin induzierte Demenz im Verlauf von 3 Wochen (Beheshti und Aghaie, 2016) und die Lernfähigkeit bei alten Ratten, was durch entsprechende neuroanatomische Veränderungen objektiviert wurde (Hosseini-Sharifabad et al., 2016).

Die Schritt-Latenz in einer dunklen Kammer wurde bei Ratten mit durch Pentylentetrazol induzierten epileptischen Anfällen verkürzt und das passive Vermeidungslernen verbessert (Jalili et al., 2014).

7.5. Immunmodulatorische Wirkung

Ein Extrakt aus *B. serrata* mit 60% AKBA und anderen BAs wie 11-Keto- β -BA, Acetyl- β - und β -BA hemmte bei Ratten dosisabhängig die passive anaphylaktische Reaktion an der Pfote, jedoch nicht so stark wie Dexamethason. Auch die mit der Substanz 48/80 induzierte Degranulierung der Mastzellen wurde dosisabhängig gehemmt. Im Vergleich zum Goldstandard Natriumcromoglycat betrug die Hemmung etwa 60% (Pungle et al., 2003).

Das Peptid LL-37 aus der Cathelicidin-Familie spielt bei Autoimmunerkrankheiten eine wichtige Rolle. BAs hemmten LL-37 in stimulierten Neutrophilen aus menschlichem Vollblut, weshalb die Autoren eine anti-entzündliche Wirkung bei Autoimmunerkrankheiten vermuteten (Henkel et al., 2015). Durch Interferon- γ -Stimulation gebildete CD4(+) T (Th1)-Zellen und durch IL-17-Stimulation gebildete CD4(+) T (Th17)-Zellen sind

charakteristisch für Autoimmunkrankheiten wie multiple Sklerose. AKBA senkte die Differenzierung von CD4(+) in Th17-Zellen und erhöhte die Differenzierung von Th2- und Treg-Zellen. AKBA reduzierte die IL-1 β -getriggerte Freisetzung von IL-17A der Memory-Th17-Zellen (Stürner et al., 2014a). Durch Hemmung der Phosphorylierung der »IL-1 receptor-associated kinase 1«- wurde die STAT3 Phosphorylierung am Ser727 gehemmt (Stürner et al., 2014b). Doch können die Ergebnisse zur Immunmodulation bestimmter *Boswellia*-Zubereitungen nicht auf andere übertragen werden (Beghelli et al., 2017).

β -BAs hemmten *in vitro* die Hämolyse von mit Antikörpern beladenen Schafs-Erythrozyten durch Hemmung der C3-Convertase und anderer Komponenten des Komplement-Signalwegs (Knaus und Wagner, 1996). Auch *in vivo* konnte die hemmende Wirkung der BAs auf das Komplementsystem im Serum von Meer-schweinchen demonstriert werden (Kapil und Moza, 1992).

7.6. Andere Wirkungen

Bei ApoE^{-/-}-Mäusen wurden durch wöchentliche Applikation von LPS arteriosklerotische Plaques induziert. Durch AK β BA konnten die Plaques um 50% reduziert werden. BA induzierte die Downregulierung verschiedener NF- κ B-abhängiger Gene wie MCP-1, MCP-3, IL-1 α , MIP-2, VEGF und TF ohne die Plasmakonzentrationen der Triglyzeride, des Gesamt-Cholesterins, der LDL-Antikörper und verschiedener lymphozytärer Zytokine zu beeinflussen. AK β BA hemmte die I κ B-Kinase, wodurch die Phosphorylierung von I κ B α und die Aktivierung von p65/NF- κ B in Makrophagen von Mäusen und Menschen gehemmt wurde (Cuaz-Pérolin et al., 2008).

Die intragastrische Applikation eines Weihrauch-Extrakts (Solvent Ethanol 50%) senkte bei Ratten den Glukosespiegel. Derselbe Extrakt senkte bei Hunden nach intravenöser Gabe den Blutdruck. Bei verschiedenen Tierspezies senkte die intragastrale Gabe des Harzes das durch cholesterinreiches Futter erhöhte Cholesterin im Serum (N.N., 2007). Auch die intragastrale Gabe von wässrigem Extrakt senkte bei Ratten mit induziertem Diabetes die erhöhten Glukose- und HbA1c-Konzentrationen im Serum, reduzierte die Diabete-schäden in den Nieren und der Leber und senkte die Abortrate im Vergleich zur Kontrollgruppe (Azemi et al., 2012). Kürzlich haben Mahdian und Mitarbeiter (2020) und Ammon (2019) die Datenlage zu den Stoff-wechselwirkungen des Weihrauch-Wirkstoffs updated. Ein *Boswellia*-Extrakt förderte auch die Wund-heilung im tierexperimentellen Modell des diabetischen Fusses (Pengzong et al., 2019).

BAs hatten keinen Einfluss auf die mit Rizinusöl beschleunigte Magen-Darm-Passage bei Ratten (Singh et al., 1996). Ein Weihrauch-Extrakt (keine Angabe zu Solvent und DEV) hemmte am isolierten Ileum von Meerschweinchen elektrisch, mit Acetylcholin oder Bariumchlorid induzierte Kontraktionen. Die Hemmung wurde durch Kalziumantagonisten reduziert, aber nicht durch einen »sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-AT-Pase inhibitor«, einen Phosphodiesterase Typ IV-Hemmer oder durch einen LOX-Hemmer. Auch AKBA hemmte die durch Acetylcholin induzierten Kontraktionen. Ein anderer Extrakt hemmte die durch Crotonöl beschleunigte gastrointestinale Transitzeit und die durch Rizinusöl ausgelöste Diarrhö bei Mäusen. Bei den Kontrolltieren wurde die Motilität des Dün- und Dickdarms nicht beeinflusst (Borrelli et al., 2006). Ein Pe-troleum-Äther-Extrakt, der anschliessend in 95% Ethanol gelöst wurde und auf 30% BAs standardisiert war, beeinflusste die durch Rizinusöl induzierte Diarrhoe bei Mäusen nicht (Singh und Atal, 1986).

Bei Ratten mit durch Ovariectomie-induzierter Osteoporose reduzierte AKBA den Knochenverlust und nor-malisierte histopathologisch die Knochenstruktur. Die Wirkung von AKBA war der von Östrogen vergleich-bar. Im Wirkungsmechanismus scheint die Hemmung des NF- κ B-induzierten TNF- α -Signalwegs beteiligt zu sein (Al-Dhubiab et al., 2020).

Bei Ratten besass ein wässriger Weihrauch-Extrakt eine signifikante dosisabhängige diuretische, kaliuretische und natriuretische Wirkung. Die Lipschitz-Werte zeigten, dass die Wirkung von 50 mg/kg des Extrakts etwa 44 % der diuretischen Wirkung von Furosemid entsprach (Asif et al., 2014).

8. Wirksamkeitsevidenz

8.1. In Studien untersuchte Weihrauchpräparate

Tabletten mit Rohharz aus Indien zu 200 bzw. 400 mg (Sallaki®; Gufik Ltd., Bombay, (Blaschek et al. 2016)). Der aus Rohharz hergestellte Extrakt H15®, Tabletten zu 400 mg, DEV 4,2-5,9:1, Solvent Chloroform-Methanol, standardisiert auf 1,8% 11-Keto-β-BA, 1,4% Acetyl-11-Keto-β-BA und 2% Acetyl-β-BA/β-BA (Abdel-Tawab et al., 2011). Mit Wasser oder Ethanol hergestellte Extrakte, die auf unterschiedliche Inhaltsstoffe standardisiert waren, z.B. auf 40% BAs (Cap Wokvel®, 65% organische Säuren, DEV nicht angegeben, Kimmatkar et al., 2003, Sontakke et al., 2007), 80% BAs (Boswellan®, DEV nicht angegeben, Madisch et al., 2007, Holtmeier et al. 2011), 30% AKBA (5-Loxin®, DEV nicht angegeben, Sengupta et al., 2008, 2010), mindestens 20% AKBA (Aflapin®, DEV nicht angegeben, Indian Patent 2008), Sengupta et al., 2010, Vishal et al., 2011). Um die Resorption der BAs zu erhöhen (Hüsch et al., 2013), wurde Extrakt aus *Boswellia serrata* (Solvent und DEV nicht angegeben) mit Sojalecithin im Verhältnis 1:1 gemischt (Casperome® mit mindestens 25% Triterpensäuren, Ferrara et al., 2015, Franceschi et al., 2016, Pellegrini et al., 2016, Feragalli et al., 2017, Belcaro et al., 2017, Di Pierro et al., 2019). Lokal wurden Zubereitungen mit 0,5% BAs (Pedretti et al., 2010), 0,5% *Boswellia*-Extrakt (Solvent und DEV nicht angegeben) und Lecithin (Bosexil® (Togni et al., 2014) oder mit 2% *Boswellia*-Extrakt und Lecithin (Bosexil®, Togni et al., 2015) angewendet.

Die einzelnen Präparate enthalten unterschiedliche Weihrauch-Wirkstoffe. Ergebnisse mit einzelnen Präparaten können nicht auf andere Präparate übertragen werden. Wenn das Solvent und DEV nicht angegeben sind, können die Ergebnisse der Studien nicht überprüft werden.

8.2. Bei Erkrankung des rheumatischen Formenkreises und Sportverletzungen

Viele Hinweis gebende Studien zeigen für verschiedene Weihrauchpräparate einen Wirksamkeitstrend bei rheumatoider Arthritis, Arthrose und Radikulopathien. In 3 Studien wurde die Heilung nach Sportverletzungen beschleunigt.

Rheumatoide Arthritis

In 4 Zentren erhielten 78 Patienten mit rheumatoider Arthritis über 12 Wochen 3600 mg des *Boswellia*-Extrakts H15® pro Tag oder Placebo. Nur die 37 Patienten eines Zentrums standen für die Auswertung zur Verfügung. Die Wirksamkeit gemessen am Ritchie Index (Schwellung, Schmerzen), der BSG, des CRP, der visuellen Analogskala (Schmerzen) und dem zusätzlichen Bedarf an nichtsteroidalen Antirheumatika war nicht besser als die von Placebo (Sander et al., 1998).

Etzel (1996) fasste die Wirksamkeit von H15 bei mehr als 150 Patienten mit rheumatoider Arthritis zusammengefasst. Die Studien weisen auf Wirksamkeit bei Arthritisbeschwerden hin.

Arthrose

Im kürzlich veröffentlichten systematischen Review mit Meta-Analyse zur Wirksamkeit von Zubereitungen aus dem Weihrauch bei Arthrose wurden 3 Weihrauchmono- und 4 Kombinationspräparate in die Berechnung einbezogen. Das ist nicht zulässig, da durch die Kombination mit Curcumin, Olivenextrakt oder 5 bzw. 10 Gramm Methylsulfonylmethan ein Wirkstoff verabreicht wurde, der nicht mit dem Weihrauch identisch ist. Bei den Weihrauch-Monopräparate handelte es sich um Aflapin® und 5-Loxin® (4 Arme in 3 Studien) (Yu et al., 2020).

In einer offenen Studie erhielten 56 Patienten mit Arthrose über 2 Monate täglich 3 x 2 g *Boswellia*-Harz-Tabletten (N=29) ohne und mit (N=23) topischer *Boswellia*-Behandlung. In beiden Gruppen besserten sich die Beschwerden (Gupta et al., 2011).

Aflapin® 100 mg/Tag wurde in einer randomisierten Doppelblindstudie bei 60 Patienten mit Arthrose über 30 Tage gegen Placebo geprüft. Die an einer visuellen Analogskala ermittelten Schmerzen und die am Lequesne- und WOMAC- Index gemessene Gelenkfunktion waren bereits nach 5 Tagen Behandlung mehr gebessert als unter der Placebo-Behandlung (Vishal et al., 2011).

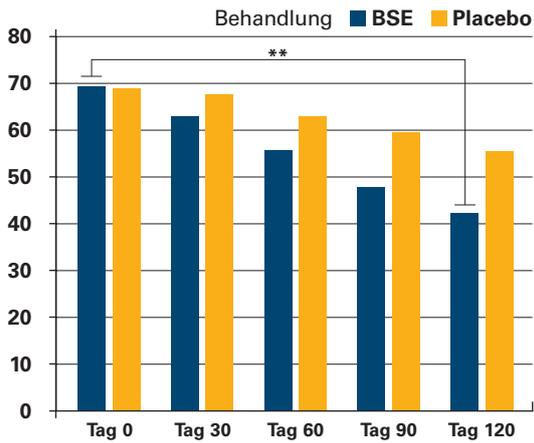
In einer weiteren, 90-tägigen, randomisierten Doppelblindstudie war bei 60 Patienten mit Kniearthrose 100 mg Aflapin® nach 7 Tagen Behandlung wirksamer als 100 mg 5-Loxin®. Beide Verum-Behandlungen waren in der Per-Protokoll-Auswertung wirksamer als Placebo. Auch in dieser Studie wurden die Schmerzen an einer visuellen Analogskala, die Gelenkfunktion am Lequesne- und die Beschwerden am WOMAC-Index gemessen (Sengupta et al., 2010). Zuvor hatten die Autoren in einer randomisierten Doppelblindstudie bei 75 Patienten mit Kniearthrose über 90 Tage 100 mg (N=25) bzw. 250 mg (N=25) 5-Loxin® gegen Placebo geprüft. Beide 5-Loxin®-Dosen besserten die Beschwerden an den drei Messinstrumenten mehr als das Placebo. Doch unter der höheren Dosis von 250 mg trat die Besserung schneller ein. Im Kniepunktat waren unter der 5-Loxin®-Behandlung die Konzentrationen von MMP-3 geringer als unter der Placebobehandlung (Sengupta et al., 2008).

In einer randomisierten doppelblinden Cross-Over-Studie erhielten 30 Patienten mit schmerzhafter Kniearthrose über 8 Wochen entweder den *Boswellia*-Extrakt Cap Wokvel® oder Placebo. Unter der Behandlung mit dem Extrakt nahmen die Knieschmerzen ab, die Knieflexion nahm zu, ebenso die Gehstrecke. Die Besserung der pathologischen Befunde war klinisch relevant (Kimmatkar et al., 2003). Sontakke und Mitarbeiter (2007) setzten Cap Wokvel® in einer randomisierten prospektiven offenen Pilotstudie über 6 Monate bei Patienten mit Kniearthrose gegen 10 mg Valdecoxib ein. Unter dem Weihrauch-Extrakt besserten sich am Messinstrument WOMAC mit seinen drei Komponenten nach 2 Monaten die Schmerzen, die Steifigkeit und die Funktionseinschränkung. Die Wirksamkeit dauerte bis einen Monat nach Beendigung der Therapie an. Unter Valdecoxib besserten sich die Beschwerden bereits nach einem Monat. Die Besserung hielt aber nicht über die Dauer der Valdecoxib-Behandlung an. Ein Patient der Weihrauch-Gruppe litt unter Durchfall und Bauchkrämpfen (Sontakke et al., 2007).

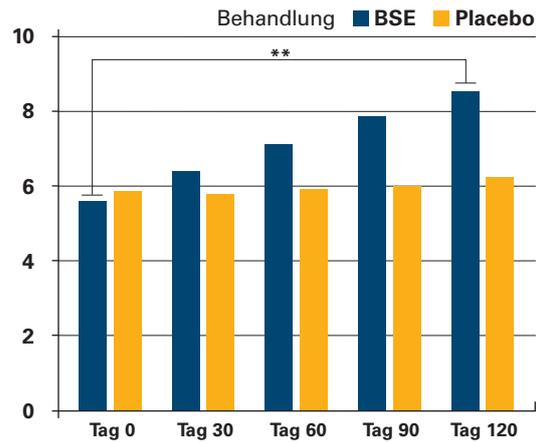
Die Studien von Kimmatkar et al., 2003, Sengupta et al., 2008 und 2010 und Vishal et al., 2011 wurden im Review von Bannuru und Mitarbeitern (2018) mit Meta-Analyse gemeinsam ausgewertet. Doch kann aus Hinweis gebenden Studien mit unterschiedlichen Präparaten keine Wirkgrösse ermittelt werden. Es wurde für die Weihrauchpräparate zusammen ein deutlicher Wirksamkeitstrend errechnet. Nach Meinung der Autoren sollte Weihrauch aufgrund des geringen Risikos für UEs vor der Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika zum Einsatz kommen.

Eine weitere Hinweis gebende Studie schloss 48 Patienten mit Kniearthrose ein. Sie erhielten randomisiert und doppelblind über 120 Tage entweder den standardisierten Weihrauch-Extrakt Boswellin® oder Placebo. Alle Messparameter inklusive des Entzündungsparameters CRP hatten sich in der Verum-Gruppe mehr gebessert als unter Placebo (Abb. 3, Majeed et al., 2019).

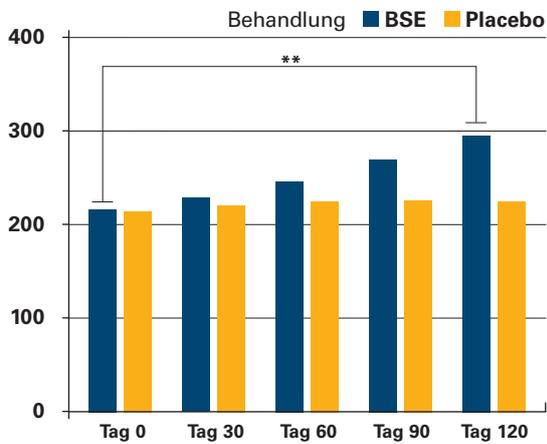
Western Ontario MacMaster Index
(Komponenten Schmerzen, Steifigkeit und Funktionseinschränkung)



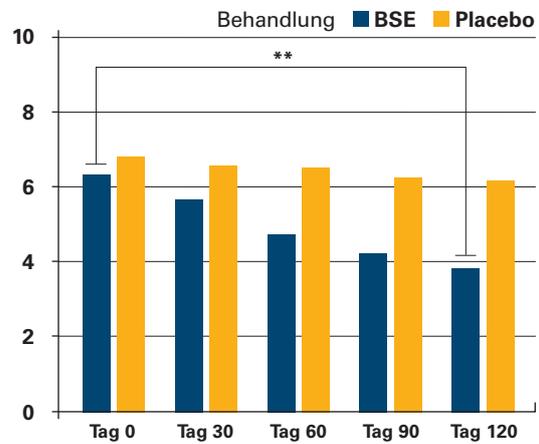
Vom Arzt-Einschätzung der Schmerzen
(Skala 0–10)



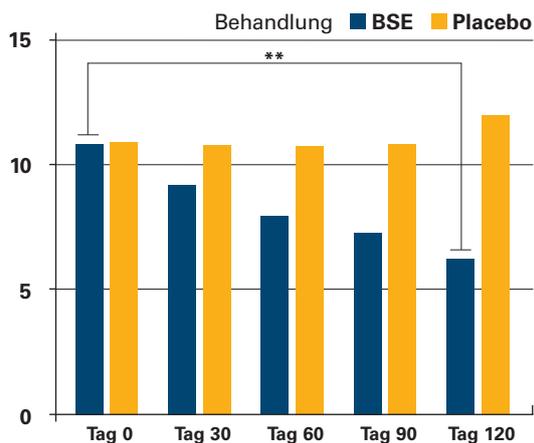
6-Minuten-Lauftest



Selbsteinschätzung der Schmerzen
(Skala 0–10)



Europäischer Lebensqualitäts-Fragebogen
(5 Dimensionen)



hs-CRP im Serum vor und nach Behandlung
**p < 0.001

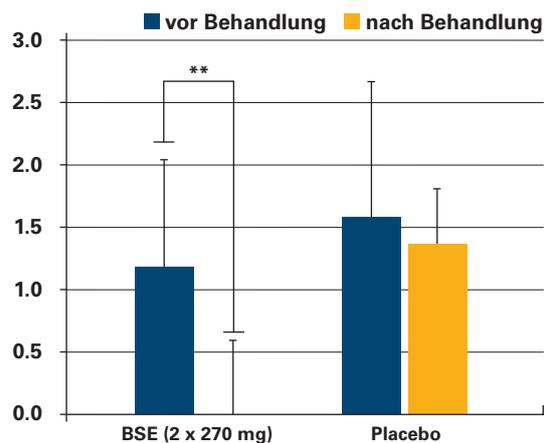


Abb. 3

Besserung der Messparameter unter der Behandlung mit Weihrauch-Extrakt (BSE) bzw. Placebo (modifiziert nach Majeed et al., 2019).

Etzel (1996) fasste die Wirksamkeit von H15® bei mehr als 100 Patienten mit Arthrose zusammen. Aus den Studien geht ein Wirksamkeitstrend zur Besserung der Arthrosebeschwerden hervor.

Radikulopathien

90 Patienten mit zervikaler oder lumbaler Radikulopathie durch spinale Nervenwurzelkompression erhielten offen randomisiert entweder Liponsäure plus Casperome® 250 mg über 15 Tage gefolgt von 30 Tagen alleiniger Liponsäurebehandlung (Gruppe 1), Liponsäure plus Casperome® 250 mg über 10 Tage gefolgt von 20 Tagen alleiniger Liponsäurebehandlung (Gruppe 2) oder Liponsäure über 30 Tage (Gruppe 3). Der Therapieerfolg gemessen an den Schmerzen und der Bewegungseinschränkung war in Gruppe 1 am besten. Dies wurde in einer weiteren Studie bestätigt (in Riva et al., 2017).

Sportverletzungen

In einer offenen Studie konnten sich 52 gesunde Rugby-Spieler mit akuten schmerzhaften Knieverletzungen entscheiden, ob sie über 4 Wochen zusätzlich zur Standardtherapie täglich 500 mg des *Boswellia*-Extrakts Casperome® über eine Woche und danach 250 mg einnehmen wollten (N=25) oder nicht (N=27). Die Messparameter: Knieschmerz bei Belastung, schmerzfreie Gehstrecke, Gelenkerguss, struktureller Gelenkschaden und intramuskuläres Hämatom visualisiert durch Thermografie etc. waren unter der zusätzlichen *Boswellia*-Therapie mehr gebessert als unter der Standardtherapie (Franceschi et al., 2016).

In einer weiteren offenen Studie konnten sich 72 gesunde Menschen mit einer Sportverletzung am Knöchel entscheiden, ob sie über 7 Tage zusätzlich zur Standardtherapie 250 mg des *Boswellia*-Extrakts Casperome® einnehmen wollten (N=35) oder nicht (N=37). Nach 3 und 7 Tagen waren in der Casperome®-Gruppe die Mess-Parameter (selbst eingestufte Schmerzen in Ruhe und unter Belastung, aktive und passive Beweglichkeit, mit Ultraschall ermitteltes Hämatom) mehr gebessert als unter der Standardtherapie. Auch der Zusatzbedarf an Rescue-Medikation war geringer. UEs wurden nicht beobachtet. Unter der Einnahme von Casperome® konnten die BAs KBA, β BA, α BA, A β BA und A α BA in pharmakologischen Konzentrationen im Blut detektiert werden. Die AKBA-Konzentrationen lagen unterhalb der Nachweisgrenze (Feragalli et al., 2017).

Dreissig Patienten mit Achillotendopathie und 30 Patienten mit Epicondylitis erhielten offen randomisiert entweder Physiotherapie oder Physiotherapie zusammen mit 500 mg Casperome® pro Tag. Nach 30 Tagen hatten sich die Schmerzen gemessen an einer visuellen Analogskala unter der Kombinationsbehandlung mehr gebessert und der zusätzliche Bedarf an Paracetamol war geringer als unter der Physiotherapie. Die Besserung trat nach 7 Tagen ein (in Riva et al., 2017).

8.3. Bei entzündliche Darmerkrankungen und funktionelle Darmstörung

Exploratorische (Hinweis gebende) Studien zeigen einen Wirksamkeitstrend bei Colitis ulcerosa. Bei M. Crohn ist die Datenlage widersprüchlich. Eine Studie weist auf Wirksamkeit beim Reizdarm-Syndrom.

Colitis ulcerosa

Patienten mit chronischem Durchfall und histologisch nachgewiesener kollagener Colitis (N=31) erhielten in einer randomisierten Doppelblindstudie über 6 Wochen entweder 3 x 400 mg Weihrauch-Extrakt (standardisiert auf 80% BAs) oder Placebo. Hauptzielkriterium war die Remission gemessen an der Stuhlfrequenz (weniger als 3 weiche Stühle pro Tag) in der 6. Woche der Behandlung (Abb. 4). Im Intention-To-Treat-Kollektiv war der Prozentsatz der Patienten in Remission mit 44% höher als unter Placebo (27%). Der histologische Befund und die Lebensqualität wurden durch den Weihrauch-Extrakt nicht beeinflusst. Fünf Patienten der Verum-Gruppe beendeten vorzeitig die Therapie. Sieben Patienten der Placebogruppe erhielten im Anschluss über weitere 6 Wochen den Weihrauch-Extrakt, bei 5 dieser Patienten kam es zu einer Remission (Madisch et al., 2007).

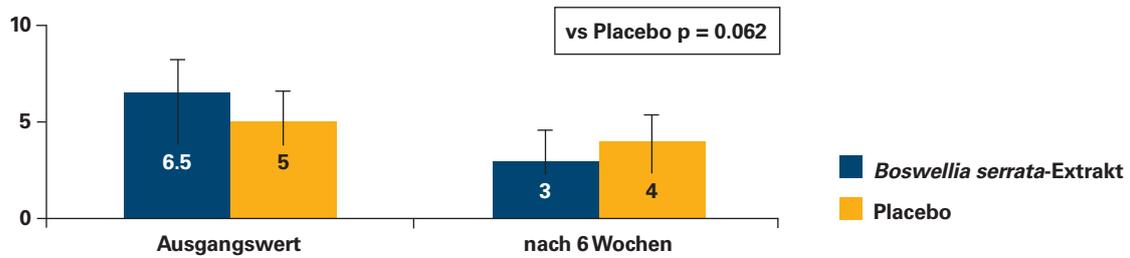


Abb. 4

Mediane Stuhlfrequenz/Tag zu Beginn und nach 6 Wochen Behandlung (Per Protocol-Auswertung, modifiziert nach Madisch et al., 2007).

In eine offene Zulassungs-Studie wurden 43 Patienten mit Colitis ulcerosa in Remission einbezogen. Sie konnten entweder über 4 Wochen 250 mg des *Boswellia*-Extrakts Casperome[®] einnehmen (N=22) oder auf eine Therapie verzichten (N=21). Unter der Einnahme von Casperome[®] waren die Anzeichen einer Colitis, u.a. diffuse Bauchschmerzen, okkultes Blut im Stuhl, Darmkrämpfe, wässriger Stuhl, Krankheitsgefühl, Anämie, rektale Beteiligung, Leukozytose sowie der Entzündungsmarker Calprotectin im Stuhl geringer (Abb. 5) als in der Kontrollgruppe (Pellegrini et al., 2016).

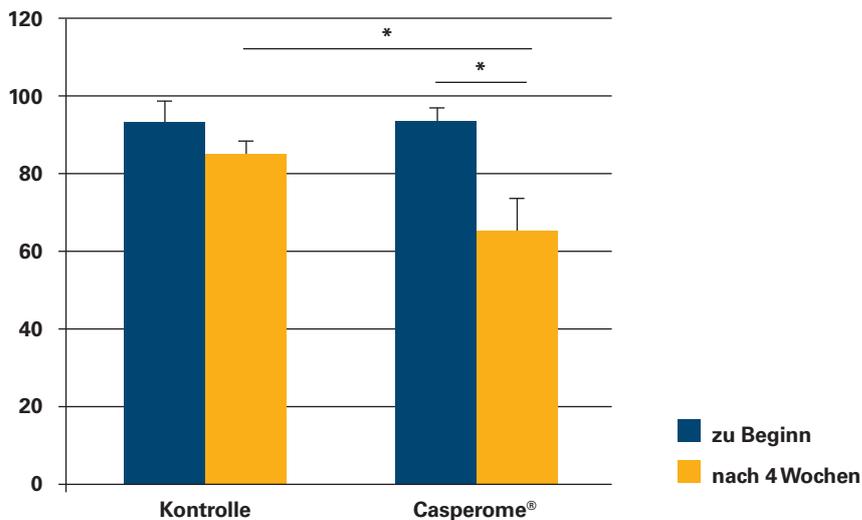


Abb. 5

Calprotectin-Konzentrationen (MW +/- SD) im Stuhl bei Patienten mit Colitis ulcerosa und geringen Beschwerden (Kontrolle) sowie bei Patienten in der Remissionsphase unter der Behandlung mit dem *Boswellia*-Präparat Casperom[®] zu Beginn und nach 4 Wochen (* p<0,05) (modifiziert nach Pellegrini et al., 2016).

In einer kontrollierten Studie erhielten 20 Patienten mit chronischer Colitis über 6 Wochen 3 x 300 mg einer Zubereitung aus Weihrauch (keine Angaben), die Kontrollgruppe (N=10) erhielt täglich 3 Gramm Sulfasalazin. In der Verum-Gruppe besserte sich bei 18 Patienten einer oder mehrere Parameter wie Stuhlkonsistenz, histopathologischer/elektronenmikroskopischer Befund und Blutparameter wie Hämoglobin, Eisen, Calcium, Phosphor, Proteine, Leukozyten und Eosinophile. Vierzehn der 20 Patienten kamen in die Remission. In der Kontrollgruppe fand sich bei 6 der 10 Patienten eine Besserung der Parameter, 4 Patienten kamen in die Remission (Gupta et al., 2001). Zuvor hatten die Autoren 34 Patienten mit Colitis ulcerosa Grad II bzw. III über 6 Wochen entweder 3x 350 mg eines *Boswellia*-Präparats (keine Angaben) verabreicht oder 3 x 1 g Sulfasalazin. In beiden Gruppen besserten sich die Colitis-Symptome. 82% (Gruppe *Boswellia*) bzw. 75% (Gruppe Sulfasalazin) der Patienten kamen in eine Remission (Gupta et al., 1997).

Morbus Crohn

In einer in 22 Zentren durchgeführten randomisierten Doppelblindstudie sollten 108 Patienten mit M. Crohn über 52 Wochen entweder 2400 mg Weihrauchextrakt (Boswellan®) oder Placebo erhalten. Hauptzielkriterium war der Anteil der Patienten in Remission. Die Studie wurde wegen insuffizienter Diskriminierung zwischen Verum und Placebo vorzeitig abgebrochen. Eingeschlossen waren zu diesem Zeitpunkt 82 Patienten (N=42 Boswellan®, N=40 Placebo). In der Per Protocol-Analyse war zwischen den Gruppen kein Unterschied im Prozentsatz der Patienten in Remission erkennbar. Auch fand sich kein Unterschied hinsichtlich der Nebenzielkriterien (Crohn's Disease Activity Index, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, Entzündungsparameter im Blut) (Holtmeier et al., 2011).

In einer randomisierte Doppelblindstudie wurden 102 Patienten mit M. Crohn über 8 Wochen täglich mit 3600 mg Weihrauch-Extrakt H15® oder 4500 mg Mesalazin pro Tag behandelt. Das Per-Protokoll-Kollektiv umfasste 44 Patienten in der Weihrauch-Gruppe und 39 Patienten in der Mesalazin-Gruppe. Der Crohn Disease Activity Index nahm in der Verum-Gruppe um 90 ab, in der Kontroll-Gruppe um 53. Der Test auf Non-Inferiority bestätigte die Hypothese der Studie. Die Nebenzielkriterien unterstützten das Ergebnis. Weihrauch-Extrakt wurde besser vertragen als Mesalazin (Gerhardt et al., 2001).

Reizdarm-Syndrom

Patienten mit Reizdarm-Syndrom (N=71) wurden über 4 Wochen entweder mit Hyoscinbutylbromid-Zäpfchen bei Bedarf oder täglich mit Papaverinhydrochloride 10 mg plus *A. belladonna*-Extrakt 10 mg oder täglich mit 250 mg Casperome® behandelt. In allen drei Gruppen besserte sich die Reizdarmsymptomatik gemessen an Bauchschmerzen, Darm-Entleerungen und Darmkrämpfen. Unter der Casperome®-Behandlung waren weniger Arztbesuche erforderlich und es traten weniger UEs auf (Belcaro et al., 2017). Ein auf 6 Monate ausgedehnter Vergleich mit den 3 Behandlungen bei 69 Patienten bestätigte die Überlegenheit der Casperome®-Behandlung (Riva et al., 2019).

8.4. Asthma bronchiale

Zwei Hinweis gebende Studien zeigen einen Wirksamkeitstrend bei Asthma bronchiale

In einer multizentrischen Studie erhielten 32 Asthmatiker zusätzlich zur Standardbehandlung (Inhalation von Cortison und Einnahme langwirksamer Beta-Sympathomimetika) über 4 Wochen entweder 500 mg Casperome® pro Tag oder keine adjuvante Therapie. Unter der Einnahme von Casperome® verringerte sich der Bedarf an Cortison-Inhalationen (Ferrara et al., 2015).

In einer weiteren randomisierten Doppelblindstudie wurden 80 Asthmatiker über 6 Wochen täglich mit 3 x 300 mg einer *Boswellia serrata*-Zubereitung (keine Angaben) behandelt oder mit Placebo. Unter der *Boswellia*-Therapie hatten Dyspnoe, trockene Atemgeräusche und die Anzahl von Asthma-Exazerbationen mehr abgenommen als unter Placebo. Im Einklang damit hatten sich die Atemfunktionsteste in der Verum-Gruppe mehr gebessert als unter Placebo (Gupta et al., 1998).

8.5. Multiple Sklerose und Hirnödeme durch intrakranielle Tumoren, Traumata oder Schlaganfall

Die Datenlage erlaubt allenfalls die Aussage einer temporären Besserung der Beschwerden bei Multipler Sklerose und beim Hirnödem aufgrund von Hirntumoren, Traumata oder Schlaganfall.

Multiple Sklerose

Am Institut für Neuroimmunologie und Klinische Multiple-Sklerose-Forschung in Hamburg bekamen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose 8 Monate lang kein Kortison oder Interferon, sondern Kapseln mit einem standardisierten Weihrauch-Extrakt verabreicht. Die Zahl der Nervenschäden verringerte sich um fast 60 Prozent, die jährliche Rate von neuen Schüben ging von 0,94 auf 0,32 zurück (<https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Mit-Weihrauch-gegen-MS-233305.html>). Mittels MRI konnte eine Abnahme der zentralen Läsionen in den Monaten 5 bis 8 verifiziert werden und eine Abnahme der Hirnatrophie. Im Blut wurde eine Zunahme der CD4+ T-Zellen beobachtet und eine Abnahme der Interleukin-17A-produzierenden CD8+ T-Zellen (Stürner et al., 2018).

Hirnödeme durch intrakranielle Tumoren, Traumata oder Schlaganfall

Im Jahr 2002 verlieh die Europäische Kommission dem von Pharmasan (Freiburg, Deutschland) vertriebenen Extrakt aus *B. serrata* einen «Orphan Drug Status» für die Behandlung des peritumoralen Hirnödems (Webseite, 2007). Doch wurde das Produkt 2005 von der Firma aus dem Handel gezogen.

In einer Pilotstudie erhielten Patienten mit einem Astrozytom oder Glioblastom und peritumoralem Hirnödem über 7 Tage 3600 mg H15®. Die Ausscheidung von Leukotrien E4 im Harn, die stimulierte Leukotrienbildung im Gesamtblut und das mittels kranialer Computertomographie verifizierte Hirnödem nahmen unter der Weihrauchbehandlung ab (Heldt et al., 1996). Böker und Winking (1997) konnten sogar eine dosisabhängige Wirkung der Abnahme des Hirnödems nach 7 Tagen demonstrieren. Jedoch hat sich während der siebentägigen Therapie keine Tumorreduktion nachweisen lassen. Die Schlussfolgerung, dass neben der Hirnödem-Reduktion auch eine proliferationshemmende Wirkung auf die Gliomzellen besteht, ist daher nicht gerechtfertigt.

In einer randomisierten Doppelblindstudie wurden 44 Patienten mit einem primären oder sekundären malignen Hirntumor über 7 Tage unter einer Strahlentherapie entweder mit dem Weihrauch-Extrakt H15® (4200 mg pro Tag) oder Placebo behandelt. Hauptzielkriterium war das mittels Kernspintomographie gemessene Hirnödem. Nebenzieldaten umfassten die Toxizität, die kognitive Funktion, die Lebensqualität und den zusätzlichen Bedarf an antiödematös wirksamen Cortison. Bei 60% der Patienten hatte das Hirnödem nach der Behandlung mit dem Weihrauch-Extrakt um 75% abgenommen (versus 26% unter der Placebo-Einnahme). Die Lebensqualität und die Denkleistung wurden durch den Weihrauch-Extrakt nicht beeinflusst (Kirste et al., 2011).

Es liegt eine Kasuistik zur erfolgreichen Behandlung von Hirnmetastasen bei einer Patientin mit Brustkrebs vor. Unter Einnahme von 3 x 800 mg *Boswellia serrata* (keine Angaben zum Präparat) blieb die Patientin über mehr als 4 Jahre beschwerdefrei, bis dann Knochenmetastasen diagnostiziert wurden (Flavin, 2007).

In einer offenen Studie reduzierte die Gabe des Weihrauch-Extrakts H15® bei zwei von 7 Patienten mit einem Glioblastom das Hirnödem und besserte bei 3 von 5 Patienten mit einer durch Bestrahlung ausgelösten Leukoencephalopathie die klinische Symptomatik über mehrere Monate (Streffer et al., 2001).

Neunzehn Kinder und Jugendliche mit intrakraniellen Tumoren erhielten als Palliativtherapie offen über 9 Monate (Median) das Weihrauch-Präparat H15® in einer Dosis von 126 mg/kg pro Tag. Bei 5 Teilnehmern besserte sich das allgemeine Befinden, bei 3 vorübergehend die neurologische Symptomatik wie Paresen und Ataxie. Bei 3 weiteren Teilnehmern besserte sich die Muskelkraft und ein kachektischer Patient nahm an Gewicht zu. Die Studie erlaubt jedoch keinen Rückschluss darauf, dass die Besserungen auf der Einnahme von H15® beruhten (Janssen et al., 2000).

Zwanzig Patienten mit der De-novo-Diagnose multiformes Glioblastom und chirurgischer, Strahlen- und Chemotherapie mit Temozolomid wurde zusätzlich zu Cortison täglich 4500 mg der Weihrauch-Phytosom-Zubereitung Monoselect AKBA® (identisch mit Casperone®) über maximal 34 Wochen verabreicht. Die Autoren hatten den Eindruck, dass das Hirnödem unter der Behandlung stabil blieb oder abnahm bei abnehmendem Cortisonbedarf. Sie vermuteten, dass die Weihrauch-Zubereitung das durch Strahlen- und Chemotherapie induzierte Hirnödem reduzierte und im Einzelfall dadurch eine totale Entfernung des Hirntumors möglich wurde (Di Pierro et al., 2019).

In einer Pilotstudie erhielten 38 Patienten mit traumatischen Hirnnervenverletzungen cross-over entweder eine Zubereitung aus Weihrauch (1080 mg pro Tag mit 60% Harz, bis 23% Schleimstoffe, bis 9% ätherisches Öl) oder Placebo über 3 Monate. Es fand sich nach der Weihrauch-Behandlung ein Trend zur besseren kognitiven Selbstversorgung gemessen an der «Disability Rating»-Skala (Moein et al., 2018).

Achtzig Patienten im Alter von 40 bis 80 Jahren wurde innerhalb von 72 Stunden nach einem ischämischen Schlaganfall randomisiert und doppelblind entweder 2400 mg einer Zubereitung aus *Boswellia* (keine Angabe zum Präparat) oder Placebo verabreicht. Messinstrumente waren die «National Institutes of Health Stroke»-Skala (primäres Zielkriterium) und die Plasmakonzentrationen von TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IFN- γ , IP-10, MCP-1, 8-Isoprostan und PGE₂ (sekundäre Zielkriterien). Die neurologischen Funktionen der Patienten in der *Boswellia*-Gruppe erholten sich im Monat nach dem Ereignis besser als in der Placebo-Gruppe. Dies ging bereits nach 7 Tagen mit niedrigeren Markern der Entzündung von TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 und PGE₂ im Plasma einher (Baram et al., 2019).

8.6. Andere Indikationen

Auch bei anderen Indikationen sind weitere Studien erforderlich, die Wirksamkeit von Boswellia-Präparaten zu erhärten.

Diabetes mellitus

In die randomisierte Doppelblindstudie wurden 71 Patienten mit Typ 2-Diabetes und erhöhten Nüchtern-Blutzuckerwerten (zwischen 140 und 200 mg%) eingeschlossen. Die Patienten erhielten über 12 Wochen zusätzlich zur Standardtherapie Metformin entweder 2 x 400 mg pulverisiertes Harz aus *Boswellia serrata* oder Placebo. In der Verum-Gruppe nahmen im Verlauf der Behandlung der Nüchtern-Blutzucker, das HbA_{1c}, Insulin, Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und die Triglyzeride im Serum signifikant ab. Die Leber- und Nieren-Funktionsteste blieben unbeeinflusst (Azadmehr et al., 2014). In einer offenen kontrollierten Studie erhielten 30 Diabetiker vom Typ 2 über 6 Wochen 900 mg Weihrauch-Harz pro Tag. 30 Diabetiker vom Typ 2 dienten als Kontrolle. In der Verum-Gruppe kam es zu einem signifikanten Anstieg des HDL-Cholesterins und einer Abnahme des Gesamt-Cholesterins, des LDL-Cholesterins, des Fructosamins, der Transaminasen und der Triglyzeride im Serum. Das VLDL-Cholesterin wurde nicht beeinflusst (Ahangarpour et al., 2014). Mehrzadi und Mitarbeiter (2016, 2018) konnten diese Wirkung aber bei Patienten mit Diabetes Typ 2 nicht bestätigen. Sie verabreichten bei ihren Patienten über 8 Wochen entweder 2 x 250 mg *Boswellia*-Pulver mit 60% BAs pro Tag oder Placebo. Der Blutzucker- und Fett-Stoffwechsel unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.

Bei einer Patientin mit «Late Onset Autoimmune Diabetes of the Adult» mit erhöhten Antikörper-Titern gegen Insel-Antigen-2 nahm der Antikörpertiter im Serum unter der Behandlung mit 800 mg eines Ethanol-Extrakts aus *B. serrata* (keine Angabe zum Ethanolgehalt und DEV) über 8,5 Wochen ab. Der Extrakt war auf 3,6% KBA und 1,4% AKBA standardisiert (Schrott et al. 2014). Eine weitere Kasuistik berichtet über einen Mann mit positiven GAD65 Autoantikörpern, der über 9 Monate mit Weihrauch-Extrakt behandelt wurde. Die Antikörpertiter von GAD65 und IA2 sanken kontinuierlich um 25%. Die Autoren schlossen daraus, dass der Weihrauch-Wirkstoff bei entzündlichen Infiltrationen der Langerhans-Inseln des Pankreas eingesetzt werden sollte (Franić et al., 2020).

Übergewicht

In eine randomisierte Studie wurden 48 übergewichtige Patienten (BMI 30–39,9 kg/m²) einbezogen. Sie erhielten über 8 Wochen (1:1:1) entweder 3 Gramm Weihrauch-Harzpulver pro Tag oder ein 15-minütiges Dampfbad (in den ersten 4 Wochen jeden 4. Tag, danach wöchentlich) oder beide Therapien gleichzeitig. Alle Patienten mussten eine Diät einhalten und auch täglich 30 Minuten laufen. 56 Patienten beendeten die Studie. Der Gewichtsverlust war unter der Kombinationsbehandlung am grössten, gefolgt von der Weihrauchbehandlung. Beide Behandlungen waren wirksamer als die Dampfbadbehandlung (Fatima et al., 2017).

Starke prämenstruelle Blutungen

102 Patientinnen mit starken menstruellen Blutungen erhielten randomisiert und doppelblind zu 200 mg Ibuprofen entweder dreimal täglich über 7 Tage 300 mg Weihrauchpulver, 300 mg Ingwerpulver oder Placebo. Begonnen wurde an Tag 1 der Regelblutung. Die Beobachtungszeit betrug drei Zyklen. Die Dauer der Menstruationsblutung war unter der Weihrauch- und Ingwerbehandlung fast 2 Tage kürzer als in der Placebo-Gruppe, das Ausmass der Blutung nahm in allen Gruppen gleichermassen ab. Die Lebensqualität in beiden Verum-Gruppen war besser als unter der Placebo-Behandlung (Eshaghian et al., 2019).

Autoimmunerkrankung der Haut

59 Patienten mit Psoriasis oder erythematösem Ekzem erhielten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und doppelblind über 30 Tage die 2%ige Weihrauch-Creme Bosexil® mit Lecithin, ein Samenöl aus *V. myrtillus* oder Placebo. Bei 70% der Patienten besserte sich die Psoriasis-Symptomatik und bei 50% der Patienten das Erythem. Keiner der Patienten verschlechterte sich im Behandlungszeitraum. In der Bosexil®-Gruppe besserte sich der Juckreiz und das Erythem um je 60%, in der Samenöl-Gruppe der Juckreiz um 67% und das Erythem um 78%, während das Placebo bei 90% keine Wirksamkeit zeigte oder sich die Symptomatik verschlechterte (Togni et al., 2014).

Schutz vor Hautschädigung

Bei 114 Frauen, die sich nach Brustkrebsoperationen einer Strahlentherapie unterziehen mussten, wurde das betroffene Hautareal zweimal täglich mit der 2%igen Weihrauch-Creme Bosexil® (N=55) oder Placebo-Creme (N=59) behandelt. Als Messinstrumente dienten die visuelle Einstufung der Intensität der Hautschädigung, die «Computer-Assisted Skin Color Analysis» und die «Radiation Therapy Oncology Group Rating Scale». In der Verum-Gruppe war der zusätzliche Bedarf an topischem Cortison geringer als in der Kontroll-Gruppe und ebenso die Intensität des Erythems und der Hautschaden (Togni et al., 2015).

In einer randomisierten Doppelblindstudie wurde bei 15 Frauen über 30 Tage auf einer Gesichtshälfte entweder eine Creme mit 0,5% Boswelliasäuren oder eine Placebo-Creme appliziert. Gemessen am «Dover's Global Score for Photoaging», der taktilen Rauigkeit und feiner Linen konnte eine Besserung in der Verum-Gruppe demonstriert werden. Mittels nichtinvasiver diagnostischer Techniken fand sich ein Anstieg der Elastizität und eine Abnahme der Talg-Exkretion. Dies weist auf Wirksamkeit gegen die durch UV-Strahlen bedingte Hautalterung (Calzavara-Pinton et al., 2010)

Kopfschmerzen, Gingivitis

Bei 4 Patienten mit chronischen Cluster-Kopfschmerzen und Schlafstörungen besserte die Einnahme des *Boswellia*-Extrakts H15® die Intensität und die Häufigkeit der Kopfschmerzen (Klasse IV-Evidenz) (Lampf et al., 2012).

75 Studentinnen im Alter von 15 bis 18 Jahren mit mässiger, durch Plaques induzierter Gingivitis erhielten randomisiert und doppelblind über 14 Tage entweder 0,1 Gramm Weihrauch-Extrakt (keine Angaben zu Solvent und DEV), 0,2 Gramm Weihrauchpulver oder Placebo. Die drei Gruppen wurden unterteilt in mit oder ohne subgingivale Reinigung (6 Gruppen). Hauptzielkriterium war der Gingivitis-Index. Die Nebenzielkriterien umfassten den Plaque-Index, den Blutungs-Index und die Taschentiefe. In den Gruppen mit subgingivaler Reinigung plus Weihrauch-Behandlung (Extrakt oder Pulver) war die Gingivitis mehr gebessert, als ohne subgingivale Reinigung oder in den Gruppen mit alleiniger Weihrauch-Therapie. Zwischen der Extrakt- und der Pulver-Behandlung bestand kein Unterschied, auch nicht zwischen der subgingivalen Reinigung oder der Therapie mit Weihrauch (Khosravi Samani et al., 2011).

9. Pharmakokinetische Untersuchungen

Aus pharmakokinetischen Untersuchungen geht hervor, dass nach Gabe oraler Weihrauchpräparate nur sehr geringe Mengen von AKBA und KBA aus dem Gastrointestinaltrakt in das Blut gelangen (Bagul et al., 2014, Krüger et al., 2009). Die Konzentrationen lagen weit unter denen, die bioaktiv sind. Dafür aber lagen die Konzentrationen an β -BA 100-fach über den Konzentrationen, die die mikrosomale Prostaglandin-E-Synthase-1 und die Serin-Protease Cathepsin G hemmen – vor allem bei galenischen Zubereitungen mit Lecithin (Riva et al., 2016). Es wird vermutet, dass beide Enzyme für die antientzündliche Wirkung des Weihrauchs mitverantwortlich sind (Abdel-Tawab et al., 2011). Das FDA Pharmacy Compounding Advisory Committee von 2016 hielt deshalb die Standardisierung auf BAs zur Charakterisierung der Extrakte für nicht ausreichend (Maynard 2016).

Die Halbwertszeit der Elimination von KBA betrug 6 Stunden, weshalb empfohlen wurde, dass *Boswellia*-Extrakt sechs-stündlich verabreicht werden sollte. Nach 30 Stunden hatte die Plasmakonzentration ihr Steady-State erreicht (Sharma et al., 2004). Beim Vergleich der Nüchtern-Einnahme von 786 mg *Boswellia*-Extrakt mit der Einnahme dieser Extraktmenge zusammen mit einer fettreiche Mahlzeit waren die Bioverfügbarkeit und die maximalen Plasmakonzentrationen der BAs (β -BA, κ β -BA und $\text{AK}\beta$ -BA) sehr viel grösser bzw. höher, wenn sie zusammen mit der Fett-Mahlzeit eingenommen wurden. $\text{A}\alpha$ -BA und α -BA waren nur nach der Fett-Mahlzeit nachweisbar (Sterk et al., 2004).

10. Unerwünschte Wirkungen (UEs)

In den systematischen Reviews wird über nur geringe gastrointestinale UEs nach oraler Zufuhr von *Boswellia*-Präparaten berichtet wie Durchfall, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Sodbrennen, Übelkeit/Erbrechen (Ennet et al., 2000, Posadzki et al., 2013). Allergische Hautreaktionen sind sehr selten (N.N., 2008, 2009). Nach oraler Zufuhr grosser Mengen Harz kam es bei einer 17jährigen Frau zu einem Bezoarstein (Magenstein), der operativ entfernt werden musste (El Fortia et al., 2006).

11. Kontraindikationen

Bekannte Allergie gegen Inhaltsstoffe aus dem Weihrauch. Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre sowie Schwangere und stillende Frauen wegen unzureichender Datenlage (N.N., 2009, 2010).

12. Interaktionen

Es liegen Kasuistiken zur Interaktion von *Boswellia*-Präparaten und Warfarin vor, die auf eine Verstärkung der Wirkung von Antikoagulation hinweisen (Paoletti et al., 2011, Maynard et al., 2016).

Es gibt Anhaltspunkte für eine inhibierende Wirkung von *Boswellia*-Inhaltsstoffen auf CYP450-Enzyme (Frank und Unger, 2006) und P-Glykoprotein (Weber et al., 2006). Da es sich aber um Befunde an Zellsystemen handelt, ist es fraglich, ob diese eine klinische Relevanz besitzen.

13. Toxikologische Daten

13.1. Akute Toxizität

In einer ersten Untersuchung ermittelten Singh und Atal (1986) eine orale LD₅₀ von > 2 g/kg für einen Petroleum-Äther-Extrakt, der anschliessend in 95% Ethanol gelöst und auf 30% BAs standardisiert wurde. Protokoll: 10 Mäuse erhielten Extrakt in aufsteigender Dosierung wie in Singh et al., 1978 beschrieben und wurden dann bis zu 72 Stunden beobachtet. Das Verhalten der Mäuse blieb unauffällig, kein Tier verendete nach Gabe der höchsten Dosis von 2 g/kg (Singh und Atal, 1986) bzw. von 3 g/kg (Asif et al., 2014) bei Ratten. Die Gestationszeit bei trächtigen Ratten und die Tragzeit blieben unbeeinflusst, ebenso kardiovaskuläre Parameter, die Atmung und das Zentralnervensystem. Der Extrakt wirkte nicht ulzerogen (Singh und Atal, 1986). Die akute orale LD₅₀ von Boswelan® betrug > 5000 mg/kg, der NOEL betrug bei Ratten 300 mg/kg, bei Hunden 100 mg/kg (N.N., 2008). Die akute orale LD₅₀ von 5-Loxin® wurde für weibliche und männliche Ratten mit > 5,000 mg/kg ermittelt. Die akute dermale LD₅₀ (OECD Leitlinie 402) betrug >2,000 mg/kg (Lalithakumari et al., 2006). Die akute orale LD₅₀ (OECD-Leitlinie 425) von Aflapin® war bei weiblichen Ratten > 5000 mg/kg, die akute dermale LD₅₀ (OECD Leitlinie 402) betrug > 2000 mg/kg (Krishnaraju et al., 2010).

Bei Kaninchen war der Haut-Irritationstest (OECD Leitlinie 404) nach Applikation von 5-Loxin® negativ. Am Auge von Kaninchen wurde die Irritation (OECD Leitlinie 405) als «gering» eingestuft (Lalithakumari et al., 2006). Auch Aflapin® wirkte nicht hautreizend (OECD Leitlinie 404) und reizte die Augen von Kaninchen (OECD Leitlinie 405) nur gering (Krishnaraju et al., 2010). Entsprechend gute Daten liegen für den *Boswellia-Extrakt* LI13019F1 vor.

In polymorphkernigen Leukozyten stimulierten β-BAs die Mobilisation von Kalzium-Ionen, aktivierten Proteinkinasen, erhöhten die Bildung von Thrombin und stimulierten so die Thrombozytenaggregation (Poeckel et al., 2006a). Dass BAs bei polymorphkernigen Leukozyten dieselben Reaktionen wie «platelet-activating factor» auslöst, wurde zuvor schon von Altmann et al., (2004) gezeigt. Auch in menschlichen Thrombozyten induzierten BAs die Freisetzung von Arachidonsäure und die Synthese von 12-HETE. In zellfreien Assays stimulierte β-BA in der Abwesenheit von Kalzium-Ionen die Katalyse der p12-Lipoxygenase um das Doppelte, nicht aber in Anwesenheit von Kalzium-Ionen. AKBA hemmte die Aktivität der p12-Lipoxygenase (Poeckel et al., 2006b) und den Kalzium-Einstrom in die Thrombozyten und so die Aggregation von mit Kollagen oder einem Thromboxan A₂-Agonisten aktivierten Thrombozyten. Die durch Thrombin aktivierten Thrombozyten wurden nicht beeinflusst. β-BA, die keine 11-Keto-Gruppe besitzt, hemmte schwach die durch den Agonisten aktivierte Thrombozytenaggregation, erhöhte aber den Kalzium-Einstrom in die Thrombozyten und damit die Thrombozytenaggregation. 11-Keto-β-Boswelliasäure war dagegen inaktiv. Dies zeigt, dass eine genaue Untersuchung der *Boswellia*-Extrakte hinsichtlich ihrer Beeinflussung der Gerinnung erforderlich ist, um das kardiovaskuläre Risiko während der Behandlung nicht zu erhöhen (Siemoneit et al., 2017). Mit Essig verarbeiteter Weihrauch hatte eine stärkere gerinnungshemmende Wirkung als gefriergetrockneter Weihrauch (Pan et al. 2015).

40 Ratten erhielten über das Trinkwasser einen wässrigen Extrakt aus *Boswellia serrata*. Die Studie wurde nicht gemäss eines etablierten Protokolls durchgeführt, weshalb die beobachteten biochemischen und Organveränderungen einer weiterer Abklärung bedürfen (Yousef, 2011).

13.2. Subchronische Toxizität

Bei Ratten, die über 90 Tage 100, 500 oder 1000 mg/kg in Maisöl gelöstes Harz von *Boswellia serrata* erhalten hatten, hatte das Körpergewicht in der Hoch-Dosis-Gruppe abgenommen. In den folgenden 28 Tagen Nachbeobachtung normalisierte sich das Gewicht wieder. Der «no observed adverse effect level» (NOEL) wurde auf 500 mg/kg festgelegt. Pathologische hämatologische, biochemische oder histologische Veränderungen wurden in keiner der Gruppen beobachtet (Singh et al., 2012). Für den Weihrauch-Extrakt LI13019F wurde ein NOEL von 1000 mg/kg ermittelt (Alluri et al., 2019).

Unter Zufüttern von 5-Loxin® über 90 Tage veränderte sich das Körpergewicht bzw. das Gewicht der Organe. Unter 5-Loxin® traten in dieser Zeit keine hämatologischen, biochemischen oder histologischen Veränderungen auf (Lalithakumari et al., 2006). In klinischen Studien über 3 Monate blieben die biochemischen Parameter im Serum und Urin sowie die hämatologischen Variablen durch 5-Loxin® unbeeinflusst (Sengupta et al., 2008, 2010).

Über 28 Tage verabreicht, wurden nach Zufüttern von Aflapin® (OECD-Leitlinie 407) keine Zeichen von Toxizität beobachtet. Die hämatologischen, biochemischen und histologischen Untersuchungen waren unauffällig. Der NOAEL von Aflapin® wurde mit > 2500 mg/kg ermittelt (Krishnaraju et al., 2010). In klinischen Studien bis zu 3 Monaten blieben die biochemischen Parameter im Serum und Urin sowie die hämatologischen Variablen durch Aflapin® unbeeinflusst (Sengupta et al., 2010, Vishal et al., 2011).

Zu Casperome® liegt ein präklinisches Dossier vor mit Studien zur Mutagenität und toxikologischen Untersuchungen bei Ratten über 3 Monate (Webseite, 2015).

Bei mit Olibanum behandelte Muttertieren wurden die durch Methamizol induzierten (hypothyreotischen) Lern- und Gedächtnisstörungen beim Wurf verhindert (Hosseini et al., 2012, Protokoll nicht angegeben).

Unter Zusatz von 3 und 4% *Boswellia serrata*-Harz zum Futter war bei Masthähnchen die Gewichtszunahme signifikant, die Muskelmasse grösser und der abdominelle Fettgehalt geringer. Auch waren im Serum die Harnsäure, die GPT und die alkalische Phosphatase geringer, die Globulin-Fraktion hatte zugenommen (Al-Yasiry et al., 2017a). Der Zusatz von 0%, 1,5%, 2% oder 2,5% Harz zum Futter bei weiteren 200 Masthähnchen senkte den Kaloriengehalt des Muskelfleisches, erhöhte den Kalziumgehalt in der Brust und in der Leber und senkte den Kupfergehalt sowie die Zink-Retention im Muskel (Al-Yasiry et al., 2017b). Die Autoren schlossen aus den beiden Studien, dass sich der Zusatz von *Boswellia*-Harz zum Futter positiv auf das Masthähnchen-Fleisch auswirkt.

13.3. Chronische Toxizität

Mäuse mit durch Dextransulfat oder Trinitrobenzolsulfonsäure induzierter Colitis, die täglich bis zum Lebensende mit 0,1%igem oder 1% *Boswellia*-Extrakt (Solvent Hexan bzw. Methanol; 30% BAs im Hexanextrakt, 34% BAs im Methanolextrakt) gefüttert wurden, entwickelten eine Hepatomegalie durch Steatose. Die Genexpressionsanalyse verifiziert eine Dysregulation zahlreicher Gene des Lipid-Metabolismus und von Detox-Enzymen (Kiela et al., 2005).

Über 6 Monate erhielten 16 Affen die 2-, 5- und 10-fache Dosis einer nicht angegebenen effektiven Wirkdosis. Die 4. Gruppe diente der Kontrolle. Es wurden keine toxischen Effekte oder Organveränderungen beobachtet. Nähere Angaben fehlen (in Upaganlawar und Ghule, 2009).

13.4. Genotoxizität

BAs in einer oralen Dosis von 125 bis 1000 mg/kg wirkten bei Ratten im Vergleich zur positiven Kontrolle nicht genotoxisch (keine Chromosomenaberrationen, normale Spermienmorphologie, keine Mikronuclei und keine Auffälligkeiten im Comet-Assay (Sharma et al., 2009). Die klastogene Wirkung eines wässrigen Extrakts aus *B. serrata* war bei Mäusen im Vergleich zu Cyclophosphamid in humanäquivalenten Dosen sehr schwach. Gemäss der Autoren rufen die beim Menschen eingesetzten Dosen keine Chromosomenaberrationen hervor (Ghoshal et al., 2001). Der Extrakt LI13019F1 besass keine klastogene Wirkung (Alluri et al., 2019).

Über 90 Tage verabreicht, beeinflusste 5-Loxin® die DNA-Fragmentierung in der Leber nicht (Lalithakumari et al., 2006).

13.5. Mutagenität

Im AMES-Test an *Salmonella typhimurium* wirkte der Extrakt LI13019F1 nicht mutagen (Alluri et al., 2019).

13.6. Zytotoxizität

Die Zytotoxizität eines Extrakts aus *Boswellia serrata* und von AKBA wurde an undifferenzierten Keratinozyten (HaCaT und NCTC 2544) sowie an foetalen Haut-Fibroblasten (HFFF2) im Neutralrot-Test, dem MTT-Test zur Bestimmung der metabolischen Aktivität der Zellen und mittels DNA-Assays untersucht. Lysosomen reagierten empfindlicher auf den Extrakt und AKBA als Mitochondrien. Die Extrakt-Zelltoxizität war bei den NCTC- und HFFF2-Zellen ausgeprägter als bei den höher differenzierten HaCaT-Zellen. Im DNA-Assay hemmten der Extrakt und AKBA die Proliferation der HFFF2-Zellen weniger als die der NCTC- und HaCaT-Zellen. Zusammengefasst wurde die Zelltoxizität als gering eingestuft (Burlando et al., 2008).

Erythrozyten schrumpften unter dem Zusatz von 5 µg/ml BA zum Medium über 24 Stunden, die Zellmembran wurde irreversibel geschädigt (Calabrò et al., 2015).

13.7. Kanzerogenität

Es liegen keine Untersuchungen vor (Maynard 2016).

13.8. Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es liegen keine systematischen Untersuchungen vor. Gemäss des Chinesischen Arzneibuchs aus dem Jahr 2010 wird die Anwendung bei schwangeren Frauen nicht empfohlen (Maynard 2016, siehe auch N.N. 2009, 2010).

14. Literatur

- Abdel-Tawab M, Werz O, Schubert-Zsilavecz M. *Boswellia serrata*: an overall assessment of in vitro, preclinical, pharmacokinetic and clinical data. Clin Pharmacokinet 2011;50:349-69.
- Ahangarpour A, Heidari H1, Fatemeh RA, Pakmehr M, Shahbazian H, Ahmadi I, Mombeyni Z, Mehrangiz BH. Effect of *Boswellia serrata* supplementation on blood lipid, hepatic enzymes and fructosamine levels in type2 diabetic patients. J Diabetes Metab Disord 2014;13:29.
- Ahmed HH, Abd-Rabou AA, Hassan AZ, Kotob SE. Phytochemical analysis and anti-cancer investigation of *Boswellia serrata* bioactive constituents in vitro. Asian Pac J Cancer Prev 2015;16:1719-88.
- Al-Dhubiab BE, Patel SS, Morsy MA, Duvva H, Nair AB, Deb PK, Shah J. The beneficial effect of boswellic acid on bone metabolism and possible mechanisms of action in experimental osteoporosis. Nutrients. 2020;12:3186.
- Alluri VK, Dodda S, Kilari EK, Golakoti T, Sengupta K. Toxicological Assessment of a Standardized *Boswellia serrata* Gum Resin Extract. Int J Toxicol 2019;38:423-435.
- Altmann A, Fischer L, Schubert-Zsilavecz M, Steinhilber D, Werz O. Boswellic acids activate p42(MAPK) and p38 MAPK and stimulate Ca(2+) mobilization. Biochem Biophys Res Commun 2002;290:185-90.
- Altmann A, Poeckel D, Fischer L, Schubert-Zsilavecz M, Steinhilber D, Werz O. Coupling of boswellic acid-induced Ca2+ mobilisation and MAPK activation to lipid metabolism and peroxide formation in human leucocytes. Br J Pharmacol 2004;141:223-32.
- Al-Yasiry ARM, Kiczorowska B, Samolińska W, Kowalczyk-Vasilev E, Kowalczyk-Pecka D. The effect of *Boswellia serrata* resin diet supplementation on production, hematological, biochemical and immunological parameters in broiler chickens. Animal 2017a;11:1890-1898.
- Al-Yasiry AR, Kiczorowska B, Samolińska W. Effect of *Boswellia serrata* resin supplementation on basic chemical and mineral element composition in the muscles and liver of broiler chickens. Biol Trace Elem Res 2017b 179:294-303.
- Ammon HP, Mack T, Singh GB, Safayhi H. Inhibition of leukotriene B4 formation in rat peritoneal neutrophils by an ethanolic extract of the gum resin exudate of *Boswellia serrata*. Planta Med 1991;57:203-7.
- Ammon HPT. 2008. www.weihrauch-symposium.de/media/vortraege/Vortrag_Ammon_HPT-Medizinische_Verwendung_Weihrauch.pdf
- Ammon HP. Boswellic acids and their role in chronic inflammatory diseases. Adv Exp Med Biol. 2016;928:291-327.
- Ammon HPT. Boswellic extracts and 11-keto-ss-boswellic acids prevent type 1 and type 2 diabetes mellitus by suppressing the expression of proinflammatory cytokines. Phytomedicine 2019;63:153002.
- Asif M, Jabeen Q, Abdul-Majid AM, Atif M. Diuretic activity of *Boswellia serrata* Roxb. oleo gum extract in albino rats. Pak J Pharm Sci 2014;27:1811-7.
- Azadmehr A, Ziaee A, Ghanei L, Fallah Huseini H, Hajiaghvaei R, Tavakoli-Far B, Kordafshari G. A randomized clinical trial study: anti-oxidant, anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of Olibanum gum in type 2 diabetic patients. Iran J Pharm Res 2014;13:1003-9.
- Azemi ME, Namjooyan F, Khodayar MJ, Ahmadpour F, Darvish Padok A, Panahi M. The antioxidant capacity and anti-diabetic effect of *Boswellia serrata* Triana and Planch aqueous extract in fertile female diabetic rats and the possible effects on reproduction and histological changes in the liver and kidneys. Jundishapur J Nat Pharm Prod 2012;7:168-75.
- Bagul P, Khomane KS, Bansal AK. Investigating permeability related hurdles in oral delivery of 11-keto-β-boswellic acid. Int J Pharm 2014;464:104-10.
- Bannuru RR, Osani MC, Al-Eid F, Wang C. Efficacy of curcumin and *Boswellia* for knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2018;48:416-429.
- Baram SM, Karima S, Shateri S, Tafakhori A, Fotouhi A, Lima BS, Rajaei S, Mahdavi M, Tehrani HS, Aghamollai V, Aghamiri SH, Mansouri B, Gharahje S, Kabiri S, Hosseinzadeh M, Shahamati SZ, Alborzi AT. Functional improvement and immune-inflammatory cytokines profile of ischaemic stroke patients after treatment with boswellic acids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial. Inflammopharmacology 2019;27:1101-1112.
- Barbarisi M, Barbarisi A, De Sena G, Armenia E, Aurilio C, Libutti M, Iaffaioli RV, Botti G, Maurea N, Quagliarillo V. Boswellic acid has anti-inflammatory effects and enhances the anticancer activities of Temozolomide and Afatinib, an irreversible ErbB family blocker, in human glioblastoma cells. Phytother Res 2019;33:1670-1682.
- Basch E, Boon H, Davies-Heerema T, Foppo I, Hashmi S, Hasskarl J, Sollars D, Ulbricht C. *Boswellia*: an evidence-based systematic review by the Natural Standard Research Collaboration. J Herb Pharmacother 2004;4:63-83.
- Beghelli D, Isani G, Roncada P, Andreani G, Bistoni O, Bertocchi M, Lupidi G, Alunno A. Antioxidant and ex vivo immune system regulatory properties of *Boswellia serrata* extracts. Oxid Med Cell Longev 2017;2017:7468064.
- Beheshti S, Aghaie R. Therapeutic effect of frankincense in a rat model of Alzheimer's disease. Avicenna J Phytomed 2016;6:468-75.
- Beheshti S, Ghorbanpour Skakakomi A, Ghaedi K, Dehestani H. Frankincense upregulates the hippocampal calcium/calmodulin kinase II-α during development of the rat brain and improves memory performance. Int J Dev Neurosci 2018;69:44-48.
- Belcaro G, Gizzi G, Pellegrini L, Corsi M, Dugall M, Cacchio M, Feragalli B, Togni S, Riva A, Eggenhoffner R, Giacomelli L. Supplementation with a lecithin-based delivery form of *Boswellia serrata* extract (Casperome®) controls symptoms of mild irritable bowel syndrome. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017;21:2249-2254.
- Blaschek W, Hilgenfeldt U, Holzgrabe U, Mörike K, Reichling J, Ruth P. HagerROM 2016. Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen. *Boswellia serrata*.
- Boden SE, Schweizer S, Bertsche T, Düfer M, Drews G, Safayhi H. Stimulation of leukotriene synthesis in intact polymorphonuclear cells by the 5-lipoxygenase inhibitor 3-oxo-tirucallic acid. Mol Pharmacol 2001;60:267-73.
- Böker K, Winking M. Die Rolle von *Boswellia*-Säuren in der Therapie maligner Gliome. Dt Ärztebl 1997; 94, A1197-A1199. www.aerzteblatt.de/archiv/6223/Die-Rolle-von-Boswellia-Sauren-in-der-Therapie-maligner-Gliome
- Borrelli F, Capasso F, Capasso R, Ascione V, Aviello G, Longo R, Izzo AA. Effect of *Boswellia serrata* on intestinal motility in rodents: inhibition of diarrhoea without constipation. Br J Pharmacol 2006;148:553-60.
- Büchlele B, Simmet T. Analysis of 12 different pentacyclic triterpenic acids from frankincense in human plasma by high-performance liquid chromatography and photodiode array detection. J Chromatogr B Analit Technol Biomed Life Sci 2003;795:355-62.
- Burlando B, Parodi A, Volante A, Bassi AM. Comparison of the irritation potentials of *Boswellia serrata* gum resin and of acetyl-11-keto-beta-boswellic acid by in vitro cytotoxicity tests on human skin-derived cell lines. Toxicol Lett 2008;177:144-9.
- Calabrò S, Alzoubi K, Faggio C, Laufer S, Lang F. Triggering of suicidal erythrocyte death following boswellic acid exposure. Cell Physiol Biochem 2015;37:131-42.
- Calzavara-Pinton P, Zane C, Facchinetti E, Capezzer R, Pedretti A. Topical Boswellic acids for treatment of photoaged skin. Dermatol Ther 2010;23 Suppl 1:S28-32.
- Catanzaro D, Rancan S, Orso G, Dall'Acqua S, Brun P, Giron MC, Carrara M, Castagliuolo I, Ragazzi E, Caparrotta L, Montopoli M. *Boswellia serrata* preserves intestinal epithelial barrier from oxidative and inflammatory damage. PLoS One 2015;10:e0125375.
- Chou YC, Suh JH, Wang Y, Pahwa M, Badmaev V, Ho CT, Pan MH. *Boswellia serrata* resin extract alleviates azoxymethane (AOM)/dextran sodium sulfate (DSS)-induced colon tumorigenesis. Mol Nutr Food Res 2017;61.
- Conti S, Vexler A, Edry-Botzer L, Kalich-Philosoph L, Corn BW, Shtraus N, Meir Y, Hagoel L, Shtabsky A, Marmor S, Earon G, Lev-Ari S. Combined acetyl-11-keto-β-boswellic acid and radiation treatment inhibited glioblastoma tumor cells. PLoS One 2018;13:e0198627.
- Cuaz-Pérolin C, Billiet L, Baugé E, Copin C, Scott-Algara D, Genze F, Büchele B, Syrovets T, Simmet T, Rouis M. Antiinflammatory and antiatherogenic effects of the NF-kappaB inhibitor acetyl-11-keto-ss-boswellic acid in LPS-challenged ApoE-/- mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:272-7.
- Ding Y, Chen M, Wang M, Li Y, Wen A. Posttreatment with 11-keto-β-boswellic acid ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury: Nr2f/HO-1 pathway as a potential mechanism. Mol Neurobiol 2015;52:1430-1439.
- Di Pierro F, Simonetti G, Petrucci A, Bertuccioli A, Botta L, Bruzzone MG, Cucarini V, Fariselli L, Lamperti E. A novel lecithin-based delivery form of Boswellic acids as complementary treatment of radiochemotherapy-induced cerebral edema in patients with glioblastoma multiforme: a longitudinal pilot experience. J Neurosurg Sci 2019;63:286-291.
- Doaee P, Rajaei Z, Roghani M, Alaei H, Kamalinejad M. Effects of *Boswellia serrata* resin extract on motor dysfunction and brain oxidative stress in an experimental model of Parkinson's disease. Avicenna J Phytomed 2019;9:281-290.
- Ebrahimpour S, Fazeli M, Mehri S, Taherianfard M, Hosseinzadeh H. Boswellic Acid Improves Cognitive Function in a Rat Model Through Its Antioxidant Activity: - Neuroprotective effect of Boswellic acid. J Pharmacopuncture 2017;20:10-17.
- Ei Fortia M, Badi H, Elalem Kh, Kadiki O, Topov Y. Olibanum bezooq: complication of a traditional popular medicine. East Mediterr Health J 2006;12:927-9.
- Ennet D, Poetsch F, Schopka D. Indischer Weihrauch. D. Apothekerzeitung 2000;140:105-113.
- Eltahir HM, Fawzy MA, Mohamed EM, Alrehamy MA, Shehata AM, Abouzed MM. Antioxidant, anti-inflammatory and anti-fibrotic effects of *Boswellia serrata* gum resin in CCl4-induced hepatotoxicity. Exp Ther Med 2020;19:1313-1321.
- Eshaghian R, Mazaheri M, Ghanadian M, Rouholamin S, Feizi A, Babaeian M. The effect of frankincense (*Boswellia serrata*, oleoresin) and ginger (Zingiber officinale, rhizoma) on heavy menstrual bleeding: A randomized, placebo-controlled, clinical trial. Complement Ther Med 2019;42:42-47.
- Etzel R. Special extract of *Boswellia serrata* (H15) in the treatment of rheumatoid arthritis. Phytomedicine 1996;3:91-4.
- Fatima S, Ahmad T, Shahid M et al. Comparative study of Kundur (*Boswellia serrata*) and Tareeq Diaphoresis) in the management of Samne Mufrit (Obesity) - a randomised clinical trial. Int J Health Sci Res 2017; 7:186-196.
- Fathi E, Katouli FH, Riazi GH, Shasaltaneh MD, Parandavar E, Bayati S, Afrasabi A, Nazari R. The effects of alpha boswellic acid on Reelin expression and tau phosphorylation in human astrocytes. Neuromolecular Med 2017;19:136-146.
- Feragalli B, Ippolito E, Dugall M, Cacchio M, Belcaro G, Cesarone MR, Abdel-Tawab M, Riva A, Togni S, Eggenhoffner R, Giacomelli L. Effectiveness of a novel boswellic acids delivery form (Casperome®) in the management of grade II ankle sprains due to sport trauma - a registry study. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017;21:4726-4732.
- Ferrara T, De Vincentiis G, Di Pierro F. Functional study on *Boswellia* phyto-some as complementary intervention in asthmatic patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015;19:3757-62.
- Flavin DF. A lipoxygenase inhibitor in breast cancer brain metastases. J Neurooncol 2007;82:91-3.
- Forouzanfar F, Hosseinzadeh H, Ebrahimzadeh Bideskan A, Sadeghnia HR. Aqueous and ethanolic extracts of *Boswellia serrata* protect against focal cerebral ischemia and reperfusion injury in rats. Phytother Res 2016;30:1954-1967.

- Franceschi F, Togni S, Belcaro G, Dugall M, Luzzi R, Ledda A, Pellegrini L, Egenhoffner R, Giacomelli L. A novel lecithin based delivery form of Boswellic acids (Casperome®) for the management of osteo-muscular pain: a registry study in young rugby players. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:4156-4161.
- Franić Z, Franić Z, Vrkić N, Gabaj NN, Petek I. Effect of extract from *Boswellia serrata* gum resin on decrease of GAD65 autoantibodies in a patient with Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Altern Ther Health Med* 2020;26:38-40.
- Frank A, Unger M. Analysis of frankincense from various *Boswellia* species with inhibitory activity on human drug metabolising cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography mass spectrometry after automated on-line extraction. *J Chromatogr A* 2006;1112:255-62.
- Gerhardt H, Seifert F, Buvari P, Vogelsang H, Regges R. [Therapy of active Crohn disease with *Boswellia serrata* extract H 15. *Z Gastroenterol* 2001;39:11-7.
- Ghoshal S, Mukhopadhyay MJ, Mukherjee A. Clastogenic effects of dietary supplement--Spirulina alga, and some medicinal plant products from *Boswellia serrata*, *Withania somnifera* on mice. *Indian J Exp Biol* 2001;39:1068-70.
- Glaser T, Winter S, Groscurth P, Safayhi H, Sailer ER, Ammon HP, Schabet M, Weller M. Boswellic acids and malignant glioma: induction of apoptosis but no modulation of drug sensitivity. *Br J Cancer* 1999;80:756-65.
- Gupta OP, Sharma N, Chand D. Application of papaya latex-induced rat paw inflammation: model for evaluation of slowly acting antiarthritic drugs. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1994;31:95-8.
- Gupta I, Parihar A, Malhotra P, Singh GB, Lüdtke R, Safayhi H, Ammon HP. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with ulcerative colitis. *Eur J Med Res* 1997;2:37-43.
- Gupta I, Gupta V, Parihar A, Gupta S, Lüdtke R, Safayhi H, Ammon HP. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with bronchial asthma: results of a double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical study. *Eur J Med Res* 1998;3:511-4.
- Gupta I, Parihar A, Malhotra P, Gupta S, Lüdtke R, Safayhi H, Ammon HP. Effects of gum resin of *Boswellia serrata* in patients with chronic colitis. *Planta Med* 2001;67:391-5.
- Gupta PK, Samarakoon SM, Chandola HM, Ravishanker B. Clinical evaluation of *Boswellia serrata* (Shallaki) resin in the management of Sandhivata (osteoarthritis). *Ayu* 2011;32:478-82. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3361921/?report=printable
- Hartmann RM, Fillmann HS, Martins MI, Meurer L, Marroni NP. *Boswellia serrata* has beneficial anti-inflammatory and antioxidant properties in a model of experimental colitis. *Phytother Res* 2014;28:1392-8.
- Heldt RM, Winking M, Simmet Th. Cysteinyl-leukotrienes as potential mediators of the peritumoral brain oedema in astrocytoma patients. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol Suppl* 1996; 353 :P142.
- Henkel A1, Kather N, Mönch B, Northoff H, Jauch J, Werz O. Boswellic acids from frankincense inhibit lipopolysaccharide functionality through direct molecular interference. *Biochem Pharmacol* 2012;83:115-21.
- Henkel A, Tausch L, Pillong M, Jauch J, Karas M, Schneider G, Werz O. Boswellic acids target the human immune system-modulating antimicrobial peptide LL-37. *Pharmacol Res* 2015;102:53-60.
- Hoernlein RF, Orlikowsky T, Zehrer C, Niethammer D, Sailer ER, Simmet T, Dannecker GE, Ammon HP. Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid induces apoptosis in HL-60 and CCRF-CEM cells and inhibits topoisomerase I. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:613-9.
- Holtmeier W, Zeuzem S, Preiss J, Krus W, Böhm S, Maaser C, Raedler A, Schmidt C, Schnitker J, Schwarz J, Zeit M, Caspary W. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of *Boswellia serrata* in maintaining remission of Crohn's disease: good safety profile but lack of efficacy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:573-82.
- Hosseini M, Shafei MN, Safari V, Tairani Z, Kafami Ladani M, Sadeghian R. The effects of olibanum administered to methimazole-treated dams during lactation on learning and memory of offspring rats. *Nat Prod Res* 2012;26:1544-8.
- Hosseini-Sharifabad M, Esfandiari E. Effect of *Boswellia serrata* gum resin on the morphology of hippocampal CA1 pyramidal cells in aged rat. *Anat Sci Int* 2015;90:47-53.
- Hosseini-Sharifabad M, Kamali-Ardakani R, Hosseini-Sharifabad A. Beneficial effect of *Boswellia serrata* gum resin on spatial learning and the dendritic tree of dentate gyrus granule cells in aged rats. *Avicenna J Phytomed* 2016;6:189-97.
- Hostanska K, Daum G, Saller R. Cytostatic and apoptosis-inducing activity of boswellic acids toward malignant cell lines in vitro. *Anticancer Res* 2002;22:2853-62.
- Huang MT, Badmaev V, Ding Y, Liu Y, Xie JG, Ho CT. Anti-tumor and anti-carcinogenic activities of triterpenoid, ss-boswellic acid. *Biofactors* 2000;13:225-30.
- Hüsch J, Bohnet J, Fricker G, Skarke C, Artaria C, Appendino G, Schubert-Zsilavecz M, Abdel-Tawab M. Enhanced absorption of boswellic acids by a lecithin delivery form (Phytosome®) of *Boswellia* extract. *Fitoterapia* 2013;84:89-98.
- Indian Patent, Application No. 2229/CHE/2008.
- Jalili C, Salahshoor MR, Moradi S, Pourmotabbed A, Motaghi M. The therapeutic effect of the aqueous extract of *Boswellia serrata* on the learning deficit in kindled rats. *Int J Prev Med* 2014;5:563-8.
- Janssen G, Bode U, Brey H, Dohrn B, Engelbrecht V, Göbel U. Boswellic acids in the palliative therapy of children with progressive or relapsed brain tumors. *Klin Padiatr* 2000;212:189-95.
- Jiang X, Ma J, Wei Q, Feng X, Qiao L, Liu L, Zhang B, Yu W. Effect of Frankincense extract on nerve recovery in the rat sciatic nerve damage model. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:3617216.
- Kapil A, Moza N. Anticomplementary activity of boswellic acids--an inhibitor of C3-convertase of the classical complement pathway. *Int J Immunopharmacol* 1992;14:1139-43.
- Kar A, Menon MK. Analgesic effect of the gum resin of *Boswellia serrata* Roxb. *Life Sci* 1969;8:1023-8.
- Khalaj-Kondori M, Sadeghi F, Hosseini-pourfeizi MA, Shaikhzadeh-Hesari F, Nakhband A, Rahmati-Yamchi M. *Boswellia serrata* gum resin aqueous extract upregulates BDNF but not CREB expression in adult male rat hippocampus. *Turk J Med Sci* 2016;46:1573-1578.
- Khan MA, Singh M, Khan MS, Najmi AK, Ahmad S. Caspase mediated synergistic effect of *Boswellia serrata* extract in combination with doxorubicin against human hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int* 2014;2014:294143.
- Khosravi Samani M, Mahmoodian H, Moghadamnia A, Poorsattar Bejeh Mir A, Chitsazan M. The effect of Frankincense in the treatment of moderate plaque-induced gingivitis: a double blinded randomized clinical trial. *Daru* 2011;19:288-94.
- Kiela PR, Midura AJ, Kuscuoglu N, Jolad SD, Solyom AM, Besselsen DG, Timmermann BN, Ghishan FK. Effects of *Boswellia serrata* in mouse models of chemically induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288:G798-808.
- Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, Khyani R. Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee--a randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine* 2003;10:3-7.
- Kirste S, Treier M, Wehrle SJ, Becker G, Abdel-Tawab M, Gerbeth K, Hug MJ, Lubrich B, Grosu AL, Momm F. *Boswellia serrata* acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Cancer* 2011;117:3788-95.
- Knaus U, Wagner H. Effects of boswellic acid of *Boswellia serrata* and other triterpenic acids on the complement system. *Phytomedicine* 1996;3:77-80.
- Kriegelstein CF, Anthoni C, Rijcken EJ, Laukötter M, Spiegel HU, Boden SE, Schweizer S, Safayhi H, Senninger N, Schürmann G. Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid, a constituent of a herbal medicine from *Boswellia serrata* resin, attenuates experimental ileitis. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:88-95.
- Krishnaraju AV, Sundararaju D, Vamsikrishna U, Suryachandra R, Machiraju G, Sengupta K, Trimurtulu G. Safety and toxicological evaluation of Aflapin: a novel *Boswellia*-derived anti-inflammatory product. *Toxicol Mech Methods* 2010;20:556-63.
- Krüger P, Kanzer J, Hummel J, Fricker G, Schubert-Zsilavecz M, Abdel-Tawab M. Permeation of *Boswellia* extract in the Caco-2 model and possible interactions of its constituents KBA and AKBA with OATP1B3 and MRP2. *Eur J Pharm Sci* 2009;36:275-84.
- Kumar R, Singh S, Saksena AK, Pal R, Jaiswal R, Kumar R. Effect of *Boswellia serrata* extract on acute inflammatory parameters and tumor necrosis factor- α in complete Freund's adjuvant-induced animal model of rheumatoid arthritis. *Int J Appl Basic Med Res* 2019;9:100-106.
- Lalithakumari K, Krishnaraju AV, Sengupta K, Subbaraju GV, Chatterjee A. Safety and toxicological evaluation of a novel, standardized 3-O-Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA)-enriched *Boswellia serrata* extract (5-Loxin®). *Toxicol Mech Methods* 2006;16:199-226.
- Lampf C, Haider B, Schweizer C. Long-term efficacy of *Boswellia serrata* in four patients with chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2012;32:719-22.
- Liang YH, Li P, Zhao JX, Liu X, Huang QF. Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid and arsenic trioxide regulate the productions and activities of matrix metalloproteinases in human skin fibroblasts and human leukemia cell line THP-1. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2010;8:1060-9.
- Liu JJ, Nilsson A, Oredsson S, Badmaev V, Zhao WZ, Duan RD. Boswellic acids trigger apoptosis via a pathway dependent on caspase-8 activation but independent on Fas/Fas ligand interaction in colon cancer HT-29 cells. *Carcinogenesis* 2002a;23:2087-93.
- Liu JJ, Nilsson A, Oredsson S, Badmaev V, Duan RD. Keto- and acetyl-keto-boswellic acids inhibit proliferation and induce apoptosis in Hep G2 cells via a caspase-8 dependent pathway. *Int J Mol Med* 2002b;10:501-5.
- Liu HP, Gao ZH, Cui SX, Wang Y, Li BY, Lou HX, Qu XJ. Chemoprevention of intestinal adenomatous polyposis by acetyl-11-keto-ss-boswellic acid in AP-C(Min/+) mice. *Int J Cancer* 2013;132:2667-81.
- Lulli M, Cammalleri M, Fornaciari I, Casini G, Dal Monte M. Acetyl-11-keto- β -boswellic acid reduces retinal angiogenesis in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. *Exp Eye Res* 2015;135:67-80.
- Madisch A, Miehke S, Eichele O, Mrwa J, Bethke B, Kuhlisch E, Bästlein E, Wilhelm G, Morgner A, Wigglinghaus B, Stolte M. *Boswellia serrata* extract for the treatment of collagenous colitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1445-51.
- Mahdian D, Abbaszadeh-Goudarzi K, Raofi A, Dadashzadeh G, Abroudi M, Zarepour E, Hosseinzadeh H. Effect of *Boswellia* species on the metabolic syndrome: A review. *Iran J Basic Med Sci* 2020;23:1374-1381.
- Majeed M, Majeed S, Narayanan NK, Nagabhushanam K. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of a novel *Boswellia serrata* extract in the management of osteoarthritis of the knee. *Phytother Res* 2019;33:1457-1468.
- Maynard J. *Boswellia serrata* extract (BWSE). Pharmacy Compounding Advisory Committee Meeting 2016. www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PharmacyCompoundingAdvisoryCommittee/UCM490729.pdf
- Mazzio EA, Lewis CA, Soliman KFA. Transcriptomic profiling of MDA-MB-231 cells exposed to *Boswellia serrata* and 3-O-acetyl-ss-boswellic acid; ER/UPR mediated programmed cell death. *Cancer Genomics Proteomics* 2017;14:409-425.
- Mehrzadi S, Tavakolifar B, Huseini HF, Mosavat SH, Heydari M. The efficacy of *Boswellia serrata* gum resin for control of lipid profile and blood glucose in diabetic patients. *Iran J Med Sci* 2016;41(3 Suppl):S66. Mehrzadi S, Tavakolifar B, Huseini HF, Mosavat SH, Heydari M. The Effects of *Boswellia serrata* Gum Resin on the Blood Glucose and Lipid Profile of Diabetic Patients: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Evid Based Integr Med*. 2018 Jan-Dec;23:2515690X18772728.

- Moein P, Abbasi Fard S, Asnaashari A, Baratian H, Barekatin M, Tavakoli N, Moein H. The effect of *Boswellia serrata* on neurorecovery following diffuse axonal injury. *Brain Inj* 2013;27:1454-60.
- N.N. 2007. Gummi Boswellii. In WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Vol 4 :48-60. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16713e/s16713e.pdf#page=56>
- N.N. 2008. www.weihrauch-symposium.de/media/vortraege/Vortrag_Schwarz_J-Boswelan-Entwicklung.pdf
- N.N. 2009. Olibanum indicum. In ESCOP Monographs. 2nd Edition, Suppl 9. Thieme-Verlag Stuttgart, Ne York :184-197.
- N.N. 2010. Francincense. HerbalGram. Am Botanical Council. <http://cms.herbalgram.org/herbalgram/issue88/HG88herbprofile.html?ts=1513155926&signature=34c4d9ed0354da1e6fded273bd3473d>
- Pan YN, Liang XX, Niu LY, Wang YN, Tong X, Hua HM, Zheng J, Meng DY, Liu XQ. Comparative studies of pharmacokinetics and anticoagulatory effect in rats after oral administration of Frankincense and its processed products. *J Ethnopharmacol* 2015;172:118-23.
- Pandey RS, Singh BK, Tripathi YB. Extract of gum resins of *Boswellia serrata* L. inhibits lipopolysaccharide induced nitric oxide production in rat macrophages along with hypolipidemic property. *Indian J Exp Biol* 2005;43:509-16.
- Paoletti A, Gallo E, Benemei S, Vietri M, Lapi F, Volpi R, Menniti-Ippolito F, Gori L, Mugelli A, Firenzoli F, Vannacci A. Interactions between natural health products and oral anticoagulants: spontaneous reports in the Italian surveillance system of natural health products. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011;2011:612150.
- Park YS, Lee JH, Harwalkar JA, Bondar J, Safayhi H, Golubic M. Acetyl-11-keto- β -boswellic acid (AKBA) is cytotoxic for meningioma cells and inhibits phosphorylation of the extracellular-signal regulated kinase 1 and 2. *Adv Exp Med Biol* 2002a;507:387-93.
- Park YS, Lee JH, Bondar J, Harwalkar JA, Safayhi H, Golubic M. Cytotoxic action of acetyl-11-keto- β -boswellic acid (AKBA) on meningioma cells. *Planta Med* 2002b;68:397-401.
- Pedretti A, Capezzeri R, Zane C, Facchinetti E, Calzavara-Pinton P. Effects of topical boswellic acid on photo and age-damaged skin: clinical, biophysical, and echographic evaluations in a double-blind, randomized, split-face study. *Planta Med* 2010;76:555-60. Calzavara-Pinton P1, Zane C, Facchinetti E, Capezzeri R, Pedretti A. Topical Boswellic acids for treatment of photoaged skin. *Dermatol Ther* 2010;23 Suppl 1:S28-32.
- Pengzong Z, Yuanmin L, Xiaoming X, Shang D, Wei X, Zhigang L, Dongzhou D, Wenjing Y, Jianbiao Y, Yang X, Xia L. Wound healing potential of the standardized extract of *Boswellia serrata* on experimental diabetic foot ulcer via inhibition of inflammatory, angiogenetic and apoptotic markers. *Planta Med* 2019;85:657-669.
- Pellegrini L, Milano E, Franceschi F, Belcaro G, Gizzi G, Feragalli B, Dugall M, Luzzi R, Togni S, Eggenhoffner R, Giacomelli L. Managing ulcerative colitis in remission phase: usefulness of Casperome®, an innovative lecithin-based delivery system of *Boswellia serrata* extract. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:2695-700.
- Poeckel D, Tausch L, George S, Jauch J, Werz O. 3-O-acetyl-11-keto-boswellic acid decreases basal intracellular Ca²⁺ levels and inhibits agonist-induced Ca²⁺ mobilization and mitogen-activated protein kinase activation in human monocytic cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2006a;316:224-32.
- Poeckel D, Tausch L, Kather N, Jauch J, Werz O. Boswellic acids stimulate arachidonic acid release and 12-lipoxygenase activity in human platelets independent of Ca²⁺ and differentially interact with platelet-type 12-lipoxygenase. *Mol Pharmacol* 2006b;70:1071-8.
- Posadzki P, Watson LK, Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. *Clin Med (Lond)* 2013;13:7-12.
- Prabhavathi K, Chandra US, Soanker R, Rani PU. A randomized, double blind, placebo controlled, cross over study to evaluate the analgesic activity of *Boswellia serrata* in healthy volunteers using mechanical pain model. *Indian J Pharmacol* 2014;46:475-9.
- Pungle P, Banavalikar M, Suthar A, Biyani M, Mengi S. Immunomodulatory activity of boswellic acids of *Boswellia serrata* Roxb. *Indian J Exp Biol* 2003;41:1460-2.
- Rajabian A, Boroushaki MT, Hayatdavoudi P, Sadeghnia HR. *Boswellia serrata* protects against glutamate-induced oxidative stress and apoptosis in PC12 and N2a cells. *DNA Cell Biol* 2016;35:666-679.
- Rajabian A, Sadeghnia H, Fanoudi S, Hosseini A. Genus *Boswellia* as a new candidate for neurodegenerative disorders. *Iran J Basic Med Sci* 2020;23:277-286.
- Ranjbarnejad T, Saidijam M, Moradkhani S, Najafi R. Methanolic extract of *Boswellia serrata* exhibits anti-cancer activities by targeting microsomal prostaglandin E synthase-1 in human colon cancer cells. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2017;131:1-8.
- Ranzato E, Martinotti S, Volante A, Tava A, Masini MA, Burlando B. The major *Boswellia serrata* active 3-acetyl-11-keto- β -boswellic acid strengthens interleukin-1 α upregulation of matrix metalloproteinase-9 via JNK MAP kinase activation. *Phytomedicine* 2017;36:176-182.
- Reddy GK, Dhar SC. Effect of a new non-steroidal anti-inflammatory agent on lysosomal stability in adjuvant induced arthritis. *Ital J Biochem* 1987;36:205-17.
- Reddy GK, Dhar SC, Singh GB. Urinary excretion of connective tissue metabolites under the influence of a new non-steroidal anti-inflammatory agent in adjuvant induced arthritis. *Agents Actions* 1987;22:99-105.
- Reichling J, Schmökkel H, Fizi J, Bucher S, Saller R. Dietary support with *Boswellia* resin in canine inflammatory joint and spinal disease. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2004;146:71-9.
- Riva A, Morazzoni P, Artaria C, Allegrini P, Meins J, Savio D, Appendino G, Schubert-Zsilavecz M, Abdel-Tawab M. A single-dose, randomized, cross-over, two-way, open-label study for comparing the absorption of boswellic acids and its lecithin formulation. *Phytomedicine* 2016;23:1375-1382.
- Riva A, Allegrini P, Franceschi F, Togni S, Giacomelli L, Eggenhoffner R. A novel boswellic acids delivery form (Casperome®) in the management of musculoskeletal disorders: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:5258-5263.
- Riva A, Giacomelli L, Togni S, Franceschi F, Eggenhoffner R, Zuccarini MC, Belcaro G. Oral administration of a lecithin-based delivery form of boswellic acids (Casperome®) for the prevention of symptoms of irritable bowel syndrome: a randomized clinical study. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2019;65:30-35.
- Roy S, Khanna S, Shah H, Rink C, Phillips C, Preuss H, Subbaraju GV, Trimurtulu G, Krishnaraju AV, Bagchi M, Bagchi D, Sen CK. Human genome screen to identify the genetic basis of the anti-inflammatory effects of *Boswellia* in microvascular endothelial cells. *DNA Cell Biol* 2005;24:244-55.
- Roy S, Khanna S, Krishnaraju AV, Subbaraju GV, Yasmin T, Bagchi D, Sen CK. Regulation of vascular responses to inflammation: inducible matrix metalloproteinase-3 expression in human microvascular endothelial cells is sensitive to antiinflammatory Boswellia. *Antioxid Redox Signal* 2006;8:653-60.
- Roy NK, Parama D, Banik K, Bordoloi D, Devi AK, Thakur KK, Padmavathi G, Shakibaei M, Fan L, Sethi G, Kunnumakkara AB. An update on pharmacological potential of boswellic acids against chronic diseases. *Int J Mol Sci* 2019;20:4101.
- Safayhi H, Mack T, Ammon HP. Protection by boswellic acids against galactosamine/endotoxin-induced hepatitis in mice. *Biochem Pharmacol* 1991;41:1536-7.
- Safayhi H, Mack T, Sabieraj J, Anazodo MI, Subramanian LR, Ammon HP. Boswellic acids: novel, specific, nonredox inhibitors of 5-lipoxygenase. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;261:1143-6.
- Safayhi H, Sailer ER, Ammon HP. Mechanism of 5-lipoxygenase inhibition by acetyl-11-keto- β -boswellic acid. *Mol Pharmacol* 1995;47:1212-6.
- Safayhi H, Rall B, Sailer ER, Ammon HP. Inhibition by boswellic acids of human leukocyte elastase. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281:460-3.
- Safayhi H, Boden SE, Schweizer S, Ammon HP. Concentration-dependent potentiating and inhibitory effects of *Boswellia* extracts on 5-lipoxygenase product formation in stimulated PMNL. *Planta Med* 2000;66:110-3.
- Sailer ER, Schweizer S, Boden SE, Ammon HP, Safayhi H. Characterization of an acetyl-11-keto- β -boswellic acid and arachidonate-binding regulatory site of 5-lipoxygenase using photoaffinity labeling. *Eur J Biochem* 1998;256:364-8.
- Sander O, Herborn G, Rau R. Is H15 (resin extract of *Boswellia serrata*, "incense") a useful supplement to established drug therapy of chronic polyarthritis? Results of a double-blind pilot study. *Z Rheumatol* 1998;57:11-6.
- Sayed AS, Gomaa IEO, Bader M, El Sayed NSED. Role of 3-acetyl-11-keto- β -boswellic acid in counteracting LPS-induced neuroinflammation via modulation of miRNA-155. *Mol Neurobiol* 2018;55:5798-5808.
- Schmiech M, Ulrich J, Lang SJ, Büchele B, Paetz C, St-Gelais A, Syrovets T, Simmet T. 11-Keto- α -boswellic acid, a novel triterpenoid from *Boswellia* spp. with chemotaxonomic potential and antitumor activity against triple-negative breast cancer cells. *Molecules* 2021;26:366.
- Schrott E, Laufer S, Lämmerhofer M, Ammon HP. Extract from gum resin of *Boswellia serrata* decreases IA(2)-antibody in a patient with "Late onset Autoimmune Diabetes of the Adult" (LADA). *Phytomedicine* 2014;21:786.
- Sengupta K, Alluri KV, Satish AR, Mishra S, Golakoti T, Sarma KV, Dey D, Raychaudhuri SP. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R85.
- Sengupta K, Krishnaraju AV, Vishal AA, Mishra A, Trimurtulu G, Sarma KV, Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. Comparative efficacy and tolerability of 5-Loxin and Aflapin against osteoarthritis of the knee: a double blind, randomized, placebo controlled clinical study. *Int J Med Sci* 2010;7:366-77.
- Shao Y, Ho CT, Chin CK, Badmaev V, Ma W, Huang MT. Inhibitory activity of boswellic acids from *Boswellia serrata* against human leukemia HL-60 cells in culture. *Planta Med* 1998;64:328-31.
- Sharma ML, Bani S, Singh GB. Anti-arthritis activity of boswellic acids in bovine serum albumin (BSA)-induced arthritis. *Int J Immunopharmacol* 1989;11:647-52.
- Sharma S, Thawani V, Hingorani L, Shrivastava M, Bhat VR, Khiyani R. Pharmacokinetic study of 11-Keto β -boswellic acid. *Phytomedicine* 2004;11:255-60.
- Sharma R, Singh S, Singh GD, Khajuria A, Sidiq T, Singh SK, Chashoo G, Paogoch SS, Kaul A, Saxena AK, Johri RK, Taneja SC. In vivo genotoxicity evaluation of a plant based antiarthritic and anticancer therapeutic agent Boswellic acid in rodents. *Phytomedicine* 2009;16:1112-8.
- Siddiqui MZ. *Boswellia serrata*, a potential antiinflammatory agent: an overview. *Indian J Pharm Sci* 2011;73:255-61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3309643/?report=printable>
- Siemoneit U, Pergola C, Jazzar B, Northoff H, Skarke C, Jauch J, Werz O. On the interference of boswellic acids with 5-lipoxygenase: mechanistic studies in vitro and pharmacological relevance. *Eur J Pharmacol* 2009;606:246-54.
- Siemoneit U, Koeberle A, Rossi A, Dehm F, Verhoff M, Reckel S, Maier TJ, Jauch J, Northoff H, Bernhart F, Doetsch V, Sautebin L, Werz O. Inhibition of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as a molecular basis for the anti-inflammatory actions of boswellic acids from frankincense. *Br J Pharmacol* 2011;162:147-62.
- Siemoneit U, Tausch L, Poeckel D, Paul M, Northoff H, Koeberle A, Jauch J, Werz O. Defined structure-activity relationships of boswellic acids determine modulation of Ca²⁺ mobilization and aggregation of human platelets by *Boswellia serrata* extracts. *Planta Med* 2017;83:1020-1027.
- Singh GB, Srimal RC, Dhawan BN. Pharmacological studies on 3-[gamma-(p-fluorobenzoyl)propyl]-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1-(H)-pyrazino[1,2-a]quinoline hydrochloride (compound 69/183). Part III: Assessment of tranquilizing activity. *Arzneimittelforschung* 1978;28:1403-6.
- Singh GB, Atal CK. Pharmacology of an extract of salai guggal ex-*Boswellia serrata*, a new non-steroidal anti-inflammatory agent. *Agents Actions* 1986;18:407-12.

- Singh GB, Singh S, Bani S. Anti-inflammatory actions of boswellic acids. *Phytomedicine* 1996;3:81-85.
- Singh S, Khajuria A, Taneja SC, Khajuria RK, Singh J, Johri RK, Qazi GN. The gastric ulcer protective effect of boswellic acids, a leukotriene inhibitor from *Boswellia serrata*, in rats. *Phytomedicine* 2008;15:408-15.
- Singh P, Chacko KM, Aggarwal ML, Bhat B, Khandal RK, Sultana S, Kuruvilla BT. A-90 day gavage safety assessment of *Boswellia serrata* in rats. *Toxicol Int* 2012;19:273-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3532773/?report=printable>
- Sontakke S, Thawani V, Pimpalkhute P, Kabra P, Babhulkar S, Hingorani L. Open, randomized, controlled clinical trial of *Boswellia serrata* extract as compared to valdecoxib in osteoarthritis of knee. *Indian J Pharmacol* 2007;39:27-9
- Sterk V, Büchele B, Simmet T. Effect of food intake on the bioavailability of boswellic acids from a herbal preparation in healthy volunteers. *Planta Med* 2004;70:1155-60.
- Streffer JR, Bitzer M, Schabet M, Dichgans J, Weller M. Response of radiochemotherapy-associated cerebral edema to a phytotherapeutic agent, H15. *Neurology* 2001;56:1219-21.
- Stürner KH, Stellmann JP, Dörr J, Paul F, Friede T, Schammler S, Reinhardt S, Gellissen S, Weissflog G, Faizy TD, Werz O, Fleischer S, Vaas LAI, Herrmann F, Pless O, Martin R, Heesen C. A standardised frankincense extract reduces disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis (the SABA phase IIa trial). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:330-338.
- Stürner KH, Verse N, Yousef S, Martin R, Sospedra M. Boswellic acids reduce Th17 differentiation via blockade of IL-1 β -mediated IRAK1 signaling. *Eur J Immunol* 2014a;44:1200-12.
- Stürner KH, Verse N, Yousef S, Martin R, Sospedra M. Boswellic acids reduce Th17 differentiation via blockade of IL-1 β -mediated IRAK1 signaling. *Eur J Immunol* 2014b;44:1200-12.
- Stürner KH, Stellmann JP, Dörr J, Paul F, Friede T, Schammler S, Reinhardt S, Gellissen S, Weissflog G, Faizy TD, Werz O, Fleischer S, Vaas LAI, Herrmann F, Pless O, Martin R, Heesen C. A standardised frankincense extract reduces disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis (the SABA phase IIa trial). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:330-338.
- Su S, Duan J, Chen T, Huang X, Shang E, Yu L, Wei K, Zhu Y, Guo J, Guo S, Liu P, Qian D, Tang Y. Frankincense and myrrh suppress inflammation via regulation of the metabolic profiling and the MAPK signaling pathway. *Sci Rep* 2015;5:13668.
- Syrovets T, Büchele B, Krauss C, Laumonnier Y, Simmet T. Acetyl-boswellic acids inhibit lipopolysaccharide-mediated TNF-alpha induction in monocytes by direct interaction with I κ B kinases. *J Immunol* 2005a;174:498-506.
- Syrovets T, Gschwend JE, Büchele B, Laumonnier Y, Zugmaier W, Genze F, Simmet T. Inhibition of I κ B kinase activity by acetyl-boswellic acids promotes apoptosis in androgen-independent PC-3 prostate cancer cells in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2005b;280:6170-80.
- Takada Y, Ichikawa H, Badmaev V, Aggarwal BB. Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid potentiates apoptosis, inhibits invasion, and abolishes osteoclastogenesis by suppressing NF- κ B and NF- κ B-regulated gene expression. *J Immunol* 2006;176:3127-40.
- Tausch L, Henkel A, Siemoneit U, Poekkel D, Kather N, Franke L, Hofmann B, Schneider G, Angioni C, Geisslinger G, Skarke C, Holtmeier W, Beckhaus T, Karas M, Jauch J, Werz O. Identification of human cathepsin G as a functional target of boswellic acids from the anti-inflammatory remedy frankincense. *J Immunol* 2009;183:3433-42.
- Togni S, Maramaldi G, Di Pierro F, Biondi M. A cosmeceutical formulation based on boswellic acids for the treatment of erythematous eczema and psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014;7:321-7.
- Togni S, Maramaldi G, Bonetta A, Giacomelli L, Di Pierro F. Clinical evaluation of safety and efficacy of *Boswellia*-based cream for prevention of adjuvant radiotherapy skin damage in mammary carcinoma: a randomized placebo controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:1338-44.
- Umar S, Umar K, Sarwar AH, Khan A, Ahmad N, Ahmad S, Katiyar CK, Husain SA, Khan HA. *Boswellia serrata* extract attenuates inflammatory mediators and oxidative stress in collagen induced arthritis. *Phytomedicine* 2014;21:847-56.
- Upaganlawar A, Ghule B. Pharmacological activities of *Boswellia serrata* Roxb. - Mini Review. 2009 ;6 : 766-74. <https://opensiuc.lib.siu.edu/cgi/viewcontent.cgi?referer=https://www.google.ch/&httpsredir=1&article=1605&context=ebl>
- Verhoff M, Müller C, Werz O. Weihrauch: Präparate und Marktübersicht. Klinische Studien. Universität Tübingen. 2008. <http://docplayer.org/22980068-Weihrauch-praeparate-und-marktuebersicht-klinische-studien-moritz-verhoff-1-christine-mueller-2-oliver-werz-1.html>
- Verhoff M, Seitz S, Paul M, Noha SM, Jauch J, Schuster D, Werz O. Tetra- and pentacyclic triterpene acids from the ancient anti-inflammatory remedy frankincense as inhibitors of microsomal prostaglandin E2 synthase-1. *J Nat Prod* 2014;77:1445-51.
- Vishal AA, Mishra A, Raychaudhuri SP. A double blind, randomized, placebo controlled clinical study evaluates the early efficacy of Aflapin in subjects with osteoarthritis of knee. *Int J Med Sci* 2011;8:615-22.
- Wang R, Wang Y, Gao Z, Qu X. The comparative study of acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA) and aspirin in the prevention of intestinal adenomatous polyposis in APC(Min/+) mice. *Drug Discov Ther* 2014;8:25-32.
- Wang M, Chen M, Ding Y, Zhu Z, Zhang Y, Wei P, Wang J, Qiao Y, Li L, Li Y, Wen A. Pretreatment with β -Boswellic acid improves blood stasis induced endothelial dysfunction: Role of eNOS activation. *Sci Rep* 2015;5:15357.
- Wang S, Wang H, Sun B, Li D, Wu J, Li J, Tian X, Qin C, Chang H, Liu Y. Acetyl-11-keto- β -boswellic acid triggers premature senescence via induction of DNA damage accompanied by impairment of DNA repair genes in hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo. *Fundam Clin Pharmacol* 2020;34:65-76.
- Weber CC, Reising K, Müller WE, Schubert-Zsilavecz M, Abdel-Tawab M. Modulation of Pgp function by boswellic acids. *Planta Med* 2006;72:507-13.
- Webseite. 2007. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500005903&mid=WC0b01ac058009a3dc
- Webseite. 2015. <http://ceceditore.com/casperome/?lang=en>
- Wei C, Fan J, Sun X, Yao J, Guo Y, Zhou B, Shang Y. Acetyl-11-keto- β -boswellic acid ameliorates cognitive deficits and reduces amyloid- β levels in APPswe/PS1dE9 mice through antioxidant and anti-inflammatory pathways. *Free Radic Biol Med* 2020;150:96-108.
- Wildfeuer A, Neu IS, Safayhi H, Metzger G, Wehrmann M, Vogel U, Ammon HP. Effects of boswellic acids extracted from a herbal medicine on the biosynthesis of leukotrienes and the course of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Arzneimittelforschung* 1998;48:668-74.
- Winking M, Sarikaya S, Rahmanian A, Jödicke A, Böker DK. Boswellic acids inhibit glioma growth: a new treatment option? *J Neurooncol* 2000;46:97-103.
- Xue X, Chen F, Liu A, Sun D, Wu J, Kong F, Luan Y, Qu X, Wang R. Reversal of the multidrug resistance of human ileocecal adenocarcinoma cells by acetyl-11-keto- β -boswellic acid via downregulation of P-glycoprotein signals. *Biosci Trends* 2016;10:392-399.
- Y J, Kamath JV, Asad M. Effect of hexane extract of *Boswellia serrata* oleo-gum resin on chemically induced liver damage. *Pak J Pharm Sci* 2006;19:129-33.
- Yadav VR, Prasad S, Sung B, Gelovani JG, Guha S, Krishnan S, Aggarwal BB. Boswellic acid inhibits growth and metastasis of human colorectal cancer in orthotopic mouse model by downregulating inflammatory, proliferative, invasive and angiogenic biomarkers. *Int J Cancer* 2012;130:2176-84.
- Yousef JM. Identifying frankincense impact by biochemical analysis and histological examination on rats. *Saudi J Biol Sci* 2011;18:189-94.
- Yu G, Xiang W, Zhang T, Zeng L, Yang K, Li J. Effectiveness of *Boswellia* and *Boswellia* extract for osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Med Ther* 2020;20:225.
- Zaitone SA, Barakat BM, Bilasy SE, Fawzy MS, Abdelaziz EZ, Farag NE. Protective effect of boswellic acids versus pioglitazone in a rat model of diet-induced non-alcoholic fatty liver disease: influence on insulin resistance and energy expenditure. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2015;388:587-600.
- Zhang Y, Jia J, Ding Y, Ma Y, Shang P, Liu T, Hui G, Wang L, Wang M, Zhu Z, Li Y, Wen A. Alpha-boswellic acid protects against ethanol-induced gastric injury in rats: involvement of nuclear factor erythroid-2-related factor 2/heme oxygenase-1 pathway. *J Pharm Pharmacol* 2016;68:514-22.

