

Australisches Teebaumöl (*Melaleuca aetheroleum*)

Pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Toxizität

Jürgen Reichling, Felix Iten, Reinhard Saller

Einleitung

Das Teebaumöl (*Melaleuca aetheroleum*), dessen Stammpflanze, der australische Teebaum (*Melaleuca alternifolia*), wahrscheinlich bereits seit Jahrtausenden von den Aborigines als Heilmittel genutzt wird, ist im Begriff, den europäischen und amerikanischen Markt zu erobern. Obwohl die Produkte in Deutschland und der Schweiz keine Zulassung als Arzneimittel besitzen, finden sie, besonders wegen der ausgesprochen guten Hautverträglichkeit und der inzwischen experimentell nachgewiesenen antibiotischen Wirksamkeit, bei einer umfangreichen Palette von Ge-

sundheitsstörungen und Erkrankungen als Heilmittel Verwendung (1). Aus diesem Grund besteht bei Ärzten, Apothekern, Therapeuten und Patienten ein grosses Bedürfnis nach Informationen zur pharmazeutischen Qualität, zur Wirksamkeit und zur Toxizität des Teebaumöls.

Herkunft und Gewinnung

Das Teebaumöl (= *Melaleuca aetheroleum*) wird hauptsächlich mit Hilfe der Wasserdampfdestillation aus den Blättern des «Australischen Teebaumes» (*Melaleuca alternifolia*) gewonnen. Die am häufigsten verwendete *Melaleuca*-Art, die zur Ölgewinnung herangezogen wird, ist *Melaleuca alternifolia*. Nach dem derzeit gültigen «Australischen Standard (AS 2782-1985)» sind noch zwei weitere Stammpflanzen, nämlich *Melaleuca linariifolia* und *Melaleuca disitiflora*, zur Ölgewinnung zugelassen. Die ätherischen Öle dieser drei *Melaleuca*-Arten haben eine ähnliche stoffliche Zusammensetzung (2). In offiziellen Teebaumöl-Monografien anderer Länder werden weitere *Melaleuca*-Arten aufgeführt, die zur Ölgewinnung herangezogen werden können (Tabelle 1). *Melaleuca alternifolia* gehört wie die Eukalyptusbäume zur Familie der Myrtengewächse (Myrtaceae). Es handelt sich beim Teebaum um einen buschig wachsenden Baum von maximal 3 bis 6 m Höhe (Abbildung 1) mit dünner Borke und schlanken Ästen, an denen 2 bis 5 cm lange, schmale, spitz-lanzettliche Blätter stehen. Die Blüten bilden Ähren (Abbildung 2). Das natürliche Verbreitungsgebiet von *Melaleuca alternifolia* beschränkt sich auf Teile der subtropischen, nordöstlichen Küstenregion von New South Wales, wo die Pflanzen in Feuchtgebieten und Sümpfen wachsen.

Die Kultivierung der Pflanze erfolgt heute in Australien auf grossen Plantagen (3-6) und neuerdings in kleineren Plantagen auch ausserhalb von Australien; beispielsweise in Simbabwe, Indien, Nord-Borneo und Indonesien.

Traditionelle Anwendung

Den Bundjalung-Aborigines im Norden von New South Wales waren die heilenden Eigenschaften der Blätter des «Australischen Teebaumes» vermutlich seit mehreren Jahrtausenden bekannt. Sie verwendeten zerquetschte und erhitzte Teebaumblätter zur Inhalation, zerriebene und zu einem Brei verarbeitete Blätter als Wundverband oder in Form von Aufgüssen und Umschlägen nach längerem Einweichen der Blätter in Wasser vor allem bei Erkältungen, Halsentzündungen, Insektenstichen und -bissen, zur Wundbehandlung und Entlausung sowie gegen Pilzinfektionen. Sir Joseph Banks, der Botaniker in James Cook's Mannschaft der HMS Endeavor, die um 1770 an der Nordküste von New South Wales vor Anker ging, hat damals wahrscheinlich als erster Europäer Blätter von *Melaleuca*-Arten gesammelt und vermutlich von Aborigines die traditionelle Anwendung und Zubereitung erlernt.

Die Herstellung und Beschreibung von Teebaumöl geht auf den australischen Museumsdirektor und Chemiker Dr. A. R. Penfold zurück und fällt ins Jahr 1925. In der Folgezeit wurden von Penfold und Grant erste Untersuchungen zur antiseptischen, bakteriziden und fungiziden Wirkung von Teebaumöl in wissenschaftlich nachprüfbarer Weise durchgeführt. Teebaumöl wurde zunächst nur von wild wachsenden Bäumen gewonnen. Sammler fällten die Teebäume und gewannen anschliessend aus den Blättern ein qualitativ erheblich schwankendes ätheri-



Abbildung 1

Tabelle 1:
Verschiedene offizielle Monografien zu Melaleuca aetheroleum

Monografie	Jahr	Titel	Inhalt
Britisch Pharmaceutical Codex (Tea Tree Oil)	1949	Oleum Melaleuca	Definition, Beschreibung, Löslichkeit, Dichte, optische Drehung, Ester-Zahl, Zusammensetzung
Australian Standard K-175 (AS K-175)	1967	Oil of Melaleuca alternifolia	Definition, Beschreibung, Löslichkeit, Dichte, optische Drehung
Martindale, The Extra Pharmacopoeia	1972–1993	Melaleuca Oil	Synonyme, Beschreibung, Löslichkeit, Dichte, Zusammensetzung, Aufbewahrung, Gebrauch
Australischer Standard 2782 (AS 2782)	1985	Oil of Melaleuca, Terpinen-4-ol type	Wie bei AS K-175; zusätzlich Angaben zum 1,8-Cineol-Gehalt (max. 15%) und Terpinen-4-ol-Gehalt (mind. 30%); GC-Fingerprint
Französischer Standard T75-358	1991	Huile essentielle de Melaleuca type terpinene-4-ol	Wie bei AS 2782; zusätzlich ein GC-Fingerprint-Chromatogramm mit 13 Substanzen und zwei typischen Spurenkomponenten
Internationaler Standard 4730 (ISO 4730)	1996	Oil of Melaleuca, Terpinen-4-ol type (tea tree oil)	Wie bei AS-2782; zusätzlich ein GC-Fingerprint-Chromatogramm mit 14 Substanzen und zwei Spurenkomponenten
Deutscher Arzneimittel Codex (DAC)	1997	Teebaumöl	Wie bei ISO 4730; zusätzlich mit Säurezahl und Dünnschicht-Chromatogramm

sches Öl mittels primitiver Dampfkesseldestillation. Die Qualitätsschwankungen hielten die australische Armee jedoch nicht davon ab, die Produktion des Teebaumöls während des Zweiten Weltkrieges unter ihr Protektorat zu stellen und Teebaumöl als lokales Antiseptikum in grossem Umfang an australische Soldaten zu verteilen und medizinisch einzusetzen (4).

Durch die aufkommende Antibiotikaära nach 1940 verlor das Teebaumöl zusehends seine Vorrangstellung. Binnen kurzem war das Teebaumöl nahezu vollständig verdrängt und vergessen. Erst als in den Siebzigerjahren mit dem wachsenden Bewusstsein ökologischer Zusammenhänge auch eine Renaissance von Ethnomedizin, Naturheilkunde und deren Mitteln einsetzte, während gleichzeitig Resistenzprobleme bei der massenhaften Antibiotikaanwendung offenkundig wurden, erwachte das Interesse an Teebaumöl von neuem. Seither wurden zunehmend systematische wissenschaftliche Untersuchungen über Inhaltsstoffe, Qualität, Wirksamkeit und mögliche Einsatzgebiete von Teebaumöl durchgeführt.

Inhaltsstoffe von Teebaumöl

Junge, frische Blätter von Melaleuca alternifolia enthalten etwa 1 bis 2 Prozent ätherisches Öl, das einen eigentümlichen, muskatnussähnlichen Geruch besitzt. Es handelt sich dabei um ein komplexes Gemisch aus rund 100 Sub-

stanzen, von denen bis heute etwa 60 Komponenten aufgeklärt sind. Neben 1,8-Cineol (< 15%) und Terpinen-4-ol (> 30%) enthält ein handelsübliches Teebaumöl (Terpinen-4-ol-Typ) noch weitere Monoterpene, wie zum Beispiel α -Pinen (ca. 2,5%), β -Pinen (ca. 0,7%), Myrcen (ca. 0,8%), α -Terpinen (ca. 9%), γ -Terpinen (ca. 20%), Terpinolen (ca. 4%), α -Phellandren (ca. 0,5%), Linalool (0,1–0,2%) und verschiedene Sesquiterpene, wie zum Beispiel Aromadendren (ca. 1,5%), Viridifloren (ca. 1,6%) und α -Cadinen (ca. 1,5% [7–9]).

Qualität des Teebaumöls

Der Australische Standard (AS 2782-1985) schreibt den prozentualen Anteil von 1,8-Cineol und Terpinen-4-ol im ätherischen Öl (Terpinen-4-ol-Typ) vor. Danach wird verlangt, dass in kommerziell erhältlichen Produkten der Gehalt an 1,8-Cineol nicht über 15 Prozent und der von Terpinen-4-ol bei mindestens 30 Prozent liegen soll. Die Vorgaben des Australischen Standards wurden mit geringen Abweichungen in den Deutschen Arzneimittel-Codex 1996 und in den Internationalen Standard (ISO-4730) übernommen (Tabelle 1).

Teebaumöl, das während längerer Zeit Sauerstoff und Licht ausgesetzt ist, unterliegt, wie unsere Untersuchungen zeigen, Oxidationsprozessen, die zu einer erheblichen Qualitätsminderung führen. Ein solches Öl ist durch einen relativ hohen Anteil an γ -Cymen (> 12%) gekenn-

zeichnet. In einem frisch destillierten Öl liegt der γ -Cymen-Gehalt dagegen meist unter 4 Prozent. Im oxidierten Teebaumöl treten noch weitere Oxidationsprodukte, wie zum Beispiel Ascaridol und 1,2,4-Trihydroxymethan auf, die beide als allergen angesehen werden müssen, wobei 1,2,4-Trihydroxymethan das stärkere der beiden Allergene ist. Teebaumöl, das lichtgeschützt und luftdicht verschlossen gelagert wird, bleibt dagegen über einen langen Zeitraum (> 10 Jahre) relativ stabil (9–11).

Verfälschungen

Auf dem Markt werden gelegentlich verfälschte Teebaumöle angeboten. Eine besonders grobe Verfälschung haben kürzlich Schild und Mitarbeiter (12) anhand dünnschicht- und gaschromatografischer Methoden nachgewiesen. So kommen beispielsweise hohe Gehalte an α , β -Pinen (> 5%), α -Phellandren (> 3%), Limonen (> 4%) oder α -Terpineol (> 8%) in einem Teebaumöl vom Terpinen-4-ol-Typ nicht vor. Bei verfälschten oder rekonstruierten Teebaumölen fehlen häufig die typischen Sesquiterpene wie Aromadendren, Viridifloren, δ -Cadinen und β -Caryophyllen (3).

Da die Biosynthese der Terpene ein stereospezifischer Prozess darstellt, treten Mono- und Sesquiterpene in konstanten charakteristischen Enantiomeren-Verhältnissen auf, deren Nachweis beziehungsweise Fehlen zur Aufdeckung von Authentizität beziehungsweise Verfä-

Tabelle 2:

Bestimmung der Enantiomeren-Verhältnisse von α -Pinen, Terpinen-4-ol und α -Terpineol in Teebaumöl unterschiedlicher Herkunft

Enantiomere Monoterpene	Melaleuca alternifolia	ALVA	Chapman	Leela	Maincam	Astreya
<i>α-Pinen</i>						
R-Form	90	91	92	90	91	91
S-Form	10	09	08	10	09	9
<i>Terpinen-4-ol</i>						
R-Form	65	64	64	65	66	52
S-Form	35	36	36	35	34	48
<i>α-Terpineol</i>						
R-Form	76	77	76	75	77	55
S-Form	24	23	24	25	23	45

sungen verwendet werden kann. Für die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse durch enantioselektive Gaschromatografie wird in der Literatur für Terpinen-4-ol ein Enantiomeren-Verhältnis (R/S) von 65:35, für α -Terpineol 76:24 und für α -Pinen 90:10 angegeben, was wir durch eigene Untersuchungen bestätigen konnten (3, 13). Wir haben die Enantiomeren-Verhältnisse der drei oben genannten chiralen Inhaltsstoffe in selbst destilliertem Melaleuca-alternifolia-Öl und in verschiedenen kommerziell erhältlichen Teebaumölen vergleichend bestimmt (Tabelle 2). Die Ergebnisse zeigten, dass die Enantiomeren-Verhältnisse von Terpinen-4-ol, α -Terpineol und α -Pinen in 4 von 5 kommerziellen Ölen mit den Enantiomeren-Verhältnissen der gleichen Inhaltsstoffe im selbst destillierten Teebaumöl gut übereinstimmten. Die Abweichungen bewegten sich im Rahmen der natürlichen Schwankungsbreite der Enantiomeren in der Pflanze. Bei dem als Teebaumöl deklarierten Produkt «Astreya» traten bei Terpinen-4-ol und α -Terpineol andere Enantiomeren-Verhältnisse auf. Dieses Teebaumöl stammte wahrscheinlich nicht von Melaleuca alternifolia; die Herkunft ist unklar.

Wirkungen und Wirksamkeit

1. Experimentell dokumentierte In-vitro-Effekte

Von ätherischen Ölen mit einem hohen Anteil an Terpenen ist bekannt, dass sie antibakteriell und antimykotisch wirksam sind. Man hat daher in den vergangenen Jahren Teebaumöl in zahlreichen In-vitro-Testreihen auf eine mögliche

antibakterielle und antimykotische Wirkung hin überprüft.

Antibakterielle Wirkung: In den letzten Jahren wurden mit Hilfe verschiedener In-vitro-Testmethoden (Agardilutionsmethode, Reihenverdünnungstest) die minimale Hemmkonzentration (MHK) sowie die minimale bakterizide Konzentration (MBK) des Teebaumöls bei verschiedenen grampositiven und gramnegativen Bakterien bestimmt. Dabei stellte sich heraus, dass Teebaumöl über ein breites antibakterielles Wirkspektrum verfügt. Von besonderem Interesse ist die Beobachtung, dass auch Problemkeime, wie beispielsweise Methicillin-resistente Stämme von Staphylococcus aureus (MHK: 0,25%), S. epidermidis, S. haemolyticus, Escherichia coli (MHK: 0,25%) sowie verschiedene Streptococcus-Arten (MHK: 0,06–0,12%) gut auf Teebaumöl ansprechen. Streptococcus pyogenes, ein Bakterium, das neben Staphylococcus aureus bei der kindlichen Infektionskrankheit «Impetigo» (Eiter-, Krusten-, Pustelflechte) beteiligt ist, wird schon bei einer Konzentration von 0,12 Prozent (MHK) vollständig im Wachstum gehemmt. Auch Propionibacterium acnes reagierte gegenüber Teebaumöl (MHK: 0,25% und weniger) äusserst empfindlich (14–19). Nicht alle im Teebaumöl enthaltenen Bestandteile sind jedoch gleichermassen antibakteriell wirksam. Carson und Riley (20) konnten zeigen, dass an der Gesamtwirkung des ätherischen Öls vor allem Terpinen-4-ol, Linalool und α -Terpineol beteiligt sind.

Wirkung gegen Mycoplasma pneumoniae: Mycoplasma pneumoniae ist ein

zellwandloses Bakterium, das das Epithel des menschlichen Respirationstraktes besiedelt und eine Tracheobronchitis oder atypische Pneumonie bei Kindern und jungen Erwachsenen hervorruft. Mycoplasma-Infektionen werden gewöhnlich mit Tetracyclinen, Makroliden oder Fluorochinolonen behandelt. Die zunehmende Resistenz dieser Keime gegen Tetracycline beispielsweise führt zu schwer wiegenden Therapieproblemen und erfordert die Entwicklung neuartiger Antiinfektiva, um die entstandene Lücke in der Antibiotikabekämpfung dieser Keime zu schliessen. Interessanterweise verhinderte Teebaumöl in einer Konzentration von 0,006 Prozent (MHK und MBK) vollständig das Wachstum von Mycoplasma pneumoniae. Der Wild-Typ besitzt ein flaschenförmiges Aussehen mit einem spitz auslaufenden Ende (vgl. Abbildung 3a). Mit Hilfe dieser Spitze heftet sich das Bakterium an die Epithelzellen des Respirationstraktes. Nach der Behandlung mit 0,006 Prozent Teebaumöl runden sich die Zellen ab (vgl. Abbildung 3b) und verlieren dadurch ihre Virulenz, da sie in diesem Zustand nicht mehr in der Lage sind, sich an die Epithelzellen des Respirationstraktes anzuheften (21). **Antimykotische Wirkung:** Hefepilze, wie zum Beispiel Candida- und Malassezia-Arten, sowie Dermatophyten, wie Trichophyton-Arten beispielsweise, verursachen oberflächliche Hautpilzkrankungen. Im Gegensatz zu den Candida-Arten, die orale und vaginale Candidamykosen verursachen, sind Malassezia-furfur-Arten bei Pityriasis, Intertrigo, Follikulitis und seborrhoischer Dermatitis und Tricho-



Abbildung 2

phyton- Arten bei *Tinea pedis*, *Tinea unguium* und *Tinea corporis* beteiligt (22–24).

In einer Studie wurde Teebaumöl im Vergleich zu Miconazol, einem für topische Anwendungen etablierten Antimykotikum, im Agardilutionstest auf seine antimykotische Wirkung getestet. Als Testorganismen (allesamt klinische Isolate) dienten 26 Stämme verschiedener Dermatophyten (*Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Microsporum canis*) sowie 54 Hefepilze, darunter 32 Stämme von *Candida albicans* und andere *Candida*-Arten, wie zum Beispiel *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. krusei*, 22 Stämme von *Malassezia furfur* und *Trichosporon cutaneum*. Alle untersuchten Pilze wurden in ihrem Wachstum durch Teebaumöl in Konzentrationen zwischen 0,4 und 0,5 Prozent gehemmt (25). In zwei weiteren Arbeiten wurde die antimykotische Wirkung von Teebaumöl *in vitro* bei verschiedenen klinischen Pilz-

isolaten bestätigt, unter anderem bei *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis*, *C. tropicalis*, *C. stellatoidea*, *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *Aspergillus niger*, *Epidermophyton floccosum* und *Microsporum gypseum*. Das Wachstum aller getesteten *Candida*-Arten wurde durch Teebaumöl in Konzentrationen < 0,5 Prozent (meist 0,25%) vollständig gehemmt (26,27). Diese Untersuchungen deuten darauf hin, dass der Einsatz von Teebaumöl bei Pilzinfektionen der Haut und der Schleimhäute sinnvoll ist.

Antivirale Wirkung: Die antivirale Wirkung von Teebaumöl wurde in einer ersten Arbeit an Tabak-Mosaik-Viren studiert. Fünf Wochen alte Pflanzenkeimlinge wurden mit 100, 250 und 500 ppm Teebaumöl, gelöst in einer Mischung aus Wasser, Ethanol und Tween 80, vorbehandelt und anschliessend mit einer Tabak-Mosaik-Virus enthaltenden Lösung besprüht. Im Gegensatz zur Kontrolle konnte bei den mit Teebaumöl behandelten Pflanzen im Beobachtungszeitraum von zehn Tagen eine signifikante, konzentrationsabhängige Reduktion der durch das Virus verursachten lokalen Läsionen (= Virusläsion/cm² Blattfläche) beobachtet werden. Schon bei 100 ppm verringerte sich die Anzahl der Virusläsionen pro cm² Blattfläche um 50 Prozent (28).

In der volkstümlichen Heilkunde stösst man immer wieder auf Berichte, die dem Teebaumöl bei Lippenbläschen (Herpes-simplex-Virus) und Gürtelrose (Varizella-Zoster-Virus) eine fördernde Wirkung auf die Abheilung bei gleichzeitiger Linderung des Juckreizes zusprechen. Bisher beruhten Aussagen zur Wirksamkeit von Teebaumöl bei den genannten Indikationen lediglich auf Patientenbezeugungen. Kürzlich untersuchte unsere Arbeitsgruppe (29) *in vitro* die antivirale Wirkung von Teebaumöl gegen Herpes-simplex-Viren Typ 1 und Typ 2 (HSV-1 und HSV-2). Die antivirale Aktivität wurde an RC-37-Zellen (Affennierenzellen als Wirtszellen) mit Hilfe des Plaque-Reduktionstestes bestimmt. Die 50-prozentige Hemmkonzentration (IC₅₀) lag für HSV-1 bei 0,0009 Prozent und für HSV-2 bei 0,0008 Prozent. Damit konnten wir erstmals *in vitro* zeigen, dass die traditionelle Verwendung von TTO bei Herpes labialis rational begründet ist.

Antimikrobielle Wirkmechanismen: Aufgrund der relativ geringen Molekülgrösse und des ausgesprochen lipophilen Charakters der zyklischen Monoterpene, der grössten Ätherischöl-Fraktion des Teebaumöls, lag die Vermutung nahe, dass zumindest ein Teil der antibakteriellen Wirksamkeit auf Veränderungen der Membranpermeabilität beruhen könnte. An drei exemplarisch ausgewählten Mikroorganismen (*Escherichia coli*, ein gramnegatives Bakterium, *Staphylococcus aureus*, ein grampositives Bakterium; *Candida albicans*, ein Hefepilz) konnten Cox et al. (30) anhand von *In-vitro*-Experimenten nachweisen, dass Teebaumöl die Membranpermeabilität in Konzentrationen ≤ 0,5 Prozent (v/v) deutlich erhöht. Die erhöhte Permeabilität führte einerseits zu einem Efflux von K⁺-Ionen, andererseits aber auch zur vermehrten Aufnahme des ansonsten nicht membrangängigen Propidium-Iodids in die Zellen. Möglicherweise aber verändert die Einlagerung zyklischer Monoterpene in die Zellmembran nicht nur deren Fluidität und Permeabilität, sondern auch die Aktivität membranständiger Enzyme.

Antiinflammatorische Wirkung: *In-vitro*-Untersuchungen von Hart et al. (31) zeigen, dass die Freisetzung verschiedener Entzündungsmediatoren (TNF- α , IL-1b, IL-8, IL-10 und PGE₂) an Lipopolysaccharid-aktivierten Makrophagen durch das Terpinen-4-ol bereits in Konzentrationen unter 0,008 Prozent gehemmt wird. Offen ist zurzeit allerdings noch die Frage, ob das Terpinen-4-ol tatsächlich in dem Ausmass durch die Haut zu potenziellen Entzündungsherden vorzudringen vermag, wie dies für die topische Anwendung als entzündungshemmende Arznei erforderlich ist.

II. Klinisch dokumentierte Wirkungen

Die therapeutischen Wirkungen von Teebaumöl bei Verbrennungen, Mund- und Zahnfleischentzündungen, Schnittwunden, Hautabschürfungen, Soor-Infektionen sowie bei verschiedenen vaginalen Infektionen wurden in ersten kontrollierten klinischen Studien untersucht. Häufig wurde das Teebaumöl hierbei allerdings nicht gegen eine etablierte Vergleichstherapie getestet. Darüber hinaus weist ein Grossteil der Studien weitere Mängel auf, zum Beispiel unzureichende Patientencharakterisierung

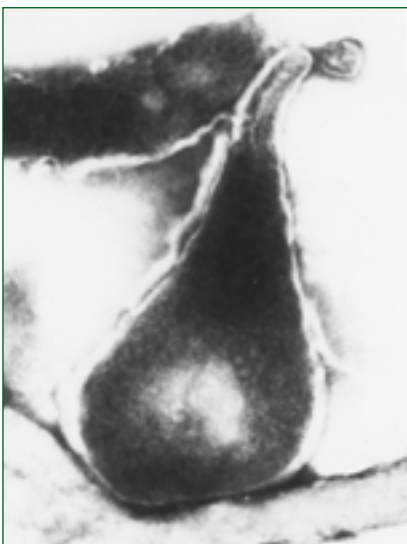


Abbildung 3a

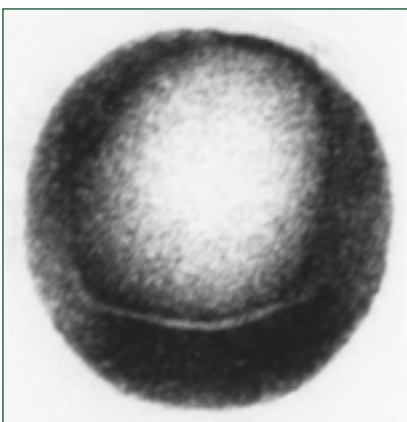


Abbildung 3b

Tabelle 3:
Randomisierte klinische Studien mit verschiedenen Teebaumöl-Zubereitungen (nach 315)

Literatur	Studiendesign	Patienten	Testpräparat	Kontrollpräparat	Zielparameter	Ergebnisse
Basset et al. 1990 (32)	Einfachblinde Vergleichsstudie mit 2 Parallelgruppen	124 Patienten (60 weibliche, 64 männliche; 12–35 Jahre alt) mit leichter bis mässiger Akne. 5 Patienten schieden im Verlauf der Studie aus	5-prozentiges Teebaumöl-Gel; täglich über 3 Monate	5-prozentige Benzoylperoxid-Lotion; täglich über 3 Monate	Anzahl der entzündlichen und nicht-entzündlichen Läsionen, Hautverträglichkeit und Nebenwirkungen	Besserung der Läsionen unter beiden Therapien; entzündliche Läsionen besserten sich unter Benzoylperoxid signifikant im Vergleich zum Teebaumöl. Nicht-entzündliche Läsionen besserten sich in gleichem Masse bei beiden Therapien. Weniger Nebenwirkungen unter Teebaumöl
Tong et al. 1992 (33)	Doppelblindstudie mit 3 Parallelgruppen	120 Patienten (25 weibliche, 79 männliche; 19–65 Jahre alt) mit Tinea pedis. 16 Patienten schieden im Verlauf der Studie aus	10-prozentige Teebaumöl-Creme; 2 x täglich über 4 Wochen	1) 1-prozentige Tolnaftat-Creme; 2 x täglich über 4 Wochen 2) Plazebo-Creme 2 x täglich über 4 Wochen	1) Anzahl Negativkulturen 2) Klinische Symptome	1) Teebaumöl nicht besser als Plazebo 2) Teebaumöl besser als Plazebo und vergleichbar mit Tolnaftat
Buck et al. 1994 (24)	Doppelblinde Vergleichsstudie mit 2 Parallelgruppen	117 Patienten (87 weibliche, 30 männliche; 59–61 Jahre alt) mit subunguärer Onychomykose. 5 Patienten schieden im Verlauf der Studie aus	100-prozentiges Teebaumöl; 2 x täglich über 6 Monate	1-prozentige Clotrimazol-Lösung; 2 x täglich über 6 Monate	1) Anzahl Negativkulturen 2) Klinische Symptome	1) Kulturen negativ: 11 bzw. 18% 2) Symptome ganz oder teilweise abgeklungen: 61 bzw. 60% bei Therapieende; 55 bzw. 56% 3 Monate später
Syed et al. 1999 (35)	Kontrollierte Doppelblindstudie mit 2 Parallelgruppen	60 Patienten (29 weibliche, 31 männliche; 18–81 Jahre alt) mit Onychomykose der Zehennägel. Keine Abbrecher	2% Butenafinhydrochlorid und 5% Teebaumöl in einer Cremegrundlage; 3 x täglich über 8 Wochen	«Plazebo-Creme» (mit unbekannter Menge an Teebaumöl); 3 x täglich über 8 Wochen	1) Anzahl Negativkulturen 2) Klinische Beurteilung 3) Wachstum der Fussnägel	Heilungsraten 80% nach 36 Wochen unter Testpräparat und 0% unter «Plazebo-Creme»

und/oder fehlende Angaben zu Begleittherapien. In den meisten Fällen handelt es sich um Patientenbezeugungen, Einzelfallberichte oder Anwendungsbeobachtungen, deren grösste Bedeutung in der Aufdeckung neuer potenzieller Anwendungsbereiche liegt (3, 4, 24, 32). Die bisher durchgeführten randomisierten klinischen Studien zu topisch appliziertem Teebaumöl wurden von Ernst und Huntley (33) in einer Übersichtarbeit zusammengestellt und bewertet (vgl. *Tabelle 3*). *Akne vulgaris*: In einer einfach verblindeten, kontrollierten klinischen Studie an 124 Patienten (Alter 12–35 Jahre) mit einer leichten bis mässiggradigen Akne wurde ein wässriges Gel mit 5 Prozent Teebaumöl (bei 61 Patienten) mit einer 5-prozentigen Benzoylperoxid-Lotion (bei 63 Patienten) bei topischer Anwendung über drei Monate vergleichend untersucht. In beiden Fällen konnte die Zahl der entzündeten und nichtentzündeten AKNELÄSIONEN deutlich vermindert werden. Die Wirksamkeit des Teebaumöls war nicht ganz so stark wie die des Benzoylperoxids. Die Wirkung setzte

später ein und erreichte nach drei Monaten nicht den gleichen Abheilungsgrad wie Benzoylperoxid. Die häufigsten Nebenwirkungen bei der AKNETHERAPIE waren Hauttrockenheit, Juckreiz, Stechen, Brennen und Hautrötungen. Im Gegensatz zur Benzoylperoxid-Gruppe, in der bei 79 Prozent Nebenwirkungen auftraten, verzeichnete die Teebaumöl-Gruppe lediglich bei 44 Prozent Nebenwirkungen (34). Die Risiko-Nutzen-Analyse spricht daher für einen zumindest versuchsweisen Einsatz von Teebaumöl bei leichter bis mässiggradiger Akne. *Tinea pedis (Fusspilz)*: In einer dreiarmigen, randomisierten, doppelt verblindeten Studie an 120 Patienten mit Tinea pedis wurde eine 10-prozentige Teebaumöl-Creme (bei 37 Patienten) mit einer 1-prozentigen Tolnaftat-Creme (bei 33 Patienten) und Plazebo-Creme (bei 34 Patienten) verglichen. Die drei Gruppen behandelten die befallenen Hautstellen während einem Zeitraum von vier Wochen zweimal täglich mit der jeweiligen Creme. Negative Pilzkulturen fanden sich zu Therapieende bei 85 Prozent der

Patienten, die mit Tolnaftat behandelt wurden, hingegen nur bei 30 Prozent der Patienten, die Teebaumöl und bei 21 Prozent der Patienten, die Plazebo erhielten. Der Unterschied zwischen Teebaumöl und Plazebo war statistisch nicht gesichert. Das bedeutet, dass Teebaumöl unter In-vivo-Bedingungen keinen direkten Einfluss auf die Pilzinfektion (zum Beispiel *Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum*) hat. Dagegen konnte eine gleich gute symptomatische Besserung bei Hautschälung, Entzündung, Juckreiz und Brennen unter Teebaumöl (ca. 65%) und Tolnaftat (58%) beobachtet werden, die sich signifikant von Plazebo (41%) unterschieden. In keiner der drei Gruppen wurden Nebenwirkungen registriert. Alle Präparate zeichneten sich durch eine ausgezeichnete Hautverträglichkeit aus (35). *Onychomykose (Nagelmykose)*: In einer randomisierten, multizentrischen klinischen Studie an 117 Patienten mit einer Nagelmykose der grossen Zehen wurde reines Teebaumöl (bei 64 Patienten; Durchschnittsalter: 61 Jahre) mit 1 Pro-

Tabelle 4:

Hinweise zur Anwendung von Australischem Teebaumöl in der Pflege

Anwendungsgebiete	Praktische Anwendung / Dosierungsvorschläge
Herpesinfektionen	
<i>Herpes labialis</i>	Reines Teebaumöl: Mehrmals täglich nur auf die betroffene Stelle, z.B. mit einem Watteträger auftupfen, bis die Symptome abgeklungen sind (Vorsicht: Sensibilisierungsgefahr). Herstellung einer Lotion: 6 Tropfen Teebaumöl mit einem Teelöffel Alkohol 50% mischen. Lotion mehrmals täglich auf die betroffene Stelle auftragen, bis die Symptome abgeklungen sind.
<i>Herpes genitalis</i>	Herstellung einer Lotion: 1 Esslöffel Mandelöl mit 5 Tropfen Teebaumöl vermischen. Die Lotion mehrmals täglich mit einer weichen Kompresse auf die betroffene Stelle auftragen.
Mund- und Zahnpflege	
Mundpflege	Herstellung einer Lösung: 5–10 Tropfen Teebaumöl mit 100 ml Mundpflegelösung mischen. Den Mund mehrmals täglich ausspülen bzw. auswischen.
Zahnpflege	1–2 Tropfen Teebaumöl zur Zahnpasta auf die Zahnbürste geben.
Mykosen	
Hautmykosen	Herstellung einer Lotion: 20 Tropfen Teebaumöl mit 100 ml Mandelöl (oder einem anderen fetten Öl als Träger) vermischen. Diese Mischung 3 x täglich auf die betroffenen Stellen auftupfen. 5-prozentige Lösung in Mandelöl.
Candidainfektionen im weiblichen Genitalbereich	Herstellung einer Lösung: 20 Tropfen Teebaumöl in 100 ml Aqua dest. Diese Lösung vor Gebrauch gut schütteln und einen Tampon darin tränken. Vaginal einführen, alle 12 Stunden erneuern. (Vorsicht: Keine konzentrierten Lösungen von Teebaumöl verwenden, da sonst die Gefahr einer Sensibilisierung besteht).
Fusspilz	Reines Teebaumöl mehrmals täglich auf die betroffene Stelle auftragen (Vorsicht: Sensibilisierungsgefahr). Fussbad: 5–10 Tropfen Teebaumöl in eine Schüssel mit warmem Wasser geben, Füße 1x täglich darin baden. Herstellung einer alkoholischen Lösung: 20 Tropfen Teebaumöl mit 100 ml Alkohol 50% mischen. Betroffene Stellen 2 x täglich damit betupfen.

Die hier angegebenen Dosierungsvorschläge sind empirisch entwickelt. Systematische Untersuchungen zur Dosisfindung liegen zur Zeit nicht vor.

zent Clotrimazol (bei 53 Patienten; Durchschnittsalter: 59 Jahre) bei topischer Anwendung über 6 Monate vergleichend untersucht. 80 Prozent der Patienten waren mit *Trichophyton rubrum*, 16 Prozent mit *T. mentagrophytes* und 4 Prozent mit anderen Pilzen infiziert. Die Patienten mussten zweimal täglich entweder 1-prozentiges Clotrimazol oder 100-prozentiges Teebaumöl auf die befallenen Zehennägel auftragen. Nach Therapieende waren 11 Prozent der Patienten unter Clotrimazol und 18 Prozent unter Teebaumöl pilzfrei. Eine symptomatische Teil- beziehungsweise Vollremission wiesen 61 Prozent beziehungsweise 60 Prozent auf. Drei Monate nach Therapieende berichteten jeweils die Hälfte der Patienten über eine anhaltende Besserung. Zwischen beiden Therapiemethoden war kein signifikanter Unterschied feststellbar. Bei der Anwendung von Teebaumöl und Clotrimazol traten bei 7 Prozent der Probanden (3 von 53 bei Clotrimazol; 5 von 64 bei Teebaumöl) Nebenwirkungen auf, die sich hauptsächlich in Form von Erythemen, Hautirritationen und Ödemen äusserten (36).

Einsatz bei Verbrennungen: Zu den tradierten Anwendungen von Teebaumöl gehören auch Verbrennungen. Faoagli und Mitarbeiter (38) vertreten jedoch die Ansicht, dass aufgrund der in vitro beobachteten Zytotoxizität gegenüber menschlichen Fibroblasten und Epithelzellen eine Behandlung von Brandwunden mit Teebaumöl nicht empfohlen werden kann.

Einsatz bei Aids-Patienten mit oropharyngealer Candidiasis: Oropharyngeale Candidiasis (OPC) ist die häufigste opportunistische Candida-Infektion bei Aids-Patienten. Schätzungsweise 80 bis 90 Prozent der Aids-Patienten entwickeln im Verlaufe ihrer Krankheitsentwicklung eine OPC, wobei *Candida albicans* der wichtigste Erreger ist. In einer offenen klinischen Studie wurden dreizehn Aids-Patienten (Alter zwischen 28 und 48 Jahren) mit OPC und Fluconazol-resistenten Candida-Keimen mit 15 ml einer Teebaumöl-Lösung (keine Angaben zur Konzentration) behandelt. Nach vierwöchiger Therapie waren 2 Patienten klinisch geheilt, bei 6 Patienten war eine deutliche Besserung feststellbar, 4 Patienten

waren unverändert, und nur bei 1 Patient hatte sich eine ösophageale Candidiasis entwickelt (39). Mundspülung mit einer verdünnten Teebaumöl-Lösung scheint aufgrund der vorliegenden Daten für Aids-Patienten mit oropharyngealer Candidiasis, bei denen Fluconazol-resistente Keime vorherrschen, eine mögliche Behandlung zu sein.

Anwendung in der Krankenpflege

Australisches Teebaumöl wird in der Krankenpflege wegen seiner antimikrobiellen und desinfizierenden Eigenschaften vom Pflegepersonal weit verbreitet angewendet. Als verdünnte Lösung oder Lotion wird es in der Mund- und Zahnpflege sowie bei Herpes labialis und verschiedenen Pilzkrankungen der Haut und Zehennägel gebraucht. Leider sind die Anwendungen bislang nur wenig dokumentiert (vgl. hierzu *Tabelle 4*) (40).

Anwendung in Hautpflege und Kosmetik

Der grösste Teil des Teebaumöls wird in kosmetischen Produkten ohne therapeutischen Anspruch verwendet, wie zum

Beispiel in Shampoos und Conditioner, Anti-Schuppen-Shampoos, Hand- und Körpercremes, Cremes und Lotionen, Gesichtsmasken, After-Sun-Lotionen, Deodorants, Seifen, Badezusätzen, Zahnpasten, Mundwässern. Es wird zudem auch als Konservierungsmittel für kosmetische Präparate eingesetzt. Auch in der Tierpflege (zum Beispiel Hunde, Katzen, Pferde) wird die topische Anwendung von Teebaumöl beziehungsweise Teebaumöl-haltigen Produkten empfohlen (3, 41, 42, 43). Bei Katzen kann die topische Anwendung ätherischer Öle allerdings zu toxischen Erscheinungen führen, denn Katzen sind nicht in der Lage, ätherische Öle zu glucuronidieren, wie dies für eine effiziente Ausscheidung über die Nieren erforderlich wäre (41). So kann sich durch die Fellpflege aufgenommenes Teebaumöl bei wiederholter topischer Anwendung akkumulieren und toxische Konzentrationen erreichen.

Unerwünschte Wirkungen und Vergiftungen

Akute Toxizität beim Menschen

Das Datenmaterial zur Humantoxikologie ist zurzeit nicht umfangreich. In der Literatur sind nur vereinzelt aussagekräftige Kasuistiken zu finden.

In einer Kasuistik wird von zwei Kindern berichtet, die auf die akzidentelle Aufnahme von zirka 25 ml Teebaumöl mit leichtem Durchfall und allgemeiner Übelkeit reagierten. Die Symptome klangen binnen 48 Stunden vollständig ab (45). Bei einem zweijährigen Kind waren die Verwirrheitszustände nach Einnahme von weniger als 10 ml Teebaumöl innerhalb von fünf Stunden klinischer Beobachtung vollständig verschwunden (44). Bei einem 23 Monate alten Jungen, der weniger als 10 ml Teebaumöl getrunken hatte, traten Verwirrheitszustände und Koordinationsstörungen auf. Nach Einlieferung in ein Krankenhaus klangen die Symptome innerhalb von fünf Stunden ab (44).

Klinisch relevante Vergiftungen durch Teebaumöl sind in Anbetracht der üblichen Anwendungen und der bisherigen Erfahrungen bei traditionellen Anwendungen wohl nicht zu erwarten.

Hautirritationen und allergische Reaktionen beim Menschen

Nach kutaner beziehungsweise vaginaler Applikation von meist unverdünntem Teebaumöl wurden in Einzelfällen lokale

Irritationen sowie allergische Kontaktdermatitiden als Nebenwirkungen beschrieben (47–53).

Zur hautirritierenden und allergisierenden Potenz von Teebaumöl liegen erst wenige Arbeiten vor, die zum Teil zu widersprüchlichen Ergebnissen kommen. Einige Autoren machen für die beobachteten Wirkungen vor allem das 1,8-Cineol verantwortlich (47). Dagegen konnten Knight et al. (50), Southwell et al. (49), Hausen et al. (11) und Riedl (53) zeigen, dass 1,8-Cineol für diese Wirkungen nicht in Betracht kommt. Vergleichbare Ergebnisse lieferte ein von Reichling et al. (54) modifizierter HET-CAM-Test zur Abschätzung der potenziell schleimhautreizenden Wirkung ätherischer Öle, bei dem 1,8-Cineol die höchste Reizschwellenkonzentration der untersuchten Mono- und Sesquiterpene aufwies. Knight et al. (50) untersuchten sieben Patienten, die ein allergisches Kontaktekzem bei Anwendung von unverdünntem Teebaumöl entwickelt hatten. Alle sieben Patienten reagierten anschliessend auf 1-prozentiges Teebaumöl positiv. Nach ihren Untersuchungen zählen δ -Limonen, Aromadendren und α -Terpinen zu den wichtigsten allergisierenden Inhaltsstoffen des Teebaumöls. In den Arbeiten von Southwell et al. (49) erwiesen sich weniger die Monoterpene als vielmehr die Sesquiterpen-Kohlenwasserstofffraktion als allergisierende Komponente.

Interessanterweise berichtete Riedl (53) über eine starke hautirritierende Wirkung von γ -Cymen, die zur Bildung von Erythemen und Ödemen geführt hatte, wobei bislang keine weiteren derartigen Beobachtungen publiziert sind. In eigenen Arbeiten konnten wir zeigen, dass Teebaumöl unter Einwirkung von Luft und Licht oxidiert. Dabei nimmt der Gehalt an α -Terpinen, γ -Terpinen und Terpineol durch oxidativen Abbau dramatisch ab. Gleichzeitig steigt der Anteil von γ -Cymen im ätherischen Öl von zirka 3 Prozent auf über 10 Prozent (bis 30%) an. Ausserdem bilden sich weitere Oxidationsprodukte, wie zum Beispiel 1-, 2-, 4-Trihydroxymenanthan und Ascaridol (10, 11). Nachdem Hausen den Verdacht äusserte, dass nicht so sehr die reinen Terpene, sondern vielmehr deren Oxidationsprodukte die eigentlichen Sensibilisatoren des Teebaumöls darstellen könnten, haben wir verschiedene Bestandteile des Teebaumöls auf ihre allergisierende

Wirkung an 15 Teebaumöl-sensibilisierten Patienten überprüft. Hierbei erwiesen sich α -Terpinen, Terpinolen, Ascaridol und 1,2,4-Trihydroxymenanthan als potente Allergene. Dagegen zeigte γ -Cymen keine allergisierende Wirkung (11).

Toxikologie

Hautirritationstest am Menschen: Bei 28 freiwilligen Testpersonen wurde das Teebaumöl in einer 1-prozentigen, 2,5-prozentigen, 5-prozentigen und 10-prozentigen Creme über drei Wochen auf die Haut aufgebracht. Nur bei 10-prozentiger Teebaumöl-Creme konnte eine leichte Hautirritation beobachtet werden. 5 von 28 Testpersonen zeigten ein leichtes Erythem (53).

Dosierung

Da derzeit Dosisfindungsstudien fehlen, besitzen Herstellerangaben beziehungsweise empirisch ermittelte Dosisempfehlungen eine gewisse Willkürlichkeit. Für die meisten Anwendungen scheinen verdünnte Zubereitungen hinreichend und angemessen zu sein, zum Beispiel 5 bis 10 Prozent Teebaumöl, möglicherweise auch noch niedrigere Konzentrationen (siehe *antimikrobielle Wirkungen*). Rezepturen mit 5-prozentigem Teebaumöl-Anteil haben den Australian Therapeutic Goods Act für Desinfizienzien und Antiseptika sowie den British Pharmacopoeia Preservative Efficacy Test bestanden.

Anschrift der Verfasser:

Prof. Dr. Jürgen Reichling

(Korrespondenzadresse)

Institut für Pharmazie und Molekulare

Biotechnologie

Universität Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 364 / 4. OG

D-69120 Heidelberg

E-Mail:

Juergen.Reichling@urz.uni-heidelberg.de

Dipl. biol. Felix Iten

Prof. Reinhard Saller

Universitätsspital Zürich

Departement für Innere Medizin

Abteilung für Naturheilkunde

Rämistrasse 100

8091 Zürich

Literatur:

1. Reichling, J.; Harkenthal, M.; Landvatter, U.; Geiss, H.K.; Schnitzler, P.; Hoppe-Tichy, T.; Saller, R.: Australisches Teebaumöl (Melaleuca aetheroleum) – Pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Toxizität. *Prisma* 8; 4 (2001) 228–238.
2. Standards Association of Australia, Essential oils - oil of Melaleuca, terpinen-4-ol type, 2782, Standards Australia, Sydney (1985).
3. Galle-Hoffmann, U.; König, W.A.: Teebaumöl. *Deutsche Apotheker Zeitung* 139 (1999) 294–302.
4. Saller, R.; Reichling, J.: Teebaumöl, ein natürliches Universalheilmittel? *Deutsche Apotheker Zeitung* 135 (1995) 40–48.
5. Saller, R.; Berger, T.; Reichling, J.; Harkenthal, M.: Pharmaceutical and medicinal aspects of Australian tea tree oil. *Phytomedicine* 5 (1998) 489–495.
6. Harnischfeger, G.; Reichling, J.: Melaleuca L. In: Blaschek, W., Hänsel, R., Keller, K., Reichling, J., Rimpler, H., Schneider, G. (Hrsg.) *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Drogen*, 5. Aufl., 3. Folgebd. Springer Verlag, Heidelberg, Berlin (1998), S. 181–194.
7. Sword, G.; Hunter, G.L.: Composition of Australian tea tree oil (Melaleuca alternifolia). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 26 (1978) 734–737.
8. Williams, L.R.; Home, V.N.; Zang, X.: The composition and bactericidal activity of oil of Melaleuca alternifolia (tea tree oil). *International Journal of Aromatherapy* 3 (1988) 15–17.
9. Brophy, J.J.; Davies, N.W.; Southwell, I.A.; Stiff, I.A.; Williams, L.R.: Gas chromatographic quality control of oil of Melaleuca terpinen-4-ol type (Australian tea tree). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 37 (1989) 1330–1335.
10. Harkenthal, M.; Reichling, J.; Geiss, H.K.; Saller, R.: Australisches Teebaumöl – Oxidationsprodukte als mögliche Ursache von Kontaktdermatitiden. *Pharmazeutische Zeitung* 143 (1998) 4092–4096.
11. Hausen, B.M.; Reichling, J.; Harkenthal, M.: Degradation products of monoterpenes are the sensitizing agents in tea tree oil. *American Journal of Contact Dermatitis* 10 (1999) 1–10.
12. Schild, W.; Adam, K.P.; Becker, H.: Aromatherapie à la Verbrauchermarkt. *Deutsche Apotheker Zeitung* 137 (1997) 4690–4693.
13. Leach, D.N.; Wyllie, S.G.; Hall, J.G.; Kyratzis, I.: Enantiomeric composition of the principal components of the oil of Melaleuca alternifolia. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 41 (1993) 1627–1632.
14. Hammer, K.A.; Carson, C.F.; Riley, T.V.: In vitro susceptibilities of Lactobacilli and organisms associated with bacterial vaginitis to Melaleuca alternifolia (tea tree) oil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43 (1999) 196.
15. Walsh, L.J.; Longstaff, J.: The antimicrobial effects of an essential oil on selected oral pathogens. *Periodontology* 8 (1987) 11–15.
16. Carson, C.F.; Riley, T.V.: Susceptibility of Propionibacterium acnes to the essential oil of Melaleuca alternifolia. *Letters of Applied Microbiology* 19 (1994) 24–25.
17. Carson, C.F.; Cookson, B.D.; Farrelly, B.D.; Riley, T.V.: Susceptibility of methicillin-resistant Staphylococcus aureus to the essential oil of Melaleuca alternifolia. *British Society of Antimicrobial Chemotherapy* 35 (1995) 421–424.
18. Raman, A.; Weir, U.; Bloomfield, S.F.: Antimicrobial effects to tea tree oil and its major components on Staphylococcus aureus, S. epidermidis and Propionibacterium acnes. *Letters of Applied Microbiology* 21 (1995) 242–245.
19. Harkenthal, M.; Reichling, J.; Geiss, H.K.; Saller, R.: Comparative study on the in vitro antibacterial activity of Australian tea tree oil, cajuput oil, niaouli oil, manuka oil, kanuka oil, and eucalyptus oil. *Die Pharmazie* 54 (1999) 1–5.
20. Carson, C.F.; Riley, T.V.: Antimicrobial activity of the major components of the essential oil of Melaleuca alternifolia. *Journal of Applied Bacteriology* 78 (1995) 264–269.
21. Harkenthal, M.; Layh-Schmitt, G.; Reichling, J.: Effect of Australian tea tree oil on the viability of the wall-less bacterium Mycoplasma pneumoniae. *Die Pharmazie* 55 (2000) 380–384.
22. Müller-Bohn, T.: Hautkrankheiten und Arzneimittel. *Deutsche Apotheker Zeitung*. 139 (1999) 1751–1754.
23. Wolf, E.: Mit den Füßen geht und steht alles. *Pharmazeutische Zeitung*. 144 (1999) 1357–1361.
24. Reichling, J.; Harkenthal, M.; Geiss, H.K.; Saller, R.: Australisches Teebaumöl. *Österreichische Apotheker Zeitung* 51 (1997) 652–660.
25. Nenoff, P.; Hausteiner, U.-F.; Brandt, W.: Antifungal activity of the essential oil of Melaleuca alternifolia (tea tree oil) against pathogenic fungi in vitro. *Skin Pharmacology* 9 (1996) 388–394.
26. Hammer, K.A.; Carson, C.F.; Riley, T.V.: In-vitro activity of essential oils, in particular Melaleuca alternifolia (tea tree) oil and tea tree oil products, against Candida spp. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 42 (1998) 591–595.
27. Concha, J.M.; Moore, L.S.; Holloway, W.J.: Antifungal activity of Melaleuca alternifolia (tea-tree) oil against various pathogenic organisms. *Journal of American Podiatric Medicinal Association* 88 (1998) 489–492.
28. Bishop, C.D.: Antiviral activity of the essential oil of Melaleuca alternifolia (MAIDEN & BETCHE) CHEEL (tea tree) against tobacco mosaic virus. *Journal of Essential Oil Research* 7 (1995) 641–644.
29. Schnitzler, P.; Schön, K.; Reichling, J.: Antiviral activity of Australian tea tree oil and eucalyptus oil against herpes simplex virus in cell culture. *Pharmazie* 56 (2001) 343–347.
30. Hart, P.H.; Brand, C.; Carson, C.F.; Riley, T.V.; Prager, R.H.; Finlay-Jones, J.J.: Terpinen-4-ol, the main component of the essential oil of Melaleuca alternifolia (tea tree oil), suppresses inflammatory mediator production by activated human monocytes. *Inflammation Research* 49 (2000) 619–626.
31. Cox S.D.; Mann C.M.; Markham J.L.; Bell H.C.; Gustafson J.E.; Warrington J.R. Wyllie S.G.: The mode of antimicrobial action of the essential oil of Melaleuca alternifolia (tea tree oil). *Journal of Applied Microbiology* 88 (2000) 170–175.
32. Reichling, J.; Harkenthal, M.; Saller, M.: Australisches Teebaumöl (Melaleuca aetheroleum), Pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Toxizität. *Schweizer Zeitschrift für Ganzheitsmedizin* 13 (2001) 30–39.
33. Ernst, E.; Huntley, A.: Tea tree oil: A systematic review of randomized clinical trials. *Forschende Komplementärmedizin* 7 (2000) 17–20.
34. Bassett, I.B.; Pannowitz, D.L.; Barnetson, R.S.: A comparative study of tea tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. *Medicinal Journal of Australia* 153 (1990) 455–458.
35. Tong, M.M.; Altman, P.M.; Barnetson, R.S.: Tea tree oil in the treatment of Pime pedis. *Australian Journal of Dermatology* 33 (1992) 145–149.
36. Buck, D.S.; Nidorf, D.M.; Addino, J.C.: Comparison of two topical preparations for the treatment of onychomycosis: Melaleuca alternifolia (tea tree oil) and Clotrimazol. *Journal of Family Practice* 38 (1994) 601–605.
37. Syed, T.A.; Qureshi, Z.A.; Ali, S.M.; Ahmad, S.; Ahmad, S.A.: Treatment of toe-nail onychomycosis with 2 % butenafine and 5 % Melaleuca alternifolia (tea tree) oil and clotrimazol. *Journal of Family Practice* 4 (1994) 284–287.
38. Faoagali, J.; Georg, N.; Ledischke, J.F.: Does tea tree oil have a place in the topical treatment of burns? *Burns* 23 (1997) 349–351.
39. Jandourek, A.; Vaishampayan, J.K.; Vazquez, J.A.: Efficacy of melaleuca oral solution for the treatment of fluconazole refractory oral candidiasis in AIDS patients. *AIDS* 12 (1998) 1033–1037.
40. Henze, A.; Zimmer, M.: Teebaumöl-Anwendungsmöglichkeiten in der Krankenpflege. *News* 5 (Hrsg. Dr. T. Hoppe-Tichy), Apotheke der Uniklinik Heidelberg (1999).
41. Reichling, J.; Saller, R.: Pflanzliche Arzneimittel in der Veterinärphytotherapie. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 143; 8 (2002) 395–403.
42. Weseler, A.; Geiss, H.K.; Saller, R.; Reichling, J.: Antifungal effect of Australian tea tree oil on Malassezia pachydermatis isolated from canines suffering from cutaneous skin disease. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 144; 5 (2002) 215–221.
43. Fitzi, J.; Fürst-Jucker, J.; Wegener, T.; Saller, R.; Reichling, J.: Phytotherapy of chronic dermatitis and pruritus of dogs with a topical preparation containing tea tree oil (Bogaskin®). *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 144; 5 (2002) 223–231.
44. Olsen, C.B.: Die Teebaumöl-Hausapotheke, 4. Aufl. Wimpferd Verlagsgesellschaft, Aitrang (1995)
45. Barnes, R.G.: The clinical significance of tea tree oil and other essential oils. *Modern Phytotherapy* 1 (1989) 22–35.
46. Jacobs, M.R.; Hornfeldt, M.S.: Melaleuca oil poisoning. *Clinical Toxicology* 32 (1994) 461–464.
47. Apted, J.H.: Contact dermatitis associated with the use of tea tree oil. *Australian Journal of Dermatology* 32 (1991) 177.
48. DeGroot, A.C.; Weyland, J.M.: Systemic contact dermatitis from tea tree oil. *Contact Dermatitis* 27 (1992) 279–280.
49. Southwell, I.A.; Freeman, S.; Rubel, D.: Skin irritancy of tea tree oil. *Journal of Essential Oil Research* 6 (1996) 1–9.
50. Knight, T.E.; Hausen, B.M.: Melaleuca oil (tea tree oil) dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* (1994) 423–427.
51. *Arzneimitteltelegramm* 2, 1997, S. 23.
52. Wolner-Hanssen, P.; Sjöberg, I.: Warning against a fashionable cure for vulvovaginitis. Tea tree oil may substitute Candida itching with allergy itching. *Lakar-tidningen* 95 (1998) 3309–3310.
53. Riedl, R.W.: Safety profile of tea tree oil. Tea tree oil into the 21st Century, the proof and the promise. *Conference Proceedings of the National Conference, Sydney, Oct. 1996*, p. 38–45.
54. Reichling, J.; Harkenthal, M.; Landvatter, U.; Saller, R.; Erdinger, L.: Ätherische Öle im HET-CAM-Test. *Deutsche Apotheker Zeitung* 140; 41 (2000) 42–48.