

Propolis – Neue Daten zum Einsatz in der Medizin

Prof. Dr. Karsten Münstedt, Dr. Andreas Hackethal

Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Klinikstraße 32, 35392 Gießen

Einleitung

Propolis leitet sich von den griechischen Wörtern „*pro*“ = vor und „*polis*“ = die Stadt ab. Propolis bedeutet entsprechend Verteidigung der Stadt und bezeichnet eine harzartige Substanz, die Bienen von verschiedenen Pflanzen sammeln und zur Verengung des Eingangs und als auch zum Schutz gegen Eindringlinge nutzen. Darüber hinaus hat Propolis aber noch zahlreiche andere Bedeutungen für die Biene.

- Sie wirkt als Repellent, bzw. verringert die Aufmerksamkeit von möglichen Eindringlingen, indem die Bienenwohnung chemisch-geruchlich als Teil einer uninteressanten Pflanze getarnt wird
- Sie glättet die inneren Wände, macht sie rutschiger, so dass Bienen Eindringlinge einfacher herausdrängen können
- Sie umhüllt tote Eindringlinge und andere Teile, die nicht entfernt werden können und verhindert deren Verwesung und Fäulnis
- Sie hält Feuchtigkeit in der Bienenwohnung und verhindert das Eindringen von Wasser bei stärkeren Regenfällen
- Sie verschließt Löcher in Honigwaben
- Sie hindert Keime, Samen oder Körner am Aussprossen und verhindert so Pflanzenwachstum in der Bienenwohnung

Herkunft von Propolis

Viele Pflanzen schützen ihre Blätter, Blüten, Früchte oder Knospen, indem sie eine harzige Substanz produzieren, die wasserabweisende, fäulnisverhindernde und wärmeisolierende Eigenschaften hat. Wenige, meist jüngere Honigbienen sammeln dieses Harz von Rissen in den Borke oder Pflanzenknospen am Ende

des Nachmittags. Das Propolisstück wird mit den Mundwerkzeugen der Biene (Mandibeln) herausgezogen, mit Sekreten der Mandibeldrüsen vermischt und dann wie ein Pollenhöschen zum Volk transportiert. Pro Flug sammelt eine Biene etwa 10 mg Propolis. Man schätzt, dass in Europa ein Bienenvolk 50 – 150 g Propolis im Jahr sammelt, andere Bienenrassen, z.B. die Kaukasische Biene aber deutlich mehr sammeln können (Bogdanov). Im Bienenvolk wird es je nach Verwendungszweck mit Bienenwachs und anderen Stoffen vermischt. Entsprechend der unterschiedlichen pflanzlichen Quellen stellt sich Propolis sehr unterschiedlich dar und variiert von gelb-braun zu dunkel-braun, manchmal sogar grünlich. Die chemische Zusammensetzung ist weitgehend unerforscht. Eine ungefähre Übersicht gibt Tabelle 1. Weitere Inhaltsstoffe sind Hydrochinone, Kaffeesäure und seine Ester, Quercetin und Lignane. Von vielen ist eine biologische Aktivität bekannt, doch die wesentliche Wirkung beruht auf den Flavonoiden (Burdock, 1998).

Befürworter einer Propolistherapie beschreiben den wirksamen Einsatz von Propolis bei verschiedenen Erkrankungen, insbesondere bei Erkältungen, rauem Hals, Hautproblemen, Magengeschwüren, Verbrennungen, Hämorrhoiden und Wunden (Schmidt & Buchanan 1992). In vielen der bekannten Bücher über Propolis wird von Heilwirkungen berichtet, doch Quellenangaben zu den angegebenen Untersuchungen finden sich nicht, bzw. beziehen sich nur auf sekundäre Quellen und sind somit wissenschaftlich kaum belegt (Hill 1977; Wade 1992). Um Informationen kritisch prüfen zu können, ist es wichtig, die primäre Informationsquelle, also den Forschungsbericht zu sichten. In der heutigen Zeit werden nur Daten aus Studien akzeptiert, die zur Vermeidung von Plazebo- und Suggestionseffekten sorgfältig geplant, möglich als Doppelblindstudien durchgeführt, dokumentiert und in einer Zeitschrift publiziert wurden, die vor der Veröffentlichung von Experten in dem jeweiligen Bereich geprüft wurden.

Geschichte der Heilanwendung von Propolis

Die Anwendung von Propolis reicht bis in das antike Ägypten zurück, wo es bei der Mumifizierung eingesetzt wurde. Hippokrates (460 -377 v. Chr.) soll mit Propolis Geschwüre der Haut und des Magendarmtraktes behandelt haben. Als weitere

historische Anwender von Propolis gelten der Römer Gaius Plinius Secundus (23-79 n.Chr.) und der Grieche Pedanios Dioscorides (etwa 50 n. Chr.).

In neuerer Zeit wurde aber Propolis auch entsprechend aktueller wissenschaftlicher Standards geprüft. Einige Untersuchungen beziehen sich nur auf Untersuchungen im Reagenzglas (in-vitro), so dass Rückschlüsse auf die Situation im lebenden Organismus des Menschen (in vivo) in der Regel nicht möglich sind.

Eigenschaften und Anwendungen von Propolis

Propolis bei Krebserkrankungen – Experimentelle Daten

Es gibt Hinweise dafür, dass Propolis direkte krebszellentötende und krebsverhindernde Eigenschaften besitzt. Die dafür verantwortlichen Substanzen sind Artepillin C (Matsuno et al. 1997¹), Clerodanditerpenoide (Matsuno et al. 1995), Benzofurane (Banskota et al. 2000) und andere, nicht weiter definierte alkoholische und wässrige Extrakte (Jeng et al. 2000; Matsuno et al. 1997²; Matsuno et al. 1997³) sowie CAPE, so genannte Kaffeesäure-Phenethylester. Letztere sollen die Kommunikation von Zellen über bestimmte Zellverbindungen (gap junctions) wiederherstellen (Na et al. 2000), den natürlichen Zelltod (Apoptose) einleiten und eine Wachstumshemmung auslösen (Su et al. 1995; Chiao et al. 1995; Jeng et al. 2000). Diese Effekte scheinen sich sogar auf das bösartige Gewebe zu beschränken, denn gutartiges Gewebe wird kaum von Propolis in Mitleidenschaft gezogen (Matsuno et al. 1997³). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass CAPE, Artepillin C und die Clerodanditerpenoide bösartige Tumoren von Brust, Haut, Nieren und Darm verhinderten (Mitamura et al. 1996; Kimoto et al. 1998, 1999, 2000; Huang et al. 1996; Rao et al. 1995, Kawabe et al. 2000). Allerdings sind nicht alle Arten der Präparation von Propolis und damit die Ausgangsprodukte für die Behandlung gleichwertig. Beispielsweise konnten äthanolische Propolisextrakte aus Uruquay die Krebsentstehung im Brustdrüsengewebe unterdrückten, hingegen waren sowohl äthanolische als auch wässrige Propolisextrakte aus Brasilien unwirksam (Kawabe et al. 2000).

In der Chemotherapie wirkt sich die Kombination von Propolis mit dem Chemotherapeutikum Bleomycin nicht günstig aus; es ergab sich eine verringerte

Wirksamkeit (Scheller et al. 1989). Andere Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Kombination von Propolis mit Chemotherapeutika deren Wirksamkeit verbessert und die Nebenwirkungen verringert (Or_oli_ et al. 2005, 2006).

Propolis schützt die für die Insulinproduktion zuständigen Betazellen der Bauchspeicheldrüse gegen Streptozotozin und den Herzmuskel gegen die Wirkungen von Doxorubicin, einem anderen Chemotherapeutikum (Chopra et al. 1995). Diese Befunde könnten einmal im Hinblick auf die Vorbeugung gegen Zuckerkrankheit und der Chemotherapie-induzierten Herzmuskelschwäche (Kardiomyopathie) eine wichtige Rolle spielen.

Als Grundlage der Wirkungen Propolis werden Eigenschaften als Radikalfänger diskutiert, die die intrazellulären Spiegel eines für die Zelle wichtigen Systems (Glutathion) aufrechterhalten (Mahran et al. 1996). Andere Hypothesen gehen davon aus, dass die Bestandteile von Propolis den Vitamin C Verbrauch senken (Sun et al. 2000).

Weitere Studien mit wässrigen und alkoholischen Extrakten haben gezeigt, dass die Strahlentherapie-bedingte Schädigungen durch in Kopf-Hals-Bereich, z.B. entzündungsbedingte Schwellungen vermindert werden (El-Ghazaly & Khayyal 1995). Eine andere Arbeit zeigte, dass entsprechend Verzögerungen der Behandlung unter Propolistherapie deutlich seltener auftraten, so dass man davon ausgeht, dass aufgrund der optimalen Dosierung der Therapie die Wahrscheinlichkeit für ein Wiederauftreten der Erkrankung reduziert (Velikov and Zanev 1989). Unter Propolis kommt es auch im gesunden Gewebe zu geringeren Schädigungen des Erbguts (DNS) (Montoro 2005). Leider gibt es in diesem Bereich keine oder nur unzureichende Daten für die Anwendung am Menschen.

Propolis in gutartigen Geweben

Die Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen weisen auf eine die Organe schützende (protektive) Funktion von Propolisextrakten hin. So konnte gezeigt werden, dass Leberzellen (Hepatozyten) gegen eine Reihe verschiedener giftiger Substanzen wie Äthylalkohol (normaler Alkohol), Tetrachlokohlenstoff, Galaktosamin und Allylalkohol geschützt werden (Gonzales et al. 1995; Lin et al. 1997; Rodriguez et al. 1997; Merino et al., 1996; Ramirez et al. 1997; Lin et al. 1999;

Basnet et al. 1997). Besonders die Abkömmlinge der Dicafeoyl-quininsäure in wässrigen Extrakten wurden als sehr wirksam beschrieben und sollen wirksamer sein als die bekannten Antioxidantien Vitamin C und E (Basnet et al. 1997). Aber auch in diesem Zusammenhang wurde darauf hingewiesen, dass die Wirksamkeit wesentlich von der Herkunft und der Extraktionsmethode abhängt (Banskota et al. 2000; Moreno et al. 2000).

Bei Hauterkrankungen sollen transparente Öl-Wasser-Präparationen am besten geeignet sein (Vennat et al. 1998). Auch zu diesem Themengebiet finden sich ausschließlich experimentelle und tierexperimentelle Untersuchungen.

Antivirale Wirkungen

Experimentelle Daten

Antivirale Eigenschaften von Propolis sind seit vielen Jahren bekannt (König & Dustmann 1985). Insbesondere CAPE hat sich als wirksam gegen Herpes-, Adeno- und Influenza-Viren erwiesen (Kujumgiev et al. 1999; Lefkovits et al. 1997; Neychev et al. 1988). Eine Arbeit weist auch auf die Wirksamkeit gegen das humane Immundefizienzvirus (HIV; AIDS) hin (Harish et al. 1997). Obwohl sich die Zusammensetzung von Propolis je nach Herkunft auch bezüglich des Gehalts an Flavonoiden und CAPE unterscheidet, scheinen dessen antiviralen Eigenschaften vergleichbar zu sein (Kujumgiev et al. 1999).

Untersuchungen an Menschen

Die in diesem Zusammenhang interessantesten Daten stammen von einer wissenschaftlichen Studie, die 90 Patienten mit einer genitalen Herpesinfektion (HSV Typ 2) untersuchte. Bei den Patienten wurde Salbe mit kanadischem Propolis mit dem Standardmedikament Acyclovir verglichen. Die Studie berichtet über eine auch statistisch nachweisbares, schnelleres Abheilen unter Propolis innerhalb von 10 Tagen nach Beginn der Behandlung (Heilungsraten: Propolis 80% (24/30); Acyclovir 47%; 14/30; Plazebo 40%; 12/30; $p = 0,0015$). In der Propolis-Gruppe wurden auch begleitende bakterielle Infektionen der Scheide in 55% der Fälle erfolgreich behandelt, die durch die Behandlung mit Acyclovir oder Plazebo nicht beeinflusst wurden (Vynograd et al. 2000).

Antibakterielle, entzündungshemmende und wundheilende Eigenschaften

Antibakterielle Wirkungen von Propolis sind wohl am längsten bekannt. Im Burenkrieg (1899-1902) in Süd-Afrika wurde eine Präparation namens Propolisin als Antibiotikum erfolgreich angewendet (Kiwalkina 1976). Trotz dieser langen Erfahrung finden sich kaum Studien am Menschen

Experimentelle Daten

In-vitro Experimente oder Tierversuche bestätigten direkte bakteriostatische und mykostatistische (pilzhemmende) Wirkungen von Propolis. Auch sollen Bakterien am Anheften an Zellen gehindert werden, so dass eine Voraussetzung für Erkrankungen der Zelle fehlen (Koo et al. 2000; Marcucci et al. 2001; Drago et al. 2000; Carfarchia et al. 1999). Auch Bezug auf die Wirksamkeit gegenüber Bakterien spielt aber wider die Herkunft der Propolis eine wichtige Rolle (Nieva Morena et al. 1999; Hegazi et al., 2000). Ferner scheint ein wirksamkeitsverstärkenden Effekt (Synergismus) zwischen Propolis und Antibiotika und Tuberkulostatika zu bestehen (Scheller et al. 1999; Fernandes Junior et al. 2005). Ohrentzündungen bei Hunden konnten beispielsweise mit einer 7%igen Propolis-Rizinus oder Propolis-Glyzerin-Mischung behandelt werden (Heinze et al. 1996). Propolis verringerte auch Mundkeime in einer Studie bei gesunden Freiwilligen (Steinberg et al. 1996). Allerdings ergab eine spätere Studie, dass Propolis nur etwas besser als Wasser (Kontrollgruppe) war, aber deutlich schlechter abschnitt als eine Chlorhexidine enthaltende Mundspülung, die als Standardbehandlung gilt (Murray et al. 1997).

Einige Untersucher haben die Wirkung von Propolis auf Wunden und Infektionen des Auges von Nagetieren untersucht. Sie zeigen, dass wässrige Extrakte die Wundheilung beschleunigen und die unerwünschte Bildung von Blutgefäßen (Neovaskularisation) verhindern (Hepson et al 1999; Ozturk et al.

1999). Propolis bewies auch eine vergleichbare Wirksamkeit wie Kortisonpräparate (Methylprednisolon) bei Augen- und Gelenkentzündungen, die durch Bakteriengifte hervorgerufen wurden (Ozturk et al. 1999; Park & Kahng 1999). Entsprechende anti-entzündliche Eigenschaften von Propolis werden auf den bereits erwähnte CAPE zurückgeführt, welcher als potenter Modulator des für Entzündungsprozesse verantwortlichen Arachidonsäuresystems gilt (Park et al. 1996; Mirzoeva & Calder, 1996; Claus et al. 2000). Neueste Untersuchungen zeigen, dass Propolis die Behandlung der Bakterien, die Magengeschwüre (*Helicobacter pylori*) hervorrufen, verbessern kann (Nostro et al. 2006). Propolis ist allerdings nicht wirksam gegen einzellige Parasiten, die Krankheiten wie Ruhr (*Entamoeba histolytica*), Toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*), Trichomoniasis (*Trichomonas vaginalis*) oder die Chagaskrankheit (*Trypanosoma cruzi*) auslösen (Burdoch 1998).

Untersuchungen an Menschen

Bei gesunden Versuchspersonen führte die Gabe von Propolis zu einer verbesserten Immunfunktion (Brätter et al. 1999).

Eine große Untersuchung, die nach allen Regeln der wissenschaftlichen Medizin (prospektive, randomisierte Studie), eine Mischung von Echinacin (Extrakt aus Purpursonnenhutkraut), Propolis und Vitamin C im Hinblick auf die Verhinderung von Infektionen (Erkältungskrankheiten etc.) bei Kindern in der Winterzeit untersuchte, ergab, dass sich bei Kindern, die diese Kombination erhielten, die Infektionsrate im Vergleich zum Plazebo um 55% verringerte (Cohen et al. 2004).

Eine weitere Studie untersuchte die Frauen, die unter einer chronischen Scheidenentzündung litten und denen bislang durch traditionelle Methoden nicht geholfen werden konnte. Durch eine Scheidenspülung mit 5%iger Propolislösung konnten Beschwerden bei 87% gebessert werden, 61% waren nach 6 Wochen mit dem Behandlungsergebnis zufrieden. Bei Frauen, die Auffälligkeiten des Zellabstrichs (als Hinweis auf eine Vorstufe eines bösartiges Tumors des Gebärmutterhalses) zeigten, besserte sich der Befund bei 76% der Fälle (Imhof et al. 2005).

Weitere Anwendungen

Tierversuche gaben Hinweise dafür, dass die Gabe von Pollen und Propolis einen günstigen Einfluss auf die Gewichtszunahme hat, die Eisenverwertung verbessert und damit zu einer schnelleren Anhebung des Hämoglobinwertes (roter Blutfarbstoff) führt. Sie sind damit möglicherweise wirksame Stärkungsmittel (Haro et al. 2000). Das bereits erwähnte CAPE hat ebenfalls in Tierversuchen den Heilungsverlauf nach verschiedenen Verletzungen günstig beeinflusst (Hodentorsion, Verletzungen der Wirbelsäule) (Koltuksuz et al. 2000; Ilhan et al. 1999, Türk Bilen et al. 2006).

Untersuchungen am Menschen

Eine Studie bei Menschen aus dem Bereich der Orthopädie ergab, dass bei einer aseptischen Hüftkopfnekrose (Absterben des oberen Teils des Oberschenkelknochens) das Einspritzen von wässrigem, äthanolischem Propolisextrakt zu einem besseren Heilungsverlauf führte als eine konventionelle Behandlung (Przybylski und Scheller 1985).

In der Zahnheilkunde scheint Propolis die Härte des Zahnschmelzes zu verbessern (Giamalia et al. 1999). Andere Studien zeigten, dass auch die Empfindlichkeit der Zähne durch Propolis herabgesetzt werden kann (Mahmoud et al. 1999; De Campos et al. 1998).

Die wohl interessanteste Studie untersuchte den Einfluss von 2 ml eines 13%igen, wässrigen Propolisextraktes, der sprühgetrocknet zu Milchpulver gegeben wurde und dann mit Wasser angerührt und getrunken wurde. In Rahmen einer wissenschaftlichen Studie (prospektiv, Plazebo-kontrolliert) wurde Patienten mit Bronchialasthma zusätzlich zu ihrer bestehenden Behandlung (Theophyllin) mit dem oben beschriebene Propolisextrakt oder einem Plazebo behandelt. Die Untersuchung ergab deutliche Verbesserungen

im Hinblick auf die Häufigkeit nächtlicher Hustenanfälle, den Spiegel verschiedener Entzündungsparameter im Blut (Tumornekrosefaktor, Interleukin 6, 8 und 10, Leukotriene) und vor allem der Lungenfunktionstests (Khayyal et al. 2003).

Unerwünschte Wirkungen und Allergien

Die Frage zur akuten Giftigkeit von Propolis ist nicht endgültig zu beantworten, da bisher keine Methode zur Extraktion von Propolis standardisiert wurde. Gaben zwischen 200 und 5000 mg je kg Körpergewicht und Tag verursachten keine Todesfälle bei Versuchstieren. Da man bei der Anwendung beim Menschen immer einen Sicherheitsfaktor von ca. 1000 fordert, erscheint für den Menschen eine Dosis von 1,4 mg/kg Körpergewicht und Tag oder etwa 100mg/Tag bei einer längerfristigen Anwendung als sicher (Burdoch 1998). Einige Komponenten von Propolis können auch ein krebserregendes Potential haben; jedoch scheinen insgesamt die positiven Eigenschaften zu überwiegen, so dass grundsätzlich ein Einsatz beim Menschen nicht contraindiziert erscheint (Novotny et al. 1999).

Die häufige und unkritische Anwendung von Propolis in Kosmetika, Zahncremes oder bei der Selbsttherapie hat allerdings zu einer Häufung von allergischen Reaktionen auch bei Nicht-Imkern geführt. Es ist wichtig zu wissen, dass Propolis starke Allergene (Allergie-auslösende Stoffe) enthält, wobei Isoprenylkaffeeat das stärkste Allergen ist (Hansson et al. 1995). Neben der allergischen Reaktion wurden bisher keine weiteren unerwünschten Wirkungen von Propolis berichtet. Interessanterweise enthält Propolis aber auch Substanzen, die anti-allergisch wirken (Miyata et al. 1998). Im Rahmen der oben erwähnten Studien beim Menschen traten keine Nebenwirkungen bei der Applikation der Propolisextrakte auf, so dass die Behandlung mit Propolis als relativ sicher erscheint.

Schlussbemerkungen

Propolis stellt ein interessantes Substanzgemisch dar, welches aufgrund von tierexperimentellen Untersuchungen, aber auch aufgrund von Studien am Menschen eine Wirksamkeit bei einer Vielzahl von Erkrankungen zu haben scheint. Obwohl einige Untersuchungen zu beachtlichen Ergebnissen kamen, erscheint es nicht ratsam, eine generelle Empfehlung zum Einsatz von Propolis zu geben, die bisher erforscht wurden. Grund dafür ist die unterschiedliche Zusammensetzung des Produktes, welches sich abhängig von Region (Herkunftspflanzen) und Jahreszeit unterschiedlich zusammensetzt. Aufgrund der bisher nicht erfolgten Standardisierung des Produktes lassen sich die Ergebnisse einer Studie kaum übertragen. Allerdings sind weitere Studien zur Bedeutung von Propolis bei Asthma, chronischer Scheidenentzündung, in der Strahlentherapie und bei der Infektabwehr sinnvoll und notwendig. Die bisherigen Ergebnisse sollten Forscher und Sponsoren dazu anregen, den Heilwirkungen von Propolis mehr Aufmerksamkeit zu widmen.

Literatur

- Banskota AH⁽¹⁾, Tezuka Y, Midorikawa K, Matsushige K, Kadota S: Two novel cytotoxic benzofuran derivatives from Brazilian propolis. *J Nat Prod* 2000; 63: 1277-1279
- Banskota AH⁽²⁾, Tezuka Y, Adnyana IK, Midorikawa K, Matsushige K, Message D, Huertas AA, Kadota S: Cytotoxic, hepatoprotective and free radical scavenging effects of propolis from Brazil, Peru, the Netherlands and China. *J Ethnopharmacol* 2000; 72: 239-246
- Basnet P, Matsushige K, Hase K, Kadota S, Namba T: Four di-O-caffeoyl quinic acid derivatives from propolis. Potent hepatoprotective activity in experimental liver injury models. *Biol Pharmaceut Bull* 1996; 19: 1479-1484
- Basnet P, Matsuno T, Neidlein R: Potent free radical scavenging activity of propolis isolated from Brazilian propolis. *Z Naturforsch [C]* 1997; 52: 828-833
- Bogdanov S. Propolis. www.apis.admin.ch/de/bienenprodukte/docs/produkte/propolis_d.pdf
- Bratter C, Tregel C, Leibenthal C, Volk HD: Prophylaktische Wirkungen von Propolis: Eine klinische Studie. *Forsch Komplementärmed* 1999; 6: 256-260
- Burdock GA: Review of the biological properties and toxicity of bee propolis. *Food Chem Toxicol* 1998; 36: 347-363
- Cafarchia C, De Laurentis N, Milillo MA, Losacco V, Puccini V: Antifungal activity of Apulia region propolis. *Parassitologia* 1999; 41: 587-590
- Chiao C, Carothers AM, Grunberger D, Solomon G, Preston GA, Barrett JC: Apoptosis and altered redox state induced by caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in transformed rat fibroblast cells. *Cancer Res* 1995; 55: 3576-3583
- Chopra S, Pillai KK, Husain SZ, Giri DK: Propolis protects against doxorubicin-induced myocardiopathy in rats. *Exp Mol Pathol* 1995; 62: 190-198
- Claus R, Kinscherf R, Gehrke C, Bonaterra G, Basnet P, Metz J, Deigner HP: Antiapoptotic effects of propolis extract and propolis on human macrophages exposed to minimally modified low density lipoprotein. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 373-379
- Cohen HA, Varsano I, Kahan E, Sarrell EM, Uziel Y. Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 217-221
- De Campos ROP, Paulino N, Da Silva CHM, Scremin A, Calixto JB: Anti-hyperalgesic effect of an ethanolic extract of propolis in mice and rats. *J Pharm Pharmacol* 1998; 50: 1187-1193
- Drago L, Mombelli B, De Vecchi E, Fassina MC, Tocalli L, Gismondo MR: In vitro antimicrobial activity of propolis dry extract. *J Chemother* 2000; 12: 390-395
- El-Ghazaly MA, Khayyal-MT: The use of aqueous propolis extract against radiation-induced damage. *Drugs Exp Clin Res* 1995; 21: 229-236
- Fernandes Junior A, Balestrin EC, Betoni JE, Orsi Rde O, da Cunha Mde L, Montelli AC. Propolis: anti-Staphylococcus aureus activity and synergism with antimicrobial drugs. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100: 563-566
- Giamalia I, Steinberg D, Grobler S, Gedalia I: The effect of propolis exposure on microhardness of human enamel in vitro. *J Oral Rehabil* 1999; 26: 941-943
- Gonzalez R, Corcho I, Ramirez D, Rodriguez S, Ancheta O, Merino N, Gonzalez A, Pascual C: Hepatoprotective effects of propolis extract on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Phytother Res* 1995; 9: 114-117

- Hansson C, Ezzelarab M, Sterner O: Oxidative activation of the propolis hapten isoprenyl caffeate. *Acta Dermato-Venerol* 1995; 75: 34-36
- Harish Z, Rubinstein A, Golodner M, Elmaliah M, Mizrahi Y: Suppression of HIV-1 replication by propolis and its immunoregulatory effect. *Drugs Exp Clin Res* 1997; 23: 89-96
- Haro A, Lopez-Aliaga I, Lisbona F, Barrionuevo M, Alferez MJ, Campos MS: Beneficial effect of pollen and/or propolis on the metabolism of iron, calcium, phosphorus, and magnesium in rats with nutritional ferropenic anemia. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 5715-5722
- Heinze W, Holz J, Konrad H, Nattermann H: The treatment of canine otitis externa with propolis. *Tierärztliche Umschau* 1996; 51: 240
- Hegazi AG, Abd El Hady FK, Abd Allah FA: Chemical composition and antimicrobial activity of European propolis. *Z Naturforsch [C]* 2000; 55: 70-75
- Hepsen IF, Er H, Cekic O: Topically applied water extract of propolis to suppress corneal neovascularization in rabbits. *Ophthalmol Res* 1999; 31: 426-431
- Hill R: *Propolis*. Wellingborough, Northamptonshire 1977
- Huang MT, Ma W, Yen P, Xie JG, Han JK, Frenkel K, Grunberger D, Conney AH: Inhibitory effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced tumor promotion in mouse skin and the synthesis of DNA, RNA and protein in HeLa cells. *Carcinogenesis* 1996; 17: 761-765
- Ilhan A, Koltuksuz U, Ozen S, Uz-E, Ciralik H, Akyol O: The effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on spinal cord ischemia/reperfusion injury in rabbits. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 458-463
- Imhof M, Lipovac M, Kurz Ch, Barta J, Verhoeven HC, Huber JC. Propolis solution for the treatment of chronic vaginitis. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89: 127-132
- Jeng SN, Shih MK, Kao CM, Liu TZ, Chen SC: Antimutagenicity of ethanol extracts of bee glue against environmental mutagens. *Food Chem Toxicol* 2000; 38: 893-897
- Kawabe M, Lin C, Kimoto N, Sano M, Hirose M, Shirai T: Modifying effects of propolis on MeIQx promotion of rat hepatocarcinogenesis and in a female rat two-stage carcinogenesis model after multiple carcinogen initiation. *Nutr Cancer* 2000; 37: 179-186
- Khayyal MT, el-Ghazaly MA, el-Khatib AS, Hatem AM, de Vries PJ, el-Shafei S, Khattab MM. A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17: 93-102
- Kimoto T, Arai S, Kohguchi M, Aga M, Nomura Y, Micallef MJ, Kurimoto M, Mito K: Apoptosis and suppression of tumor growth by artemisinin C extracted from Brazilian propolis. *Cancer Detect Prevent* 1998; 22: 506-515
- Kimoto N, Hirose M, Kawabe M, Satoh T, Miyataka H, Shirai T: Post-initiation effects of a supercritical extract of propolis in a rat two-stage carcinogenesis model in female F344 rats. *Cancer Lett* 1999; 147: 221-227
- Kimoto T, Koya S, Hino K, Yamamoto Y, Nomura Y, Micallef MJ, Hanaya T, Arai S, Ikeda M, Kurimoto M: Renal carcinogenesis induced by ferric nitrilotriacetate in mice, and protection from it by Brazilian propolis and artemisinin C. *Pathol Int* 2000; 50: 679-689
- Kiwalkina WP: Bilanz und Aussichten der Propolisforschung. In: Harnaj V: *Neues in der Apitherapie*. Bukarest, 1976, 190-193

- Koltuksuz U, Irmak MK, Karaman A, Uz E, Var A, Ozyurt H, Akyol O: Testicular nitric oxide levels after unilateral testicular torsion/detorsion in rats pretreated with caffeic acid phenethyl ester. *Urol Res* 2000; 28:360-363
- König B, Dustmann JH: The caffeoylics as a new family of natural antiviral compounds. *Naturwissenschaften* 1985; 72: 659-661
- Koo H, Gomes BP, Rosalen PL, Ambrosano GM, Park YK, Cury JA: In vitro antimicrobial activity of propolis and *Arnica montana* against oral pathogens. *Arch Oral Biol* 2000; 45: 141-148
- Kujumgiev A, Tsvetkova I, Serkedjieva Y, Bankova V, Christov R, Popov S: Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *J Ethnopharmacol* 1999; 64: 235-240
- Lefkovits I, Su ZZ, Fisher PB, Grunberger D: Caffeic acid phenethyl ester profoundly modifies protein synthesis profile in type 5 adenovirus-transformed cloned rat embryo fibroblast cells. *Int J Oncol* 1997; 11: 59-67
- Lin SC, Lin YH, Chen CF, Chung CY, Hsu SH: The hepatoprotective and therapeutic effects of propolis ethanol extract on chronic alcohol-induced liver injuries. *Am J Chin Med* 1997; 25: 325-332
- Lin SC, Chung CY, Chiang CL, Hsu SH: The influence of propolis ethanol extract on liver microsomal enzymes and glutathione after chronic alcohol administration. *Am J Chin Med* 1999; 27: 83-94
- Mahmoud AS, Almas K, Dahlan AA: The effect of propolis on dentinal hypersensitivity and level of satisfaction among patients from a university hospital Riyadh, Saudi Arabia. *Indian J Dent Res* 1999; 10: 130-137
- Mahrn LG, ElKhatib AS, Agha AM, Khayyal MT: The protective effect of aqueous propolis extract on isolated rat hepatocytes against carbon tetrachloride toxicity. *Drugs Exp Clin Res* 1996; 22: 309-316
- Marcucci MC, Ferreres F, Garcia-Viguera C, Bankova VS, De Castro SL, Dantas AP, Valente PH, Paulino N: Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. *J Ethnopharmacol* 2001; 74: 105-112
- Matsuno T: A new clerodane diterpenoid isolated from propolis. *Z Naturforsch [C]* 1995; 50: 93-97
- Matsuno T⁽¹⁾, Jung SK, Matsumoto Y, Saito M, Morikawa J: Preferential cytotoxicity to tumor cells of 3,5-diprenyl-4-hydroxycinnamic acid (artepillin C) isolated from propolis. *Anticancer Res* 1997; 17: 3565-3568
- Matsuno T⁽²⁾, Matsumoto Y, Saito M, Morikawa J: Isolation and characterization of cytotoxic diterpenoid isomers from propolis. *Z Naturforsch [C]* 1997; 52 : 702-704
- Matsuno T⁽³⁾, Chen C, Basnet P: A tumouricidal and antioxidant compound isolated from an aqueous extract of propolis. *Med Sci Res* 1997; 25: 583-584
- Merino N, Gonzalez R, Gonzalez A, Ramirez D: Histopathological evaluation on the effect of red propolis on liver damage induced by CCl₄ in rats. *Arch Med Res* 1996; 27: 285-289
- Mirzoeva OK, Calder PC: The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996; 55: 441-449
- Mitamura T, Matsuno T, Sakamoto S, Maemura M, Kudo H, Suzuki S, Kuwa K, Yoshimura S, Sassa S, Nakayama T, Nagasawa H: Effects of a new clerodane diterpenoid isolated from propolis on chemically induced skin tumors in mice. *Anticancer Res* 1996; 16 : 2669-2672
- Miyataka H, Nishiki M, Matsumoto H, Fujimoto T, Matsuka M, Isobe A, Satoh T: Evaluation of propolis (II): Effects of Brazilian and Chinese propolis on histamine release from rat peritoneal mast cells induced by compound 48/80 and concanavalin A. *Biol Pharmaceut Bull* 1998; 21: 723-729

- Montoro A, Almonacid M, Serrano J, Saiz M, Barquinero JF, Barrios L, Verdu G, Perez J, Villaescusa JI. Assessment by cytogenetic analysis of the radioprotection properties of propolis extract. *Radiat Prot Dosimetry* 2005; 115: 461-464
- Moreno MI, Isla MI, Sampietro AR, Vattuone MA: Comparison of the free radical-scavenging activity of propolis from several regions of Argentina. *J Ethnopharmacol* 2000; 71: 109-114
- Murray MC, Worthington HV, Blinkhorn AS: A study to investigate the effect of a propolis-containing mouthrinse on the inhibition of de novo plaque formation. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 796-798
- Na HK, Wilson MR, Kang KS, Chang CC, Grunberger D, Trosko JE: Restoration of gap junctional intercellular communication by caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in a ras-transformed rat liver epithelial cell line. *Cancer Lett* 2000; 157: 31-38
- Neychev H, Dimov V, Vuleva V, Shirova L, Slavcheva E, Gegova G, Manolova N, Bankova V: Immunomodulatory action of propolis. II. Effect of water-soluble fraction on influenza infection in mice. *Acta Microbiol Bulg* 1988; 23: 58-61
- Nieva Moreno MI, Isla MI, Cudmani NG, Vattuone MA, Sampietro AR: Screening of antibacterial activity of Amaicha del Valle (Tucuman, Argentina) propolis. *J Ethnopharmacol* 1999; 68: 97-102
- Nostro A, Cellini L, Bartolomeo SD, Cannatelli MA, Campi ED, Procopio F, Grande R, Marzio L, Alonzo V. Effects of combining extracts (from propolis or *Zingiber officinale*) with clarithromycin on *Helicobacter pylori*. *Phytother Res* 2006; 20: 187-190
- Novotny L, Vachalkova A, Al-Nakib T, Mohanna N, Vesela D, Suchy V: Separation of structurally related flavonoids by GC/MS technique and determination of their polarographic parameters and potential carcinogenicity. *Neoplasma* 1999; 46: 231-236
- Or_oli_N, Ba_i_I. Antitumor, hematostimulative and radioprotective action of water-soluble derivative of propolis (WSDP). *Biomed Pharmacother* 2005; 59: 561-570
- Or_oli_N, _aranovi_AB, Ba_i_I. Direct and indirect mechanism(s) of antitumour activity of propolis and its polyphenolic compounds. *Planta Med* 2006; 72: 20-27
- Ozturk F, Kurt E, Inan UU, Emiroglu L, Ilker SS: The effects of acetylcholine and propolis extract on corneal epithelial wound healing in rats. *Cornea* 1999; 18: 466-471
- Ozturk F, Kurt E, Inan UU, Emiroglu L, Ilker SS, Sobaci G: Effect of propolis on endotoxin-induced uveitis in rabbits. *Jap J Ophthalmol* 1999; 43: 285-289
- Park EH, Kahng JH: Suppressing effects of propolis in rat adjuvant arthritis. *Arch Pharm Res* 1999; 22: 554-558
- Park EH, Kim SH, Park SS: Anti-inflammatory activity of propolis. *Arch Pharm Res* 1996; 19: 337-341
- Przybylski J, Scheller S: Frühzeitige Ergebnisse der Behandlung der Legg-Calvé-Perthes Krankheit mittels Gelenkinjektion von wässrigem Extrakt von Propolis. *Z Orthop* 1985; 123: 163-167
- Rao CV, Desai D, Rivenson A, Simi B, Amin S, Reddy BS: Chemoprevention of colon carcinogenesis by phenylethyl-3-methylcaffeate. *Cancer Res* 1995; 55: 2310-2315
- Remirez D, Gonzalez R, Rodriguez S, Ancheta O, Bracho JC, Rosado A, Rojas E, Ramos ME: Protective effects of propolis extract on allyl alcohol-induced liver injury in mice. *Phytomed* 1997; 4: 309-314
- Rodriguez S, Ancheta O, Ramos ME, Remirez D, Rojas E, Gonzalez R: Effects of Cuban red propolis on galactosamine-induced hepatitis in rats. *Pharmacol Res* 1997; 35: 1-4

Scheller S, Krol W, Swiacik J, Owczarek S, Gabrys S, Shani J: Antitumoral property of ethanolic extract of propolis in mice bearing Ehrlich carcinoma, as compared to bleomycin. *Z Naturforsch C* 1989; 44: 1063-1065

Scheller S, Dworniczak S, Waldemar-Klimmek K, Rajca M, Tomczyk A, Shani J: Synergism between ethanolic extract of propolis (EEP) and anti-tuberculosis drugs on growth of mycobacteria. *Z Naturforsch [C]* 1999; 54: 549-553

Schmidt JO, Buchanan SL. Other Products of the Hive Propolis. in: Graham J. The hive and the honey bee. Hamilton, Ill (Dandant) 1992

Steinberg D, Kaine G, Gedalia I: Antibacterial effect of propolis and honey on oral bacteria. *Am J Dentist* 1996; 9: 236-239

Su ZZ, Lin J, Prewett M, Goldstein NI, Fisher PB: Apoptosis mediates the selective toxicity of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) toward oncogene-transformed rat embryo fibroblast cells. *Anticancer Res* 1995; 15: 1841-1848

Sun F, Hayami S, Haruna S, Ogiri Y, Tanaka K, Yamada Y, Ikeda K, Yamada H, Sugimoto H, Kawai N, Kojo S: In vivo antioxidative activity of propolis evaluated by the interaction with vitamins C and E and the level of lipid hydroperoxides in rats. *J Agric Food Chem* 2000;48: 1462-1465

Türk Bilen B, Kilinc H, Alaybeyoglu N, Celik M, Iraz M, Sezgin N, Gultek A. Effect of caffeic acid phenethyl ester on survival of axial pattern flaps in rats with ischaemia-reperfusion injuries. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2006; 40: 73-78

Velikov P, Zanev M: Anwendung von Propolis-Präparaten bei der Behandlung von Radioepitheliitiden nach Telegammatherapie der Pharynxregion. *Radiobiol Radiother* 1989; 30: 363-367

Vennat B, ArvouetGrand A, Pourrat A: Skin healing preparations: compared in vitro diffusion of the active ingredients. *Drug Dev Ind Pharm* 1998; 24: 253-260

Vynograd N, Vynograd I, Sosnowski Z: A comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). *Phytomedicine* 2000 Mar;7(1):1-6

Wade C: Health from the hive. New Canaan, Connecticut 1992

Tabelle 1: Zusammensetzung von Propolis (nach Bogdanov). Bis heute wurden mehr als 200 verschiedene Substanzen im Propolis identifiziert.

Stoffgruppe	Relativer Anteil im Rohpropolis [%]
Kohlenwasserstoffe, Wachse, hochmolekulare Ester, Ether und Ketone, höhere Fettsäuren, Steroide	5 - 40
Polyphenole; Chalkone, Dihydroxychalkone, Flavanone, Flavone, Flavonole	5 - 50
Aromatische Säuren: Ester aromatischer Säuren mit Alkoholen, Terpenoide, Alkohole, Aldehyde, Ketone	1 - 25
Aminosäuren, Zucker, Vitamine, Mineralstoffe	1 - 10