



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Untersuchung der Wirkung von ätherischem Oreganoöl auf die Keimanzahl im Harn nach dermalen Applikation“

verfasst von / submitted by

Sanja Pavlovic

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistrater Pharmazie (Mag. pharm.)

Wien, 2017 / Vienna, 2017

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

ao. Univ. Prof. Mag. pharm. Dr. Walter Jäger

Danksagung:

Eine Diplomarbeit steht am Ende einer Lebensphase mit unterschiedlichsten Eindrücken, die wegweisend sind für den weiteren Verlauf des Berufslebens. Ich habe diese vergangenen Monate während der Erstellung dieser Arbeit als sehr bereichernd erlebt, und bin meinen beiden Professoren an dieser Stelle zu tiefem Dank verpflichtet. Herr ao. Univ. Prof. Mag. pharm. Dr. Walter Jäger brachte diese Diplomarbeit überhaupt erst auf den Weg, während Frau Ass.-Prof. Mag. Dr. Iris Stappen mich mit unerschöpflichen Tipps zu jeder Zeit betreute und mir neue Denkanstöße gab. Ein herzliches Dankeschön geht auch an das Team der Praxisgemeinschaft Neuerlaa, v.a. an Herrn Dr. Karl Dorfinger, Facharzt für Urologie und Andrologie, und an Frau Dr. Gerda Dorfinger, Fachärztin für medizinische und chemische Labordiagnostik und Fachärztin für Zytologie, für die kompetente, bestmögliche Betreuung und Unterstützung in allen alltäglichen praktischen Angelegenheiten. An dieser Stelle sei auch den Patientinnen und Patienten, die an den Untersuchungen teilnahmen, gedankt.

Vielen Dank an die Firma *WADI, Etherische Öle von Prof. Webner*, die das ätherische Oreganoöl und das Jojobaöl zur Verfügung gestellt hat, sowie an Dr. Jürgen Wanner, Kurt Kitzing GmbH, Wallerstein, Deutschland, für die GC-MS Analytik.

Darüber hinaus gebührt mein Dank jedem, der durch Korrekturen, Verbesserungsvorschläge und hilfreiche Diskussionen zur Qualität dieser Arbeit beigetragen hat.

Gleiches gilt für meine Eltern, meinen Bruder sowie meine Freundinnen und Freunde, die mir in dieser Zeit eine unersetzbare Stütze waren.

Кажу да у животу постоје ствари које чекамо кратко, оне које чекамо мало дуже и оне које чекамо предуго. И када их најзад дочекамо и почнемо уживати у њима схватимо да смо их чекали само да бисмо се опростили од њих, на кратко, на мало дуже, а можда и заувек. Ово је мој дипломски рад, мој последњи испит на факултету, и, као и увек, повод за радост, али и за ноту сете. Овим се затвара један животни круг, али истовремено отвара други. Често се сетим Андрића, јединог нашег нобеловца, који у једном свом делу поставља питање да ли је могуће изаћи из затвора у које нас ставља живот или смо сви ми заточеници проклетих авлија и путници чије судбине тумарају бесконачним круговима. Универзалност и симболичност кругова, били они Архимедови, Кубертенови, Андрићеви или било чији, вратиће нас на почетак, тамо где смо награђени за наше грешке, а кажњени за врлине, где неке задатке у животу лако решимо, а за неке никада не пронађемо решење. Завршићу посветом Иве Андрића, коју је написао свом пријатељу у првом издању „На Дрини ћуприје“: 1.) Све су Дрине на свету криве; 2.) Никада се оне неће моћи исправити; 3.) Али ми не смемо престати да их исправљамо“.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeiner Teil	1
1.1	Antimikrobielle Wirkung von ätherischen Ölen	1
1.2	Oregano	2
1.3	Die Chemie des Oregano und seine flüchtigen Inhaltsstoffe.....	6
1.3.1	Leichtflüchtige Öle	6
1.3.2	Glykosidisch verknüpfte flüchtige Verbindungen	7
1.3.3	Phenolen, Phenolsäuren, Hydroxyzimtsäuren und Chinonen.....	8
1.4	Pharmakologie	9
1.4.1	Die pharmakologische Aktivität der Origanum-Gattung	9
1.4.2	Antibakterielle Aktivität.....	11
1.5	Harnwegsinfektionen.....	14
1.5.1	Allgemeines über Harnwegsinfektionen.....	14
1.5.2	Einteilung.....	14
1.5.3	Epidemiologie	15
1.5.4	Erregungsspektrum	15
1.5.5	E. coli.....	18
1.5.6	VergrünendeStreptococcen	19
1.5.7	Staphylococcus epidermidis	20
1.5.8	Pathogenese.....	20
2	Experimenteller Teil	22
2.2	Kurzinformation zur Studie	25
2.3	Datenerhebung und -auswertung.....	28
2.4	Verwendetes ätherisches Oreganoöl	29
2.5	Untersuchung in der Ordination	32
2.6	Urinbakteriologie	32

3	Ergebnisse und Diskussion	38
3.1	Gesamtkollektiv	38
3.2	Harnbefund	40
3.2.1	Keime und Leukozyten	40
3.2.2	Erythrozyten und Proteine	45
3.2.3	Symptome	46
3.2.4	Duftbewertung	50
4	Zusammenfassung	52
5	Abstract	53
6	Verzeichnisse	54
6.1	Literaturverzeichnis	54
6.2	Abbildungsverzeichnis	58
6.3	Tabellenverzeichnis	59
7	Anhang	60
7.1	Probandeninformation und Einwilligungserklärung	60
7.2	Fragebogen	63
7.3	Symptomenfragebogen Harnwegsinfekt	64
7.4	Trink- und Miktionstagebuch	65
7.5	Fragebogen zur Duftbewertung	66
7.6	Gebrauchsinformationen	67

1 Allgemeiner Teil

1.1 Antimikrobielle Wirkung von ätherischen Ölen

Ätherische Öle stellen komplexe Stoffgemische dar. Ihre Bestandteile sind flüssige, flüchtige und lipophile Stoffwechselprodukte, die von Pflanzen durch Photo- und Biosynthese gebildet werden. Sie bestehen aus 20 bis zu mehreren hundert Einzelsubstanzen. So sind vom ätherischen Rosenöl über 350 Inhaltsstoffe bekannt. Als Hauptinhaltsstoffe werden Substanzen bezeichnet, die in einer Konzentration zwischen 20-90% vorkommen. Chemisch gesehen gehören die Hauptbestandteile von ätherischen Ölen zur Naturstoffgruppe der Isoprenoide (1, 2).

Alle Isoprenoide sind aus Isopren-Einheiten $[H_2C=C(CH_3)-CH=CH_2]$ aufgebaut. Die unterschiedliche Anzahl der Isopren-Moleküle, aber auch die unterschiedlichen Verknüpfungsmöglichkeiten, sind für die Komplexität von ätherischen Ölen verantwortlich. Bei einer so großen Anzahl an chemischen Strukturen, wie sie in den ätherischen Ölen vorkommen, ist ein breites Spektrum an analgetischen, antimikrobiellen, antiseptischen, karminativen, krampflösenden, spasmolytischen, hyperämisierenden und stimulierenden therapeutischen Eigenschaften zu erwarten (1, 3).

Bei einem Vergleich der Wirkung von ätherischen Ölen und ihren isolierten Komponenten ist zu beobachten, dass ätherische Öle meistens wirksamer sind. Der gleiche Fall tritt beim Vergleich von einzelnen ätherischen Ölen und ihren Mischungen ein, wo man aufgrund des Synergismus sehen kann, dass die Mischungen wirksamer sein können (2). Manchmal ist eine auch antagonistische Wirkung von ätherischen Ölen wegen Interaktionen von Einzelsubstanzen mit anderen Verbindungen möglich (4).

Eine Vielzahl an ätherischen Ölen kann, in bestimmter Konzentration angewendet, für die Mikroorganismen aber auch schädlich sein. Allgemein sind die antimikrobielle, viruzide und antimykotische Wirkung bekannt. Daher müssen Zubereitungen- wie z.B. Salben, Cremen, Gels, Linimenten usw. – keine chemischen Konservierungsmittel enthalten, wenn sie antimikrobiell, viruzid

und/oder antimykotisch wirksame ätherische Öle (z.B. Nelkenöl, Rosmarinöl, Senföl) als Arzneistoff enthalten (1).

In einer Studie wurden die chemische Zusammensetzung und die antibakterielle Wirkung von ätherischen Ölen aus 10 häufig verwendeten Kräutern bestimmt: *Citrus aurantium*, *C. limon*, *Lavandula angustifolia*, *Matricaria chamomilla*, *Mentha piperita*, *M. spicata*, *Ocimum basilicum*, *Origanum vulgare* (Abbildung 1), *Thymus vulgaris* und *Salvia officinalis*. Die Hauptkomponenten dieser Öle - Campher, Carvacrol, 1,8-Cineol, Linalool, Linalylacetat, Limonen, Menthol, α -Pinen, β -Pinen und Thymol - wurden auf die humanpathogenen Bakterien *Bacillus subtilis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* O157:H7, *Micrococcus flavus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis*, *S. epidermidis*, *S. typhi murium* und *Staphylococcus aureus* untersucht. Die stärkste und breiteste Aktivität zeigte hierbei das *O. vulgare* Öl. Seine Hauptkomponente Carvacrol hatte die höchste antibakterielle Aktivität unter den untersuchten Komponenten (5).



Abbildung 1: Origanum vulgare (Echter Dost) (6)

1.2 Oregano

Oregano ist der Begriff für ein allgemeines Aroma und einen Geschmack, der hauptsächlich aus mehr als 60 Pflanzenarten gewonnen und auf der ganzen Welt als Gewürz verwendet wird. Die meisten von ihnen gehören zu den Familien *Lamiaceae* und *Verbenaceae*, wobei man zwischen dem europäischen (*Origanum*

sp.) und dem mexikanischen (*Lippia* sp.) Oregano unterscheidet. Der mexikanische Oregano hat ein etwas schärferes Aroma als der europäische. Am weitesten verbreitet ist die Gattung *Origanum* aus der Familie *Lamiaceae* (8).



Abbildung 2: *Origanum vulgare* (Echter Dost) (7)

Origanum sp. ist charakterisiert durch eine hohe (und noch wenig untersuchte) morphologische und chemische Vielfalt. Die *Origanum*-Arten sind mehrjährige Kräuter, die in den trockenen, felsigen Kalkböden der Gebirgsregionen Südeuropas und Süd-Westasiens, sowie der Mittelmeerländer einheimisch sind. Der europäische Oregano wird hauptsächlich in Griechenland, Italien, Spanien und der Türkei produziert. 60% aller *Origanum*-Arten wachsen in der Türkei, was drauf verweist, dass im weltweiten Handel mit Oregano die Türkei eine dominierende Position (über 2/3 der Gesamtproduktion) einnimmt, gefolgt von Mexiko, Griechenland und anderen Mittelmeerländern. Oregano wird auch in verschiedenen anderen Ländern, wie in Ungarn, Deutschland, Israel, Slowenien oder den Balkanländern, angebaut (8).

Die mehrjährigen, aufgerichteten Pflanzen erreichen eine Höhe von 0,8 bis 1 m. Sie besitzen eiförmige, dunkelgrüne Blätter und weiße oder violette Blüten. Die Wurzelstruktur von Oregano bindet den Boden und hält ihn davon ab, auf steilen Hängen zu wachsen. Die *Lippia*-Arten sind kleinere Sträucher mit größeren Blättern als die *Origanum*-Spezies und kommen hauptsächlich aus Mexiko. Aufgrund der Komplexität in ihrer Taxonomie variieren die *Origanum*-Arten entweder hinsichtlich des Gehalts an ätherischem Öl in den oberirdischen Pflanzenteilen oder in der Zusammensetzung des ätherischen Öls. Oregano-Arten, deren ätherischer Ölgehalt höher als 2% ist, bezeichnet man als „reiche“ Arten (am häufigsten kommerziell verwendete Oregano-Pflanzen). Sie sind vor allem durch das dominierende Vorkommen von Carvacrol und/oder Thymol (zusammen mit erheblichen Mengen an γ -Terpinen und p-Cymol) oder durch Linalool, Terpinen-4-ol und Sabinenhydrat als Hauptkomponenten gekennzeichnet. Es gibt eine Reihe von Publikationen, die sich auf die Chemie von *Origanum* beziehen. Der enorme chemische Polymorphismus von *Oregano* sp. ermöglicht eine breite Auswahl an spezifischen Monoterpenen, z.B. als Feinchemikalien, als neue Geruchs- und Geschmacksprofile, usw. (8).

Es ist bekannt, dass der griechische Oregano die beste ätherische Ölqualität aufweist. Seine Hauptbestandteile sind Carvacrol (die für die Charakterisierung vom Oregano-Typ verantwortliche Verbindung) und/oder Thymol, begleitet von p-Cymol und γ -Terpinen. Mexikanisches Oreganoöl enthält etwa gleiche Mengen an Carvacrol und Thymol, kleinere Mengen an 1,8-Cineol und viele andere Verbindungen. Die grundlegende Zusammensetzung des Öls variiert mit der Pflanzenquelle und dem geographischen Wachstumsbereich (8).

Als Heilpflanze wurde der europäische Oregano gegen Koliken, Husten, Zahnschmerzen, unregelmäßige Menstruationszyklen, Kopfschmerzen und Nervosität verwendet. Oreganoöl ist ein starkes Desinfektionsmittel; Carvacrol und Thymol gelten als Antipilzmittel. Antibakterielle und/oder fungizide Eigenschaften werden detailliert überprüft, damit die Verwendung der Gattung als Lebensmittelzutat unbedenklich ist. Besonders das monoterpenische Phenol Carvacrol, welches der Hauptbestandteil des kommerziellen Oreganos ist, sollte hierbei hervorgehoben werden, da seine geringe Toxizität und die überraschend

hohen und vielfältigen biologischen Aktivitäten dieses einfache Molekül zu einem viel versprechen den Bestandteil neuartiger Medikamente, nicht nur für Menschen, sondern auch für Tiere, machen. Carvacrol-reiche Öle werden vor allem als antibakterielle und antimykotische Mittel verwendet. Die Verwendung von Carvacrol-reichen Ölen als Zutaten in Tierfutter und für die Konservierung von Lebensmitteln gegen Bakterien- oder Pilzverderbnis erlangt heutzutage immer mehr Bedeutung (8).

Obwohl die Monographiendokumentation von *O. vulgare* dem deutschen Bundesgesundheitsministerium vorgelegt wurde, beurteilte die Kommission E, die für die phytotherapeutische medizinische Domäne zuständig ist, *Origanum vulgare herba* (Erscheinungsdatum Bundesanzeiger: 6.7.1988., Heftnummer: 122., ATC-Code: P07AX.) aufgrund fehlender wissenschaftlicher Beweise für eine Reihe von Indikationsgebieten negativ. Trotzdem haben viele Studien die Nutzeffekte von Oregano auf die menschliche Gesundheit bestätigt. Diese geben umfangreiche Hinweise auf die bioaktiven/pharmakologischen Eigenschaften der *Origanum*-Gattung, wie die antioxidative und antimikrobielle Wirkung, sowie deren Verwendung zur Behandlung einer großen Liste an Krankheiten, wie:

- Atemwegserkrankungen wie Husten oder Bronchialkatarrh (expektorierende und spasmolytische Wirkung),
- bei gastrointestinalen Störungen (choleretische, verdauungsfördernde und spasmolytische Wirkung)
- als orales Antiseptikum bei Harnwegserkrankungen (als Diuretikum und Antiseptikum) und
- zur Linderung von Juckreiz, Heilkrusten, Insektenstichen, Virusinfektionen und sogar Krebs.

Schließlich wird die mögliche Verwendung von Abfallprodukten aus der Oregano-Verarbeitung, wie z. B. Zyklonpulver (Oregano-Lipide) in Shampoos und anderen kosmetischen Zubereitungen, ausgewertet. Mehrere *Origanum*-Arten werden als kulinarische Kräuter oder als Heilmittel im Gartenangebaut (8).

1.3 Die Chemie des Oregano und seine flüchtigen Inhaltsstoffe

1.3.1 Leichtflüchtige Öle

Origanum ist in der Welt der Kräuter und Gewürze weithin für seine flüchtigen Öle bekannt. Oregano ist der Handelsname jener Arten, die reich an phenolischen Monoterpenoiden – Carvacrol (Abbildung 3) und Thymol (Abbildung 4) – sind (9).

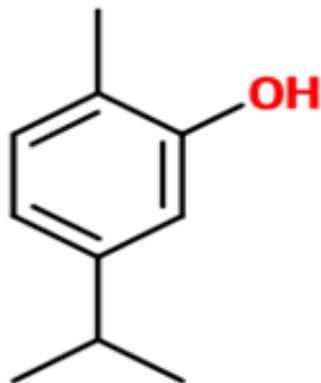


Abbildung 4: Carvacrol

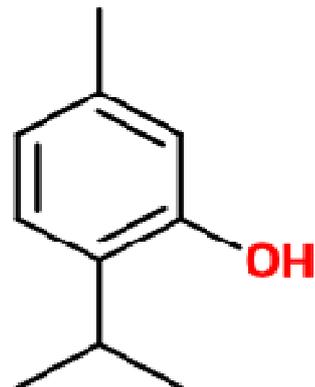


Abbildung 3: Thymol

Eine Anzahl an chemisch verwandten Verbindungen, wie zum Beispiel γ -Terpinen (Abbildung 5), p-Cymol (Abbildung 6), Thymol- und Carvacrolmethylether, sowie Thymol- und Carvacrolacetate, kommt im Oreganoöl vor; Verbindungen wie p-Cymol, Cymol-8-ol, p-Cymol-7-ol, Thymochinon und Thymohydrochinon sind ebenfalls vorhanden (9).

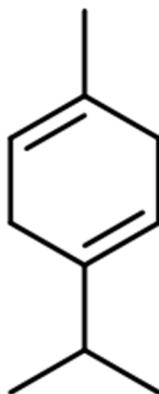


Abbildung 5: γ -Terpinen

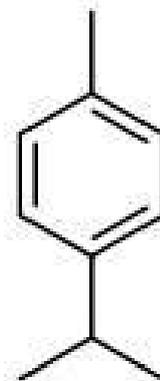


Abbildung 6: p-Cymol

Zwei weitere biochemische Gruppen, die in der Regel quantitativ seltener vorhanden sind, kommen in *Origanum* dennoch vor: acyclische Monoterpenoide wie Geraniol (Abbildung 7), Geranylacetat, Linalool (Abbildung 8), Linalylacetat und β -Myrcen sowie sogenannte „bananenartige“ Verbindungen wie Camphen, Kampfer, Borneol und Bornyl- und Isobornylacetat (9).

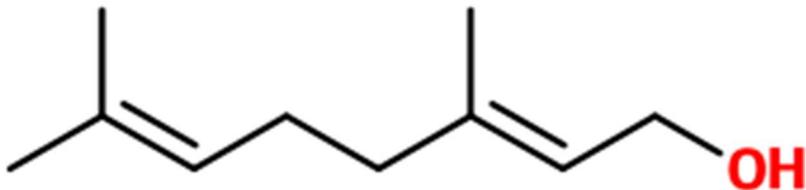


Abbildung 7: Geraniol

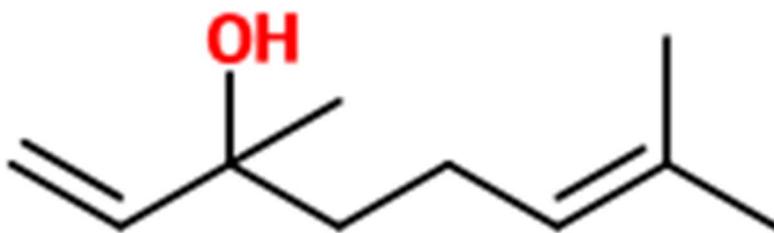


Abbildung 8: Linalool

1.3.2 Glykosidisch verknüpfte flüchtige Verbindungen

Einige flüchtige Verbindungen, die in Pflanzen in freier Form vorliegen, sind auch als glykosidisch verknüpfte Komponenten vorhanden. Flüchtige Verbindungen können von nichtflüchtigen Verwandten durch enzymatische oder chemische Reaktionen während der Pflanzenreife, der industriellen Vorbehandlung oder der Verarbeitung freigesetzt werden (9). Die Erhöhung der ätherischen Ölausbeute in einigen Kräutern während der Lagerung kann durch die enzymatische Hydrolyse von in diesen Pflanzen vorhandenen Glykosiden erklärt werden (10).

Die Zuckereinheit dieser Glycoside kann monosaccharidisch oder disaccharidisch sein. Es gibt keine quantitative Beziehung zwischen den

vorhandenen flüchtigen Bestandteilen in den ätherischen Ölen und denen, die aus der Glycosidfraktion freigesetzt werden, obwohl es mehrere Gemeinsamkeiten gibt. Das dominierende flüchtige Aglycon ist Thymochinon. In der Glyconfraktion kann D-(+)-Glucose als Hauptmonosaccharid identifiziert werden, wohingegen nach der Hydrolyse als Disaccharide, (+)-Lactose (D-(+)-Glucose und D-(+)-Galactose) gefunden werden (9).

1.3.3 Phenolen, Phenolsäuren, Hydroxyzimtsäuren und Chinonen

Phenolsäuren, wie die p-Hydroxybenzoesäure, die Protocatechusäure (oder 3,4-Dihydroxybenzoesäure), die Vanillinsäure, die Syringasäure und die Gallussäure, sowie Hydroxyzimtsäuren, wie die p-Cumarsäure, die Kaffesäure und deren methylierte Derivate sind in allen Angiospermen vorhanden (9).

In einer Studie wurde die Terpenoidzusammensetzung der ätherischen Öle von 17 verschiedenen Populationen von *O. vulgare* L., die aus wilden Populationen gesammelt wurden, untersucht. Die Analyse durch GC (RI) und GC-MS erlaubte die Identifizierung von 51 Komponenten, was 90.2 bis 99.9% des gesamten Öls ausmachte. Die beiden Klassen der Phenolverbindungen und die Monoterpenoide waren in allen ätherischen Ölen vorherrschend (44). Zimt-, Kaffee-, p-Hydroxybenzoesäure, Protocatechusäure, Vanillinsäure und Syringasäure wurden in *O. vulgare* identifiziert (9). 1989 wurden fünf antioxidative Phenolsäuren aus den Blättern von Oregano (*O. vulgare* L.) isoliert. Die Struktur einer neuen Verbindung wurde als 2-Caffeoyloxy-3-[2-(4-hydroxybenzyl)-4,5-dihydroxy]phenyl-propionsäure auf der Basis von spektroskopischen Nachweisen bestimmt. Insbesondere zeigten Phenylglucosid und die neue Verbindung eine antioxidative Aktivität, die mit der von Butylhydroxyanisol vergleichbar war (11).

Veresterte Formen von Hydroxyzimtsäuren wie Chlorogen und Rosmarinsäure sind auch in vielen Angiospermen üblich. Reschke (1983) hat festgestellt, dass *O. vulgare* einen höheren Gehalt an Rosmarinsäure hatte als Rosmarin und Salbei. Die Konzentration von Rosmarinsäure in *Origanum* ist sehr variabel, vermutlich aufgrund der genetischen Variabilität (9).

1.4 Pharmakologie

1.4.1 Die pharmakologische Aktivität der *Origanum*-Gattung

In der Vergangenheit wurden mehrere Klassifikationen innerhalb der Gattung *Origanum* (Familie *Lamiaceae*) erstellt. Diese Gattung umfasst eine unterschiedliche Anzahl an Abschnitten sowie eine breite Palette an Arten und Unterarten (oder botanischen Sorten) (12).

Die *Origanum*-Arten, die reich an ätherischen Ölen sind, werden seit Tausenden von Jahren als Gewürze und als Medikamente in der traditionellen Medizin verwendet (12).

Traditionell wurde *Origanum vulgare herba*:

- bei Atemwegserkrankungen wie Husten oder Bronchialkatarrh,
- bei gastrointestinalen Störungen,
- als orales Antiseptikum bei Harnwegserkrankungen und
- bei dermatologischen Erkrankungen (Linderung von Juckreiz, Heilkrusten, Insektenstichen) eingesetzt (12).

Als wichtigste therapeutische Option zur Behandlung von bakteriellen Infektionen gelten Antibiotika, bei denen jedoch der Nachteil der zunehmenden Bakterienresistenz besteht. Daher war es wichtig, antimikrobielle Substanzen pflanzlichen Ursprungs als Alternative zu erforschen. Eine Studie hat die *in vitro* antibakterielle Aktivität des ätherischen Öls von *O. vulgare* L. auf multiresistente Bakterien aus biologischen Materialien bestimmt. Es wurden 24 Stämme von Bakterien verwendet, die Krankenhausinfektionen auslösen. Sie wurden in sechs verschiedene Spezies aufgeteilt, die durch das ätherische Öl im vorläufigen "Screening" gehemmt wurden. Durch das Mikroverdünnungsverfahren wurde MIC (minimale Hemmkonzentration) bestimmt, beginnend mit den Lösungen der Endkonzentrationen. Das so gewonnene MIC variierte zwischen 78 und 83%. Durch die erhaltenen Daten konnte geschlossen werden, dass es keinen Unterschied in der minimalen bakteriziden Konzentration (0.5%) des genannten Öls für Gram-positive und für Gram-negative Mikroorganismen gibt. Die starke

antimikrobielle Wirkung des ätherischen Öls von *O. vulgare* ist auf das Vorhandensein von Carvacrol und Thymol als vermutlich aktive Substanzen zurückzuführen (13).

Die antimykotische Aktivität korreliert stark mit der Art des ätherischen Öls (die von Pflanzenart und Ursprung abhängig ist), deren Konzentration und auch mit dem pH-Wert des Testmediums *in vitro*. Die Autoren stimmen im Allgemeinen dahingehend überein, dass es eine Beziehung zwischen der chemischen Struktur der häufigsten ätherischen Ölkomponenten und ihrer antimykotischen und anti-aflatoxigenen Potenz gibt. Phenole sind vermutlich die stärksten antimikrobiellen Mittel, gefolgt von Alkoholen, Ketonen, Ethern und Kohlenwasserstoffen (12).

Die Bildung von stabilen freien Radikalen bei der Reaktion ätherischer Öle von zehn Pflanzenarten mit Ultraviolettstrahlung und dem Superoxidradikalanion O_2^- wurde durch Elektronen-Paramagnetische Resonanz(EPR)-Spektroskopie untersucht. In Bezug auf freie Radikale wurde gezeigt, dass nur die Öle in Oregano, Sommer-Bohnenkraut und Thymian die eng verwandten Phenole Carvacrol und Thymol enthalten. Diese Beobachtung wurde als Form der bekannten antioxidativen Eigenschaft dieser Moleküle interpretiert. *O. vulgare* L., auch bekannt als Oregano oder wilder Majoran, stellen also nicht nur ein beliebtes Aroma in vielen internationalen Gerichten dar, sondern auch ein wichtiges Antioxidans für die menschliche Gesundheit (14). Antioxidantien aus *Origanum*-Arten werden als wirksame Radikalfänger der freien Radikale bezeichnet, die durch Stoffwechselwege im Körper erzeugt werden und in ausreichender Menge zelluläre Schäden und menschliche Krankheiten verhindern. Die antioxidative Wirkung von Pflanzen, die zur *Origanum*-Gattung gehören, ist wahrscheinlich die Folge des Inhalts von polaren Hydroxyzimtsäure-Derivaten und Flavonoidglykosen (11, 15, 16). Diese befinden sich vorwiegend im ätherischen Öl von *Origanum* Taxa, die weniger als 0.5% an ätherischem Öl enthalten. Auch unpolare phenolische Verbindungen wie Thymol und Carvacrol – die Hauptbestandteile des ätherischen Öls – besitzen bemerkenswerte antioxidative Eigenschaften. Diese findet man v.a. in reichen *Origanum*-Taxa bzw. Taxa, die mehr als 0.5% an ätherischem Öl enthalten (17).

Neben toxikologischen Daten, die sich auf die Toxizität einzelner Bestandteile von ätherischen Ölen beziehen, haben mehrere klinische Studien das allergene Potential von *Origanum spp.* nachgewiesen. Die potenzielle allergische Reaktion, die bei empfindlichen Patienten nach der Einnahme von Lebensmitteln, die mit *O. vulgare* gewonnen wurden, hervorgerufen werden konnte, umfasst einen erhöhten Serumspiegel spezifischer IgE und induzierte systemische allergische Reaktionen. Mit Hilfe der Hautstichtchnik waren Hauttests in Bezug auf Pflanzen der Familie *Lamiaceae* in allen Fällen positiv. Die Tests waren bei Verwendung der Stachel durch Prick Technik in Bezug auf Basilikum und Lavendel, und positiv in Bezug auf alle anderen. Bei Kontrollpatienten wurden keine positiven Hauttests in Bezug auf Pflanzen der *Lamiaceae*-Familie festgestellt. Aus der klinischen Geschichte und den *in vitro* und *in vivo* Testergebnissen kann also geschlossen werden, dass Pflanzen, die der Familie der *Labiatae* angehören, eine Kreuzempfindlichkeit zeigen (45). Zwischen Oktober 1991 und August 1992 wurden 55 Patienten mit vermuteter Kontaktdermatitis auf Empfindlichkeit gegenüber einer Gruppe von Gewürzen in Konzentrationen von 10% und 25% getestet. Übereinstimmende Testergebnisse (positiv bei Konzentrationen von 10% und 25%) wurden am häufigsten mit Ingwer (sieben), Muskatnuss (fünf) und Oregano (vier) erzielt. Die restlichen Gewürze erzeugten null oder eine positive Reaktion. *O. vulgare* zeigte die Tendenz, eine allergische Kontaktdermatitis zu verursachen (18).

1.4.2 Antibakterielle Aktivität

Basierend auf einem breiten Spektrum der antibakteriellen Aktivität ist Oregano eines der am meisten hemmenden Gewürze. In einer Studie wurde die Aktivität von insgesamt 52 ätherischen Ölen (einschließlich den ätherischen Ölen von *O. vulgare* und *O. majorana*) und Extrakten verschiedener Pflanzengattungen gegen *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas veronii biogroupsobria*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Salmonella enterica subsp. enterica serotyp typhimurium*, *Serratia marcescens* und *S. aureus*, unter Verwendung einer Agarverdünnungsmethode untersucht. Es wurde festgestellt, dass *O. vulgare* (australischer Ursprung) eines der stärksten antibakteriellen Mittel ist, da es das Wachstum aller getesteten Mikroorganismen

erheblich hemmte. Die niedrigste MIC des ätherischen Öls von *O. vulgare* betrug 0.12% (v/v) und jenes von *O. majorana* 0.25% (v/v). Unter den getesteten Bakterien war *P. aeruginosa*, der vom ätherischen Öl von *O. vulgare* bei 2% (v/v) gehemmt wurde, aber nicht vom Öl von *O. majorana*, am resistentesten (19).

Das Screening der italienischen Heilpflanzen auf ihre antibakterielle Aktivität hin wurde in Bezug auf acht Gram-positive und Gram-negative Bakterien durchgeführt. Etwa 68 Pflanzenextrakte aus 65 Arten, die zu 25 Familien gehören, wurden untersucht. Die Resultate zeigten die starke Aktivität von *O. vulgare* L. Dimethylsulfoxid(DMSO)-Extrakten gegen Gram-positive (*B. subtilis*, *S. aureus*, *Streptococcus hämolyticus*) und Gram-negative Bakterien (*E. coli* 7075, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Salmonella typhi* H). Die MIC der angewandten Extrakte gegenüber allen getesteten Bakterien betrug weniger als 4 µg/Festplatte, mit Ausnahme von *P. aeruginosa*, der wiederum resistent war (20).

Seit der Antike ist bekannt, dass die flüchtigen Öle der aromatischen Pflanzen biologische Aktivitäten besitzen, insbesondere antibakterielle, antimykotische und antioxidative Eigenschaften. In den letzten Jahren wurden Versuche unternommen, die für diese Tätigkeit verantwortliche Verbindung zu isolieren und zu identifizieren. Eine Vielzahl an medizinischen und aromatischen Pflanzen (MAPs) wurde auf ihre ätherischen Öle untersucht. Die Anwesenheit von verschiedenen Arten von Aldehyden, Phenolen, Terpenen und anderen antimikrobiellen Verbindungen bedeutet, dass die ätherischen Öle gegen eine Vielzahl an pathogenen Keimen wirksam sind. In Bezug auf *E. coli*, *Flavobacterium suaveolens*, *Micrococcus luteus*, und *P. aeruginosa* wurde ebenfalls eine gute hemmende Aktivität beobachtet, während zwei Bakterien (*Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas hydrophila*), nicht anfällig für das ätherische Oreganoöl waren. Bei den betroffenen Organismen beeinflusste entweder der Ursprung der Bakterienstämme oder die Tatsache, dass es sich um Gram-positive oder Gram-negative Bakterien handelte, die Anfälligkeit gegenüber dem Öl nicht. Dies stimmt mit den Beobachtungen von anderen Forschern überein, die herausfanden, dass die flüchtigen Öle von *O. vulgare ssp. hirtum* gegen beide Gruppen, die Gram-positiven und die Gram-negative Mikroorganismen, gleich wirksam sind (21, 22).

Wie von Kivanç und Akgül (1986) beobachtet wurde, zeigten ätherische Öle von *O. vulgare* türkischen Ursprungs noch stärkere antibakterielle Aktivität. Diese bakteriziden Wirkungen von ätherischen Ölen wurden sowohl durch die Agar-Diffusion-Methode als auch durch serielle Verdünnungsmethoden untersucht. Ätherische Öle von *O. vulgare* wiesen ausgeprägte bakteriostatische (Verdünnungsgrade von 1:20-1:160) und bakterizide Effekte (Verdünnungsgrad von 1:20) gegen sieben Bakterienstämme (*Aerobacter aerogenes*, *B. subtilis*, *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus albus*, *S. aureus*) auf (23).

In einer Studie, die sich mit den antimikrobiellen Aktivitäten von Oreganoölen beschäftigte, wurden drei der Öle – nämlich *O. vulgare ssp. hirtum*, *O. dictamnus* und ein kommerzielles griechisches Produkt– durch GC-MS analysiert, wobei ein hoher Gehalt an Carvacrol, Thymol, γ -Terpinen und p-Cymol festgestellt wurde. Die drei ätherischen Öle zeigten eine hohe antimikrobielle Aktivität gegen acht Stämme von Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien. Unter den Hauptkomponenten der drei Öle zeigten Carvacrol und Thymol die höchsten antimikrobiellen Wirkungen, wohingegen ihre Vorläufer γ -Terpinen und p-Cymolaktiv waren. Das ätherische Öl von *O. vulgare ssp. hirtum* war äußerst bakterizid und verursachte eine beträchtliche Abnahme der Bakterienwachstumsraten (24, 25).

Die ätherischen Öle aus schwarzem Pfeffer (*Piper nigrum* L. (*Piperaceae*)), Nelke (*Syzygium aromaticum* L. (*Myrtaceae*)), Geranie (*Pelargonium graveolens* (*Geraniaceae*)), Muskatnuss (*Myristicafragrans* (*Myristicaceae*)), Oregano (*O. vulgare ssp. hirtum* (*Lamiaceae*)) und Thymian (*T. vulgaris* (*Lamiaceae*)) wurden hinsichtlich ihrer antibakteriellen Aktivität gegen eine Reihe von Bakterien untersucht. Beim Vergleich der relativen Wirksamkeit von *O. vulgare ssp. hirtum* und von *T. vulgaris* fanden Dorman und Deans (2000) heraus, dass Thymian im Allgemeinen gegen die Mehrheit der Gram-positiven Bakterien (mit Ausnahme von *A. calcoacetica* und *Yersinia enterocolitica*) und gegen alle Gram-negativen Bakterien wirksam war, aber nicht gegen *P. aeruginosa*, welche empfindlicher gegen das ätherische Öl von *O. vulgare* waren. Die gleichen Ergebnisse wurden durch die isolierten phenolischen Verbindungen Thymol und Carvacrol erhalten. Thymol zeigte eine ausgeprägtere Wirkung gegen Gram-

positive Bakterien (mit Ausnahme von *C. sporogenes*, die von *O. vulgare* und Carvacrol gut gehemmt wurde) und Gram-negativen Bakterien (mit Ausnahme von *P. aeruginosa*). Dies könnte darauf hindeuten, dass die relative Position der Hydroxylgruppe in der phenolischen Struktur zur antibakteriellen Potenz von ätherischen Ölkomponenten beiträgt (26).

1.5 Harnwegsinfektionen

1.5.1 Allgemeines über Harnwegsinfektionen

Viele Studien über Harnwegsinfektionen (HWI) zeigen, dass Frauen häufiger betroffen sind als Männer. Die meisten Frauen kennen, unabhängig vom Lebensalter, wenn nicht von sich selbst dann von einer guten Freundin akute HWI. Dazu zählen sowohl eine akute Blasenentzündung oder Zystitis, als auch eine akute Nierenbecken-/Nierenentzündung oder Pyelonephritis. Diese beiden Hauptformen werden in der Praxis gemeinsam abgehandelt, weil eine Blasenentzündung häufig in eine Nierenentzündung übergehen kann. Bei „klassischen“ HWI, die in bestimmten Abständen mehr als dreimal innerhalb eines Jahres immer wieder kommen, spricht man von den sogenannten „aszendierenden HWI“. Das bedeutet, dass die Infektion von der Blase über den Ureter zum Nierenbecken wandert. Verschiedene Mechanismen sind dafür verantwortlich, dass der Urin, der einen reichhaltigen Nährboden für Pilze und Bakterien darstellt, steril bleibt. Für die Entstehung von HWI müssen diese Mechanismen gestört sein (27).

Die Bestätigung einer Infektion der Harnwege ist nachweisbar durch Erreger im Urin, verbunden mit charakteristischen Symptomen (wie plötzlicher, dringender Harndrang, Schmerzen und Brennen beim Urinieren, erschwerte Miktion, deutlich gesteigerte Frequenz der Blasenentleerung bei meist kleinen Harnmengen usw.) und klinischen Zeichen (wie Fieber oder dem Auftritt von Leukozyten im Harn) (27).

1.5.2 Einteilung

Anatomisch gesehen teilt man die HWI in obere und untere ein. Ein typisches Beispiel für obere HWI ist die Zystitis; zur unteren gehören die Pyelonephritis und

Infektionen des Nierenparenchyms, wie z.B. der Nierenabszess. Pathogenetisch gesehen sind beide anatomische Formen von HWI durch das Aufsteigen von Keimen aus dem unteren Harntrakt in den oberen gekennzeichnet, wobei die Pyelonephritis gegenüber der Zystitis als schwerere Verlaufsform der gleichen Erkrankung bezeichnet werden kann (27).

Wenn eine zweite HWI innerhalb von sechs Monaten oder eine dritte innerhalb eines Jahres auftritt, spricht man von einer rezidivierenden HWI. Diese stellen eine therapeutische Herausforderung dar, denn häufig ist es nicht so leicht, eine Reinfektion mit einem neuen Erreger vom Wiederauftreten des gleichen Erregers (Rezidiv) zu unterscheiden (27).

1.5.3 Epidemiologie

Die Statistik zeigt, dass ältere Personen und Frauen von HWI deutlich häufiger betroffen sind. Dementsprechend ist die Prävalenz von aufsteigenden HWI von Alter und Geschlecht abhängig (27).

Wiederkehrende HWI sind die häufigste Störung des Harntraktes. Bei jungen, gesunden Frauen kann es innerhalb von sechs Monaten nach einer Zystitis zu einer erneuten Infektion kommen; in den meisten Fällen durch Reininfektion mit einem neuen Erreger. Als Risikofaktoren für Rezidive gibt es verschiedene Möglichkeiten, von Geschlechtsverkehr bis hin zur antibiotischen Therapie. Die verschiedenen Bakterien können sowohl bei gesunden, als auch bei immungeschwächten Patienten im Harnnachgewiesen werden, obwohl sie keine charakteristischen Symptome haben. Solche symptomfreien Infektionen werden in den meisten Fällen nicht behandelt (27).

1.5.4 Erregungsspektrum

Die ARESC (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis) Studie ist eine internationale Umfrage zur Untersuchung der Prävalenz und Anfälligkeit von Krankheitserregern, die Zystitis verursachen. Primärer Endpunkt war die Prävalenz und Empfindlichkeit der Pathogene bei unkomplizierten, unteren, in der Gemeinschaft erworbenen HWI und sekundärer Endpunkt war die Prävalenz und Empfindlichkeit der Pathogene bei Patientinnen mit rezidivierenden

HWI und während der Schwangerschaft. Insgesamt wurden 4264 Frauen im Alter von 18-65 Jahren mit den Symptomen einer unkomplizierten Zystitis in 61 Zentren in zehn Ländern zwischen 2003-2006 eingeschrieben. Urinproben wurden gesammelt und in lokalen mikrobiologischen Labors untersucht. Dadurch wurden Pathogene identifiziert und ihre Anfälligkeit für neun antimikrobielle Mittel bestimmt (28).

Tabelle 1: Verteilung von Krankheitserregern nach Ländern (28)

Land	Krankheitserreger [n(%)]
Spanien	650 (21.5)
Brasilien	506 (16.8)
Frankreich	488 (16.2)
Russland	419 (13.8)
Italien	329 (10.9)
Deutschland	317 (10.5)
Polen	119 (3.9)
Österreich	91 (3)
Ungarn	66 (2.2)
Niederlande	36 (1.2)
Gesamt	3018(100)

Einschlusskriterien:

- Patientinnen (18 -65 Jahre) mit den Symptomen einer unkomplizierten Zystitis,
- Schwangere Frauen,
- Rezidivierende unkomplizierte Zystitis (\geq drei Episoden im letzten Jahr)
- Schriftliche Einwilligung,
- Positive Urinuntersuchung (internationale Richtlinien–EAU, IDSA) (28).

Ausschlusskriterien:

- Antibiotikatherapie innerhalb von 15 Tagen,
- Klinische Symptome einer oberen HWI (Fieber $>$ 38.5°C, Rücken - Flankenschmerzen, Übelkeit),

- Dauerkatheter und das Vorkommen von Harnsteinen in den Harnwegen (Nierenbecken, Ureteren, Harnblase, Urethra)
- Harnwegskrebs
- Niereninsuffizienz in der Anamnese
- Anomalien des Harntraktes und andere komplizierende Faktoren (28).

E. coli ist der häufigste Erreger unkomplizierter HWI, wie in Tabelle 2 dargestellt ist. *E. coli* entfielen 76,7% der Isolate (28).

Tabelle 2: Erregungsspektrum bei HWI (2927 Frauen) (29)

Erreger	Anzahl (%)
<i>E. coli</i>	2315 (76.7%)
<i>K. pneumoniae</i>	107 (3.54%)
<i>P. mirabilis</i>	104 (3.45%)
Enterobakterien	34 (1.13%)
Citrobakterien	29 (0.96%)
Andere Enterobakterien	36 (1.19%)
Nicht-Enterobakterien	6 (0.20%)
<i>S. aureus</i>	32 (1.06%)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	108 (3.58%)
Andere koagulase negative Staphylokokken	68 (2.25%)
Enterokokken	123 (4.08%)
Streptokokken	56 (1.86%)
Gesamtstämme	3018 (100%)

Unter *E. coli* waren 10.3% der Isolate gegen mindestens drei verschiedene Klassen von antimikrobiellen Mitteln resistent. Die Resistenz war am häufigsten bei Ampicillin (48.3%), Trimethoprim/Sulfamethoxazol (29.4%) und Nalidixinsäure (18.6%). Fosfomycin, Mecillinam und Nitrofurantoin waren die aktivsten Medikamente (98.1%, 95.8% bzw. 95.2% anfällige Stämme), gefolgt von Ciprofloxacin, Amoxicillin in Kombination mit Clavulansäure, sowie Cefuroxim (91.7%, 82.5% bzw. 82.4%). Antibiotika, welche spezifisch bei HWI eingesetzt wurden, wiesen außerdem in allen Ländern und bei allen HWI nur niedrige Resistenzraten auf (28).

Tabelle 3: Empfindlichkeit von *E. coli* gegen verschiedenen Antibiotika (28)

Antibiotikum	Anfällige Stämme (%)
Fosfomycin	98.0
Mecillinam	95.6
Nitrofurantoin	95.3
Ciprofloxacin	92.8
Cefuroxim	82.8
Amoxicillin/Clavulansäure	82.6
Nalidixinsäure	82.5
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	71.2
Ampicillin	45.9

1.5.5 *E. coli*

E. coli (Abbildung 9) ist ein Gram-negatives, gerades, sporenloses Stäbchen, das peritrich begeißelt und dadurch beweglich ist. Der Name kommt von Theodor Escherich (Würzburg), der *E. coli* als erstes spezifisches Bakterium beschrieben hat. Der Erreger kommt im Darm von Tier und Mensch vor. Daher bezeichnet man dieses Bakterium als Indikatorkeim für fäkale Verunreinigungen von Trinkwasser, Badewasser und Lebensmitteln. Wie schon erwähnt wurde, stellt *E. coli* einen wichtigen Krankheitserreger dar; z.B. ist er der häufigste Erreger bakterieller Infektionen des Menschen. Man unterscheidet zwischen extraintestinalen Infektionen, wie z.B. HWI, und intestinalen Infektionen, wie z.B. Durchfall bei Säuglingen, hämorrhagische Kolitis, usw. (30).

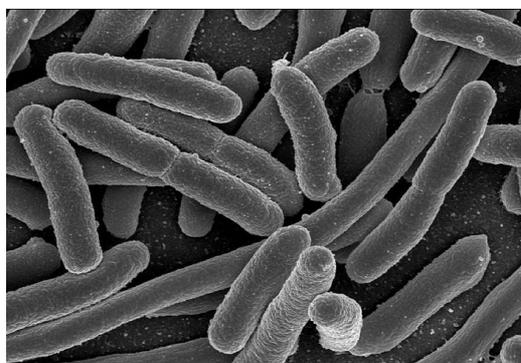


Abbildung 9: *E. coli* (elektronenmikroskopische Aufnahme) (31)

Wenn Bakterien aus der Darmflora dorthin gelangen, wo sie nicht hingehören, und sich noch zusätzlich unter neuen Bedingungen vermehren können, entstehen extraintestinale Infektionen. HWI äußern sich entweder nur im unteren Bereich der Harnwege (Zystitis, Urethritis, Uretrozystitis) oder es sind auch das Nierenbecken und die Niere betroffen (Pyelonephritis). In 70-80% der akuten Fälle der HWI ist *E. coli* der Erreger, während dies bei den chronischen Fällen nur bei 30-40% der Fall ist. HWI entstehen durch das Anhaften von uropathogenen Varietäten. Dies bedeutet, dass sich die *E. coli* – aber auch allgemein die Gram-negativen Stäbchenbakterien– mittels Fimbrien an die doppelkernige Pflasterepithelzelle, das sog. Uroepithel, binden. Ist dieser erste Schritt zur Infektion erfolgt, können die Bakterien Toxine produzieren, z.B. das zytotoxische Hämolysin, welche das Epithel zerstören, eindringen und die Blasenentzündung hervorrufen. Die Pyelonephritis wird häufig durch Colibakterien verursacht. Diese besitzen PAP (= pyelonephritisassoziierte Pili) oder auch P-Fimbrien, mit denen sie sich spezifisch am Epithel der Harnwege anhaften (30).

HWI werden durch die Bestimmung der Keimanzahl im Mittelstrahlurin nachgewiesen, um eine Kontamination von einer Infektion zu unterscheiden. Wenn die Keimanzahl über $10^5/\text{ml}$ ist, spricht man von einer Infektion, bei Zahlen unter $10^3/\text{ml}$ von einer Kontamination. $10^4/\text{ml}$ ist eine fragliche Keimanzahl, denn hier ist die Bestimmung als Kontamination oder Infektion davon abhängig, ob die nachgewiesenen Keime pathogen sind oder nicht. Vordergründig therapiert man *E. coli* mit Antibiotika – laut Antibiogramm v.a. mit Amino- und Acylaminopenicillinen, Cephalosporinen 2/3a, Fluorchinolonen 2 und Co-Trimaxol (30).

1.5.6 Vergrünende Streptococcen

Unter Streptokokken versteht man kugelige bis eiförmige Kokken, deren Anordnung die gewundenen Ketten (*streptos* = gewunden) darstellt. Sie sind Gram-positiv, sporenlos und unbeweglich (33).

Ein wichtiges diagnostisches Kriterium ist das Hämolyseverhalten auf Blutagar. Man unterscheidet drei Hämolysearten (Abbildung 10): α -Hämolyse oder „Vergrünung“, β -Hämolyse und γ -Hämolyse (33).

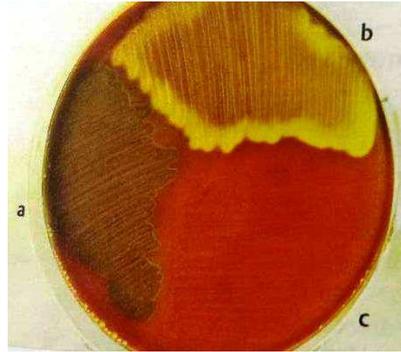


Abbildung 10: Drei Hämolysearten: a.) α -Hämolyse oder „Vergrünung“, b.) β -Hämolyse, c.) γ -Hämolyse (33).

Typische Vertreter der vergrünenden Streptokokken sind *Streptococcus salivarius* und *S. pneumoniae* (Pneumokokken). Die Reduktion des Hämoglobins in den Erythrozyten, die sich im Blutagar befinden, erfolgt durch die Freisetzung von H_2O_2 . Es entsteht ein Bereich von schmutzig-graugrüner Farbe, um die Kolonien durch die Bildung biliverdinähnlicher Substanzen zu identifizieren (33).

Bezüglich der Therapie kann man bemerken, dass die wichtigsten pathogenen Streptokokken gegen Penicillin empfindlich sind (33).

1.5.7 *Staphylococcus epidermidis*

S. epidermidis ist ein typischer Vertreter von koagulasenegativen Staphylokokken, die eigentlich zur normalen Flora der Haut und Schleimhäute des Menschen gehören. Man hat geglaubt, dass die koagulasenegative Staphylokokken apathogen sind, heute ist aber bekannt, dass diese Bakteriengruppe, v.a. *S. epidermidis*, die sog. „Plastikinfektionen“ (z.B. Katheter, Fremdkörper, Gelenkersatz) und nosokomialen Infektionen verursachen. Sie produzieren Schleim und bilden den sog. „Biofilm“ - Mikrokolonien auf den Plastikkatheter. Das schützt Keime vor dem Immunsystem, aber auch vor Antibiotika. Beim Bakterienzerfall werden proinflammatorische Komponenten freigesetzt und als Folge entstehen Fieber und Entzündungen (33).

1.5.8 Pathogenese

Die Entstehung von Zystitis und Pyelonephritis erklärt man durch das Aufsteigen von Erregern aus der Perianal- und Perinealregion, sowie der fehlbesiedelten Vagina, von der Harnrohröffnung in die Blase und auch weiter in

die Nieren. Wie schon erwähnt, halten verschiedene Abwehrmechanismen den Urin steril. Dieser stellt einen guten Nährboden für Erreger dar. Die wichtigsten Faktoren für die Entstehung von HWI sind eine Schädigung der epithelialen Barriere, Fremdmaterial (z.B. Harnblasenkatheter) und eingeschränkter Urinfluss, der v.a. in Verbindung mit unterschiedlichen Abwehrfaktoren den Kontakt von Erregern mit der Blasenwand verhindert kann. Eingeschränkter Harnfluss entsteht durch anatomische Abflussbehinderungen, durch z.B. Tumore, eine hypertrophierte Prostata, einen reduzierten Peristaltik in der Schwangerschaft usw. All diese Faktoren begünstigen die Entstehung von HWI. Die Schädigung der epithelialen Barriere stellt durch die Anlagerung und Vermehrung von Erregern eine Art Selbstmord der Deckzellen dar. Es kommt zu einer Abschleiferung und damit zur Entfernung infizierter Zellen (Abbildung 11). Dadurch wird die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und damit Entzündungsreaktionen ausgelöst. Ein Reservoir für Rezidive sind Bakterien, die ins Urothel einwandern oder in Biofilmen persistieren können (27).

Die Häufigkeit des Auftretens von HWI bei Frauen erklärt man mit der Kürze der weiblichen Harnröhre (27).

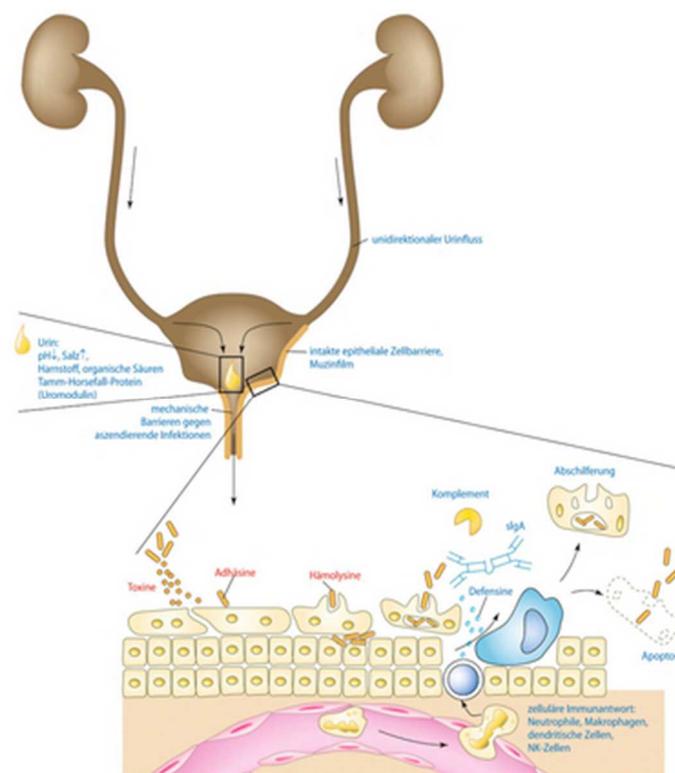


Abbildung 11: Virulenz und Abwehr bei HWI (27)

2 Experimenteller Teil

2.1 Hintergrund der Studie

Die allgemeinbekannte Tatsache, dass Frauen häufiger an Blasenentzündung und HWI leiden als Männer, ist auch durch Studien bewiesen. Bakterien können leicht in die Harnblase aufsteigen, weil die Harnröhre kurz ist. Es handelt sich dabei zumeist um Bakterien aus dem Enddarmbereich, v.a. *E. coli*-Bakterien. Sowohl die häufigsten Erreger, als auch die Quellen, woher sie kommen, sind in der Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Erreger von HWI (34)

Erreger von HWI		
Erreger	Anteil in %	Quelle/Infektionsweg
<i>E.coli</i>	50-70	aus der Darmflora
andere Enterobacteriaceen	10	aus der Darmflora
Enterokokken	20	aus der Darmflora
<i>P.aeruginosa</i>	5	aus Wasser
<i>S.aureus</i>	5	von der Hautflora; hämatogen
Pilze*	<5	von der Haut; aus der Darmflora
Enterobius	<1	aus der Darmflora

*Pilze im Urin sind meist nur Zeichen einer bloßen Hohlraumbesiedlung

Die Statistik zeigt, dass ca. 10-20% aller erwachsenen Frauen mindestens einmal im Leben eine symptomatische HWI hatten. Daher stellen sie in der ambulanten Praxis eine der häufigsten Indikationen für die antibiotische Therapie dar (27).

Mit solchen Problemen beschäftigt sich Herr Dr. Karl Dorfinger, Facharzt für Urologie und Andrologie, täglich in seiner Praxis. Seine Frau, Dr. Gerda Dorfinger, Fachärztin für medizinische und chemische Labordiagnostik und Präsidentin der Österreichischen Gesellschaft für wissenschaftliche Aromatherapie & Aromapflege, kam auf die Idee, dass man die antimikrobelle Wirkung von ätherischen Ölen bei HWI nutzen kann.

Aufgrund der Zusammensetzung von ätherischen Ölen und Studien, die die antibakterielle Wirkung von den Monoterpenen Thymol und Carvacrol bestätigen, fiel die Entscheidung das ätherische Oreganoöl zur Behandlung dieser rezidivierenden HWI einzusetzen. Durch Zusammenarbeit mit der Universität Wien, der Division für Klinische Pharmazie und Diagnostik am Department für Pharmazeutische Chemie, geleitet von Herrn a. o. Univ. Prof. Mag. Dr. Walter Jäger, und mit Frau Ass. Prof. Mag. Dr. Iris Stappen und Dr. Jürgen Wanner (Kurt Kitzing GmbH, Wallerstein, D) wurde folgende Hypothese aufgestellt: Wenn jemand häufig an einer HWI leidet, und genauso oft Antibiotika einnehmen muss, kann möglicherweise eine Einreibung mit einem Pflegeöl, das 5% des ätherischen Oreganoöls enthält, mit seinen antibakteriellen Eigenschaften das Keimwachstum bzw. die Keimanzahl beeinflussen. Das würde bedeuten, dass das Zeitfenster zwischen den Antibiotikaeinnahmen vergrößert werden kann, was man auch nachweisen konnte. Auf der Suche nach Antworten auf diese und ähnliche Fragen wurde diese Studie gestartet.

Gleich am Anfang führte Dr Wanner auf Vorschlag von Frau Dr. Dorfinger einen Selbstversuch durch. Er hat eine Woche lang den Unterbauchbereich mit Pflegeöl einmassiert, Harn gesammelt und mittels GC-MS Analyse überprüft, ob im Harn Thymol und Carvacrol zu finden sind. Die Resultate sehen folgendermaßen aus: man findet etwas im Harn, aber relativ wenig. Zumeist liegen die Terpene als Konjugate der Glucuronsäure, die sogenannten Glucuronide, im Harn vor, während Thymol und Carvacrol als Reinsubstanzen praktisch nur in Spuren nachgewiesen werden konnten. Die Frage, die sich stellt, ist, ob Thymol und Carvacrol antibakteriell wirken oder die Metaboliten genauso wirksam sind.

Der Body Mass Index (BMI) oder seltener der Körpermassenindex stellt der Quotient aus dem Körpergewicht und dem Quadrat der Körpergröße. Daher ist der BMI in kg/m^2 definiert. Wie in der Tabelle 5 dargestellt ist, wird der BMI in verschiedene Gewichtsbereiche eingeteilt (35).

Der Vorteil des BMI ist, dass er einen direkten Vergleich zwischen Personen sowie eine grobe Bewertung des Ernährungsstatusermöglicht. Ein Nachteil allerdings ist, dass er keine genaueren Aussagen über die Körperzusammensetzung erlaubt.

Tabelle 5: Klassifizierung des Körpergewichtes durch den BMI (36)

BMI in kg/m ²	Gewichtsklassifizierung
<18.5	Untergewicht
18.5-24.5	Normalgewicht
25-29.9	Präadipositas (leichtes Übergewicht)
30-34.9	Adipositas (Übergewicht) Grad I
35-39.9	Adipositas (Übergewicht) Grad II
>40	Adipositas Grad III

Unser Körpergewicht ist das Resultat unterschiedlichen Komponenten, wie verschiedene Anteile von Fett- und Muskelmasse, extrazelluläres Wasser und/oder Knochenmasse. Zum Beispiel ist ein Sportler mit einem BMI von 26 nicht als übergewichtig anzusehen, laut BMI Klassifikation (Tabelle 5) fällt er jedoch in die Kategorie einer Präadipositas. Die Bestimmung der Körperzusammensetzung muss auf andere Art erfolgen (36).

Daher war es in der vorliegenden Untersuchung auch wichtig herauszufinden, ob der BMI des Patienten eine Rolle spielt und welchen Einfluss er auf den Harnspiegel und in weiterer Folge auf das Bakterienwachstum hat. Was ist zu erwarten, wenn ein Patient mit BMI 20 mit einem Patienten mit BMI 35 verglichen wird? Eine Hypothese wäre, dass die Patienten mit höherem BMI mehr Thymol und Carvacrol im Fettgewebe speichern, weniger ins Blut und anschließend auch in den Harn geht, was indirekt auch das Keimwachstum beeinträchtigen würde.

1997 wurde eine Studie an der Universität Wien, Department für pharmazeutische Chemie durchgeführt, die die perkutane Absorption der kosmetisch verwendeten Duftstoffverbindung (R)-(-)-Carvon aus einem Massageöl untersuchte. Die Resultate zeigten, dass (-)-(R)-Carvon leicht die Haut penetriert und seine Spitzenkonzentrationen in Plasma nach etwa 30 Minuten erreichte. Abhängig von der verwendeten Massagetechnik konnten verschiedene Verläufe der Blutspiegel und pharmakokinetischen Parameter beobachtet werden, d.h. diese wurden signifikant verändert. In Gegensatz zeigten die Konstante der Absorptionsrate keine signifikanten Unterschiede, jedoch die Flächen unter den

Kurvenwerten (Area under the Curve, AUC) und die Eliminationshalbwertszeiten für die Okklusionspackung im Vergleich zur normalen Massage signifikant höher (+ 60% bzw. + 222%). Das Durchdringen von (-)-(R)-Carvon durch die Haut konnte durch die Bestrahlungstechnik nicht gesteigert werden, so dass die Wirkung der kosmetischen Anwendung daher bezweifelt wird (37). In dieser Studie wurde aber der BMI nicht berücksichtigt.

Daher war die wichtigste Aufgabe, die Hauptinhaltsstoffe des ätherischen Oreganoöls, Thymol und Carvacrol, selektiv in den Harn zu bringen. Bedeutet das, dass die Patienten mit höherem BMI öfters massiert werden müssen, um die gleiche Wirkung zu erzielen? Zu allererst sollte aber untersucht werden, ob das ätherische Öl im Vergleich zu einem Antibiotikum bei HWI wirksam ist, oder ob es vielleicht synergistisch mit einem Antibiotikum wirkt.

2.2 Kurzinformation zur Studie

Ätherische Öle werden sehr häufig in der Aromapflege und der Aromatherapie als Einreibungen eingesetzt. In der vorliegenden Studie wurden sie genau in dieser Form angewendet. Wichtig ist, dass die Wirkstoffe des Oreganoöls, Thymol und Carvacrol, stabile Monoterpene sind. Beim Einreiben sind die Hautresorption und die hervorgerufenen lokalen und systemischen Wirkungen sehr wichtig.

Insgesamt haben 18 Patienten in der Studie teilgenommen, die *ad hoc* bei einer Untersuchung in der Ordination von Dr. Karl Dorfinger gewählt wurden. Die Teilnahme an der Studie war durch verschiedene Kriterien, wie z.B. Alter, Geschlecht usw., nicht eingeschränkt. Von 18 Patienten waren 16 Frauen und zwei Männer im Alter von 20 bis 78 Jahren, wobei der Mittelwert des Alters 56.22 ± 19.268 betrug. Von 16 Frauen hatten drei hormonell verhütet. Bezüglich des Zigarettenkonsums nahmen 15 NichtraucherInnen und drei Raucherinnen in der Studie teil.

Alle PatientInnen wurden in der Arztpraxis in drei unabhängige Gruppen geteilt:

- Gruppe 1: ÄÖ (= Oreganoöl + Ibuprofen)

- Gruppe 2: ÄÖ + AB(= Oreganoöl + Antibiotikum)
- Gruppe 3: Placebo + AB (reines Jojobaöl + Antibiotikum)

wobei die Patienten aus Gruppe 1 einmal am Tag Ibuprofen 400 mg neben dem Pflegeöl gegen die Schmerzen eingenommen haben.

Tabelle 6: Alter, Geschlecht und BMI der PatientInnen

	SubjID	Alter	Geschlecht*	BMI
<i>Gruppe 1</i>				
1.	1/5311	76	m	18.88
2.	4/29105	56	w	34.16
3.	14/26620	38	w	21.50
4.	18/17479	31	w	19.81
5.	21/24034	20	w	19.46
6.	22/11505	40	w	24.09
	2/27454	29	w	17.26
<i>Gruppe 2</i>				
1.	3/31848	60	w	27.34
2.	7/22247	67	m	25.99
3.	9/3376	70	w	22.86
4.	11/30562	71	w	24.34
5.	19/32485	36	w	18.61
6.	20/16564	73	w	30.46
<i>Gruppe 3</i>				
1.	5/7832	69	w	28.93
2.	6/31889	31	w	21.26
3.	8/22561	45	w	27.88
4.	10/31569	74	w	23.24
5.	13/4000	78	w	21.97
6.	24/10425	77	w	25.01
* m = männlich; w = weiblich				

Der Tag der ersten Untersuchung in der Arztpraxis wurde als Tag 1 bezeichnet. An diesem Tag haben die Patienten – nach dem Lesen der Probandeninformationen und dem Unterschreiben der Einwilligungserklärung – einen Symptomfragebogen ausgefüllt und den Harn zur mikrobiellen Analyse abgegeben (Leerharn).

Die Symptomfragebögen waren so konzipiert, dass die Patienten auf einer Seite bestimmte Probleme/Symptome, wie z.B.

- Plötzlichen, dringenden Harndrang,
- Unzureichende Blasenentleerung, nur kleine Harnmengen
- Schmerzen und Brennen beim Urinieren,
- Schmerzen/Druckgefühl im Unterbauch,
- Schmerzen im unteren Rücken/Becken,
- Blutigen Harn,

bestimmen sollten, die sie in den letzten 24 Stunden hatten und auch beschreiben mussten, wie heftig sie diese empfunden hatten. Auf der anderen Seite war zu bewerten, wie die Patienten durch Symptome/Probleme, die in den letzten 24 Stunden vorhanden waren, beeinträchtigt worden sind.

Ein Teil des Harns wurde für die GC-MS-Analyse genutzt, die in einer weiteren Studie untersucht werden wird. Der andere Teil diente für den bakteriologischen Befund, d.h. die Kreatininmessung und allgemeine Harnanalyse, bspw. Bestimmung von Erythrozyten, Leukozyten, Bakterien, Proteinen, Nitrit usw. im Harn. Nach Schätzung des Arztes und Therapieentscheidung haben manche Patienten Antibiotikum und Pflegeöl, manche Schmerzmittel– in diesem Fall Ibuprofen 400 mg – und Pflegeöl, manche nur Pflegeöl und manche nur Placeboöl erhalten.

Das Pflegeöl stellt eine 5%ige Mischung des ätherischen Oreganoöls (von Firma WADI) in Jojobaöl (von Firma WADI) dar. Als Placeboöl wurde reines Jojobaöl verwendet. Ab Tag 1 sollten die PatientInnen sowohl die Therapie, als auch ein Trink- und Miktionsprotokoll ca. sieben Tage lang durchführen. Als Ölanwendung war Einreiben von zwei Pipetten (ca. 1.5ml) im Unterbauchbereich 2x täglich vorgesehen. Das Öl wurde weder abgedeckt noch abgewischt (leave on). Beim Trink- und Miktionsprotokoll war die schlechte Compliance der PatientInnen ein großes Problem. Die Meisten gaben an, dass es dadurch unmöglich sei, den alltäglichen Verpflichtungen nachzukommen. Daher konnte das Miktionsprotokoll nicht in die Untersuchung einbezogen werden.

Nach Durchführung der Therapie sollte der Patient zur Kontrolle kommen, Trink- und Miktionsprotokoll und Harn abgeben, wieder den Symptomfragebogen ausfüllen, aber zusätzlich auch den Fragebogen zur Ölbewertung ausfüllen. Beim

Fragenbogen waren Größe und Gewicht aufgrund der BMI-Berechnung von Bedeutung. Ebenso wurden die hormonelle Verhütung, HWI und die Einnahme von Antibiotika, Stoffwechselerkrankungen, Dauermedikation und Nahrungsergänzungsmittel erhoben.

Der Fragebogen zur Duftbewertung war aus fünf 10 cm langen, horizontalen Analogskalen zusammengesetzt. Um die Information über Angenehmheit, Intensität, Bekanntheit und beruhigende Wirkung des Duftes des Öls, sowie die Angenehmheit der gesamten Therapie zu erfassen, wurde von den PatientInnen ein senkrechter Strich auf die Linie gesetzt. Die Endpunkte stellten dabei die gegenteiligen Zustände dar: „sehr unangenehm – sehr angenehm“, „völlig unbekannt – sehr bekannt“, „geruchlos – sehr intensiv“ und „beruhigend – anregend“ (38).

Bitte bewerten Sie durch Anbringen einer senkrechten Linie ...	
... wie angenehm Sie den Duft des Pflegeöls empfinden	
sehr unangenehm	sehr angenehm

Abbildung 12: Beispiel der Analogskala (38)

2.3 Datenerhebung und -auswertung

Die Beurteilung der Therapie und des Duftes erfolgt durch die Auswertung der Resultate aller fünf Analogskalen mit einem Lineal, wobei man in der Mitte der Skala Null angesetzt hat. Links davon befinden sich die negativen Zahlen von 0 bis -5.0 und rechts davon die positiven von 0 bis 5.0. Man misst in cm vom Nullpunkt aus bis zu der senkrechten Linie, die von den PatientInnen angebracht wurde. Negative Werte deuten darauf hin, dass der Duft des Öls unangenehm und unbekannt, sowie geruchlos und beruhigend war. Das Gegenteil sind positive Werte, die dafür stehen, dass der Patientden Ölduft als angenehm und bekannt sowie intensiv riechend und anregend empfunden wurde (38).

Zur Erstellung des statistischen Datenblattes wurden die erfassten Daten der 18 Patienten in das Datenblatt des Programms SPSS 20.0 (Version 20.0.2; SPSS Inc., 2011) eingetragen. Wie in der Einwilligungserklärung vermerkt, wurden alle studienrelevanten Daten anonym gespeichert. Die Datenverarbeitung erfolgte ausschließlich zu wissenschaftlichen bzw. zu statistischen Zwecken; die PatientInnen wurden darin ausnahmslos nicht namentlich genannt. Daher wurden sie unter ihrem Code in die linke Spalte eingegeben. In der horizontalen obersten Zeile wurden Patienten-Nummer (SbjID), Methode, Alter, Geschlecht, Raucher, hormonelle Verhütung, Größe, Gewicht, BMI, Medikamente, Nahrungsergänzungsmittel, Anfangs- und Endwerte der Parameter im bakteriologischen Befund (Leukozyten, Bakterien, Erythrozyten usw. im Harn), Symptome am Anfang und am Ende, sowie die fünf Parameter Hedonik, Bekanntheit, Intensität, subjektive Wirkung und das Empfinden der gesamten Therapie eingetragen. Anschließend wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen aller Werte berechnet.

Die statistische Beurteilung erfolgte mit ANOVA (analysis of variance), eine rein- bis mehrfaktoriellen, univariaten Varianzanalyse mit Messwiederholungen, die die Effekte zweier unabhängiger Größen auf eine abhängige Variable charakterisiert. Zudem wurden auch Analysen mit ungepaarten t-Tests erstellt. Compare means in dependent sample t -Test bedeutet, dass man zwei unabhängige Gruppen miteinander vergleichen kann. Daher wurden verschiedene Parameter, wie Hedonik, Bekanntheit, Intensität usw., zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2, zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 und zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 verglichen.

Um Informationen über die Signifikanz der studienrelevanten Parameter zu erhalten, wurde der Signifikanzwert (p- Wert) herangezogen und mit 5% ($p = 0.05$) festgelegt.

2.4 Verwendetes ätherisches Oreganoöl

Die *Firma WADI, Etherische Öle von Prof. Webner* stellte dankenswerterweise das ätherische Oreganoöl und das Jojobaöl zur Verfügung. Vor Studienbeginn wurde das Pflegeöl vorbereitet – das ätherische Oreganoöl

wurde mit Jojobaöl auf 5% (w/w) verdünnt. Das Pflegeöl sowie das Kontrollöl wurden in dunkelbraunen 40 ml Glasflaschen mit Glaspipetten-Verschluss abgefüllt und als „Pflegeöl“ bezeichnet.



Abbildung 13: Vorbereitung des Pflegeöls

Die Zusammensetzung des Öreganoöls ist in der folgenden Tabelle 7 dargestellt und die GC-MS-Analyse in der Abbildung 14.

Tabelle 7: Die Zusammensetzung des Oreganoöls (39)

Oreganoöl Fa.Wabner

Substanzbez.:	Apex RT	RI#	%Area _{FID}
2-Methyl- methylbutyrat	10.63	773	0.1
α -Thujen	18.15	934	0.4
α -Pinen	18.68	944	0.7
Camphen	19.57	961	0.2
1-Octen-3-ol	20.43	978	0.3
3-Octanon	20.85	986	0.1
β -Pinen	21.04	990	0.1
Myrcen	21.19	993	1.5
α -Phellandren	22.28	1014	0.2
δ -3-Caren	22.64	1020	0.1
α -Terpinen	22.9	1025	1.1
<i>p</i> -Cymen	23.29	1033	8.1
Limonen	23.56	1038	0.3
β -Phellandren	23.69	1041	0.2
1,8-Cineol	23.8	1043	tr.
(<i>E</i>)- β -Ocimen	24.18	1050	0.1
γ -Terpinen	25.05	1067	3.7
<i>cis</i> -Sabinenhydrat	25.57	1077	0.1
Terpinolen	26.67	1098	0.2
Linalool	26.87	1102	1.3
<i>trans</i> -Sabinenhydrat	27.23	1109	0.1
Borneol	30.93	1183	0.4
Terpinen-4-ol	31.38	1192	0.7
<i>p</i> -Cymen-8-ol	31.52	1194	0.1
α -Terpineol	31.95	1203	0.1
<i>cis</i> -Dihydrocarvon	32.3	1210	0.1
<i>trans</i> -Dihydrocarvon	32.75	1220	tr.
Carvacrolmethylether	34.25	1251	0.1
Carvon	34.64	1259	0.1
Carvenon	35.46	1276	0.1
Thymolmethylether	35.88	1285	0.1
Thymol	36.31	1294	4.3
Carvacrol	37	1309	71.4
Eugenol	39.74	1369	tr.
Carvacrylacetat	40.2	1380	tr.
(<i>E</i>)- β -Caryophyllen	43.32	1451	2.4
Aromadendren	44.16	1471	tr.
α -Humulen	44.79	1486	0.1
β -Bisabolen	46.38	1524	0.2
(<i>E</i>)- α -Bisabolen	47.69	1556	tr.
Caryophyllenoxid	50.31	1622	0.2
Summe			99.1

tr. = trace (<0.05%)

50 m x 0.25 mm x 1.0 μ m SE-52

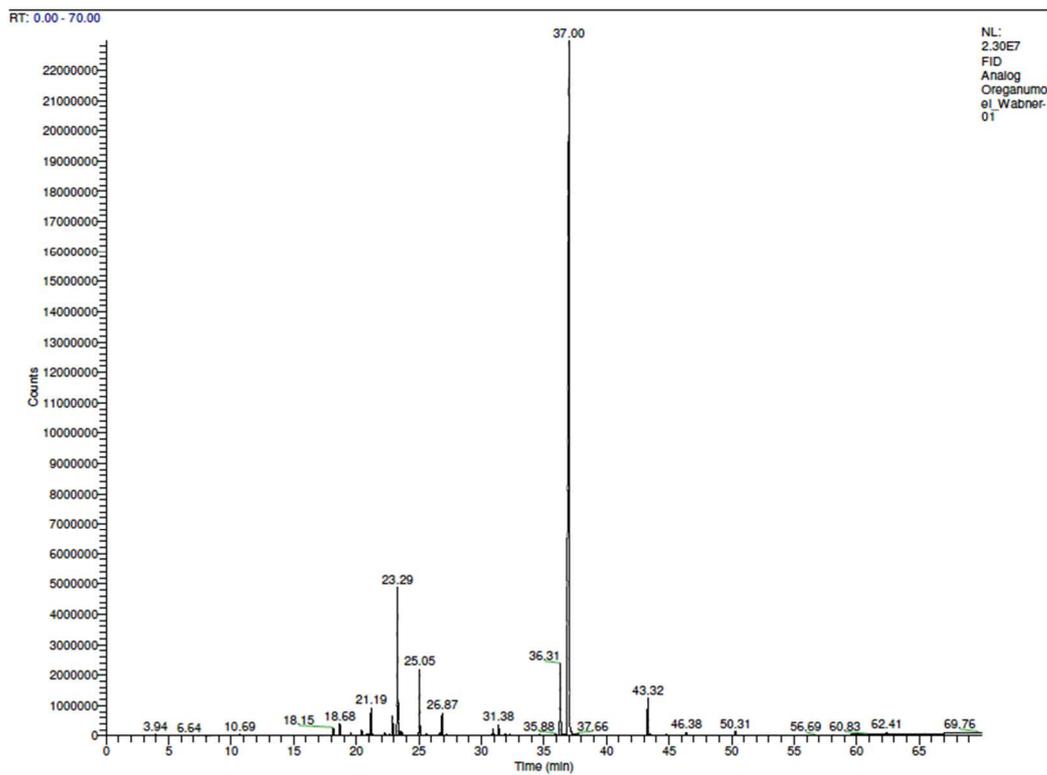


Abbildung 14: GC-Spektrum des ätherischen Öles (39)

2.5 Untersuchung in der Ordination

Die Studie wurde auf verschiedenen Standorten durchgeführt: die Ölverarbeitung und die Datenauswertung erfolgte im Labor des Departments für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien. Die Patientenuntersuchung sowie die mikrobielle Harnanalyse fanden in der Ordination und im Labor der Praxismgemeinschaft von Dr. Dorfinger, 1230 Wien, statt.

2.6 Urinbakteriologie

Die Keimzahl im Urin, die Art der Erreger und die Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Antibiotika sind entscheidende Parameter für die Diagnose und Behandlung von HWI. Es gibt eine Vielzahl an Methoden zur Keimzahlbestimmung (Kolonie-bildende Einheiten = KBE). Zur Keimbestimmung ist die Gewinnung des Untersuchungsmaterials besonders

wichtig. Für einen bakteriologischen Befund verwendet man Mittelstrahlharn, der weniger mit der Flora der vorderen Harnröhre kontaminiert ist (30).

In mehr als 95% ist ein einziger Erreger Auslöser einer akuten HWI, aber es ist ebenso möglich, dass drei oder mehr unterschiedliche Bakterien nachgewiesen werden, was man als Mischflora bezeichnet. Unabhängig von der Keimanzahl ist bei Nachweis einer Mischflora meist eine Kontamination anzunehmen und die Untersuchung muss wiederholt werden (30).

Wie schon im allgemeinen Teil beschrieben wurde, spielt die Keimanzahl eine wesentliche Rolle, um eine Kontamination von einer Infektion zu unterscheiden: Wenn die Keimanzahl $>10^5/\text{ml}$ (oder Kolonie-bildende Einheiten KBE/ml) ist, spricht man von einer Infektion einer so genannten signifikanten Bakteriurie, bei Zahlen unter $10^3/\text{ml}$ von einer Kontamination. Bei einer signifikanten Bakteriurie ist eine bakteriologische Untersuchung (Kultur, Antibiogramm) erforderlich. Die Keimanzahl $<10^4/\text{ml}$ ist eine fragliche Keimanzahl, sie verweist also auf eine insignifikante Bakteriurie. Laut der Forschungsliteratur sollte die Untersuchung bei einer Keimanzahl von $10^4/\text{ml}$ zwar wiederholt werden, dennoch gilt sie aber schon als Ausdruck einer bestehenden HWI. Als Grenzbefund bezeichnet man eine Keimanzahl zwischen 10^4 und $10^5/\text{ml}$ (Abbildung 15). Beim Nachweis einer Mischkultur (unterschiedliche Kolonietypen) ist eine Wiederholung der Untersuchung indiziert. Wenn eine Reinkultur (kein Mischinfekt, uniformer Kolonietyp) nachgewiesen wird, ist ebenfalls eine bakteriologische Untersuchung (Kultur, Antibiogramm) notwendig.

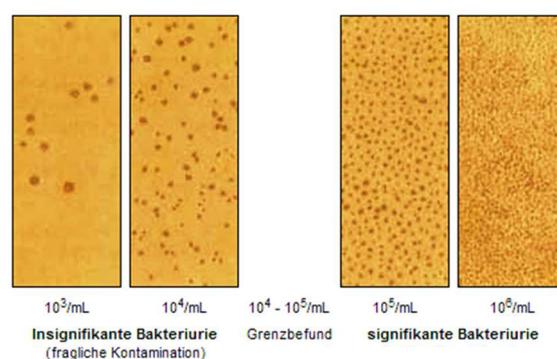


Abbildung 15: Bestimmung der Keimzahl (Kolonien) durch Vergleich des Bakterienwachstums auf dem Agar mit der Standardtabelle (40)

Die Eintauchmethode ist eine der einfachsten Verfahren zur Abschätzung der Keimanzahl (Abbildung 16). Wie die Name der Methode schon erklärt, taucht man einen Träger, der mit einem Nährmedium beschichtet ist, in Mittelstrahlharn. Anschließend wird der Plastikträger in einem Wärmeschrank bebrütet und die Keimanzahl im Vergleich mit Standardbildern abgeschätzt. Dieses Verfahren kann auch in einer Arztpraxis durchgeführt werden (30).

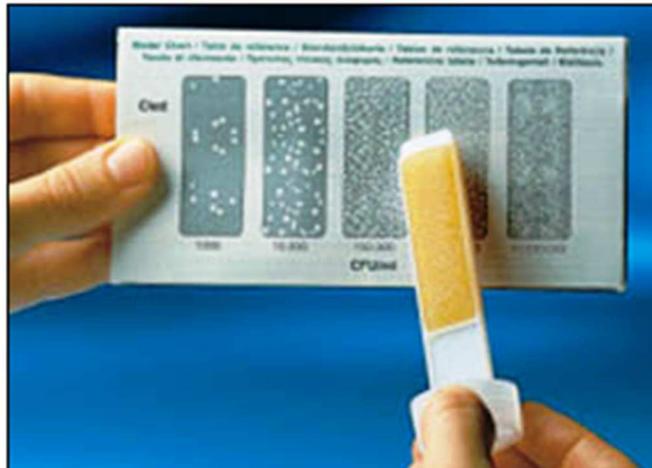


Abbildung 16: Abschätzung der Keimzahl (40)

Bei Eintauchkulturen (die am häufigsten angewendete Variante ist die Dip-Slide-Kultur („Uricult“)) handelt es sich um eine Art der traditionellen Kulturverfahren. Das Eintauchen muss innerhalb von 20 Minuten nach der Miktion erfolgen, um eine Keimvermehrung im Harn während des Transportes zu vermeiden. Nur bei erhöhter Keimanzahl im Urin erfolgt anschließend die Bestimmung der Art der Erreger und des Resistenzspektrums (Antibiogramm) im bakteriologischen Labor (30).

Die Plastikträger können mit verschiedenen Agar-Nährmedien beschichtet werden, die sowohl für den Nachweis, als auch für die Identifizierung der Bakterien notwendig sind. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen flüssigem – dem sog. Nährbouillon – und festem Nährmedium– dem sog. Nähragar – welches einen gelartigen Nährboden darstellt. Diese gelartige Konsistenz erzielt man durch einen Gehalt von 1.5-2% des Polysaccharids Agarose. Nährmedien können in drei unterschiedliche Gruppen geteilt werden:

1. Basismedien
2. Selektive Nährmedien und Indikatormedien
3. Spezialnährmedien (30).

Basismedien

Basismedien werden für den Nachweis einer Vielzahl von Erregern eingesetzt. Ein typisches Beispiel ist ein Blutagar, ein Nähragar mit 5% Vollblut, der als universelles Basismedium oft angewendet wird, weil er das Wachstum der meisten humanpathogenen Bakterien ermöglicht. In der vorliegenden Studie wurde Columbia-Agar oder Columbia-Blutagar angewendet, der 5% Schafsblut enthält und den Vorteil bietet, dass die Bakterienkolonien auf diesem Blutagar im Vergleich zu anderen Blutagar-Nährmedien schneller heranwachsen und größer sind (30).

Selektive Nährmedien und Indikatormedien

Selektive Nährmedien und Indikatormedien werden häufig angewendet, um einen Krankheitserreger in einem polymikrobiellen Keimgemisch nachzuweisen. Selektive Nährmedien enthalten zusätzliche Stoffe; sie unterdrücken das Wachstum bestimmter Bakterien und erlauben das Wachstum anderer. Indikatormedien dienen zur Anzüchtung einer Keimart mit gleichzeitiger Kontrolle ihrer biochemischen Leistungen. Oft werden diese beiden Eigenschaften kombiniert. Typische Beispiele für selektive Nährmedien und Indikatormedien sind: MacConkey-Agar, Cystin-Tellurit-Agar, Löwenstein-Jensen-Agar (30).

In der vorliegenden Studie wurde zur genaueren Analyse kein Eintauchmedium, sondern ein Columbia Blutagar und ein MacConkey-Agar verwendet, die mit einer geeichten Öse beimpft wurden. Der MacConkey Agar ist ein kombinierter Indikatornährboden für den Nachweis von Gram-negativen Stäbchen. Hauptbestandteile des MacConkey-Agars sind Lactose und Agar-Agar (Gelatine aus Polysacchariden). Daneben sind auch Pepton, Kochsalz, Gallensalze und Farbstoffe enthalten. Laktose und der pH-Indikator Neutralrot erlauben den Nachweis der Verwertung von Lactose: Hier wachsen selektiv Laktose-vergärende (Laktose-positive) Keime, aber auch andere Laktose-

negative, Gram-negative Stäbchen. Durch die Verwertung von Lactose entsteht Säure, die durch den Indikator Neutralrot angezeigt wird. Coliforme Bakterien, z.B. *E. coli*, sind fähig, Lactose zu verwerten und dadurch auch Agar intensiv rot zu färben. Bei Lactose-negativen oder nicht-coliformen Bakterien ist eine Farbänderung nicht zu sehen. Gallensalze und der Farbstoff Kristallviolett hemmen das Wachstum Gram-positiven und Gram-negativen Kokken (30).

Außerdem ist zu erwähnen, dass auch ein chromID™ CPS® Agar der Firma bioMérieux verwendet wurde. Der Agar gehört zu den selektiven Nährmedien und Indikatormedien und ermöglicht eine mikrobielle Aufzählung der Probe mittels einer standardisierten Impfmethode. Daneben ist auch die Identifizierung der folgenden Bakteriengruppen möglich: *E. coli*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Providencia* und *Morganella*. Der CPS-Agar enthält eine reiche Nährstoffbasis, die verschiedene Peptone und drei chromogene Substrate kombiniert, durch welche die Aktivitäten bestimmter Enzyme nachgewiesen werden können. Die Identifizierung der Bakterien, die am häufigsten in HWI isoliert werden, basiert auf dem folgenden Prinzip:

- *E. coli*: spontane rosafarbene Färbung von Stämmen, die β -Glucuronidase und/oder β -Galactosidase produzieren.
- Enterokokken: spontane türkise Färbung von β -Glucosidase produzierenden Stämmen.
- *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*: spontane bläulich-grüne bis bläulich-graue Färbung von Stämmen, die β -Glucosidase produzieren.
- Proteine: spontane bräunliche Färbung von Deaminase produzierenden Stämmen (41).

Spezialnährmedien

Spezialnährmedien unterstützen das Wachstum von anspruchsvollen Mikroorganismen aufgrund seines Gehalts. Ein typisches Beispiel ist Brucellan-Agar, der 5 % Pferdeblut enthält (30).

Identifizierung

Unter der Identifizierung von Bakterien versteht man die Bestimmung so weniger Eigenschaften wie möglich und so vieler wie nötig, um einen Isolat im Klassifikationssystem zuordnen zu können. Man teilt die Eigenschaften für die Identifizierung von Bakterien grundsätzlich in drei Gruppen (30):

- morphologische Merkmale (Form, Größe, Färbeverhalten, usw.),
- physiologische Merkmale (Art der Enzyme, Endprodukte des Stoffwechsels, Resistenz gegen chemische Noxen, usw.) und
- chemische Merkmale (DNA-Struktur, Aufbau des Mureins der Zellwand, usw.).

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Gesamtkollektiv

Das Gesamtkollektiv dieser Studie enthielt 18 PatientInnen, die in dreiunabhängige Gruppen eingeteilt wurden. Diese setzten sich zusammen aus 16 Frauen und zwei Männern im Alter von 20 bis 78 Jahren (Tabelle 6).

Das Ziel dieser Diplomarbeit war es, sowohl die Keimanzahl zu Beginn und am Ende der Therapie als auch die Keimanzahlreduktion zu untersuchen. In den Tabellen 8, 9 und 10 ist ersichtlich, dass das Gesamtkollektiv sowohl heterogen, als auch klein war. Dies lag vorwiegend an der schlechten Compliance der PatientInnen: Denn von mehr als 40 vom Arzt als potentiell für eine Teilnahme an der Studie ausgesuchten Personen, entschied sich ein großer Teil gegen eine Teilnahme bzw. brach die Untersuchung vorzeitig ab. Es blieben daher nur sechs Personen pro Gruppe über, die in der Folge statistisch untersucht wurden.

Tabelle 8: Keimanzahlen der PatientInnen aus Gruppe 1

Gruppe 1: ÄÖ						
Nr.	SubjID	Keime am Anfang	Wert am Anfang*	Keime am Ende	Wert am Ende*	Rezidiv. HWI
1.	1/5311	<i>E.coli</i>	11	Kein Wachstum		Ja
2.	4/29105	Enterokokken ssp.	7	Enterokokken	7	Ja
3.	14/26620	Vergrünende Streptokokken	4	Kein Wachstum		Ja
4.	18/17479	<i>E.coli</i>	6	Kein Wachstum		Ja
5.	21/24034	Staphylokokken koagulase negativ	4	Kein Wachstum		Ja
6.	22/11505	Vergrünende Streptokokken	4	<i>E.coli</i>	5	Nein
	2/27454	Vergrünende Streptokokken	4	Kein Wachstum		Ja
*x; Konzentration in 10 ^x /ml;						

Tabelle 9: Keimanzahlen der PatientInnen aus Gruppe 2

Gruppe 2: ÄÖ+AB						
Nr.	SubjID	Keime am Anfang*	Wert am Anfang	Keime am Ende	Wert am Ende	Rezidiv. HWI
1.	3/31848	UrethraleMischflora	5	Vergrünende Streptokokken	4	Ja
2.	7/22247	<i>E.coli</i>	7	<i>E.coli</i>	4	Ja
3.	9/3376	Kein Wachstum		Kein Wachstum		Ja
4.	11/30562	<i>E.coli</i>	5	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	KA**
5.	19/32485	<i>E.coli</i>	7	Kein Wachstum		Ja
6.	20/16564	<i>E.coli</i>	11	Urethrale Mischflora	3	Ja
*x; Konzentration in 10 ^x /ml;**KA = keine Angabe						

Tabelle 10: Keimanzahlen der Patientinnen aus Gruppe 3

Gruppe 3: Plazebo+AB						
Nr.	SubjID	Keime am Anfang	Wert am Anfang*	Keime am Ende	Wert am Ende*	Rezidiv. HWI
1.	5/7832	Urethrale Mischflora	3 nicht pathogen	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	Ja
2.	6/31889	<i>E.coli</i>	5	Kein Wachstum		Ja
3.	8/22561	Kein Wachstum		Urethrale Mischflora	3 nicht pathogen	Ja
4.	10/31569	<i>E.coli</i>	4	<i>E.coli</i>	4	Ja
5.	13/4000	<i>E.coli</i>	7	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	Ja
6.	24/10425	<i>E.coli</i>	7	Urethrale Mischflora	3 nicht pathogen	Ja
*x; Konzentration in 10 ^x /ml;						

Die vorkommenden Keime waren auch unterschiedlich, obwohl *E. coli* als häufigster Erreger bezeichnet werden kann. In Gruppe 1 waren aber nur zwei von sechs PatientInnen mit diesem Keim infiziert. Neben *E. coli*, einem humanpathogenen Erreger, war häufig das Vorkommen von *S. epidermidis* zu bemerken, welcher ein Bewohner unserer Hautflora ist. Da *S. epidermidis* bei niedriger Keimanzahl meist als nicht pathogener Keim angesehen werden kann, wurde die Keimanzahl von $10^3/\text{ml}$ bei *S. epidermidis* statistisch mit 0 bewertet. Urethrale Mischflora bedeutete, dass drei oder mehr unterschiedliche Keime nachgewiesen werden konnten. In allen Fällen, mit Ausnahme der Patientin mit SubjID 3/31848, trat die urethrale Mischflora in einer Konzentration von $10^3/\text{ml}$ auf, was eigentlich als Kontamination und nicht als Infektion bezeichnet wird. Dementsprechend wurde auch hier die urethrale Mischflora für die statistische Auswertung auf 0 gesetzt.

Alle PatientInnen litten an rezidivierenden HWI, mit Ausnahme einer einzigen Patientin (SubjID 22/11505), welche die Infektion zum ersten Mal hatte.

Um eine antimikrobielle und entzündungshemmende Wirkung des ätherischen Oreganoöls bei rezidivierenden HWI nachzuweisen, hätten die PatientInnen ausschließlich mit reinem Pflegeöl therapiert werden müssen. Dies war aber für den Arzt nicht verantwortbar, da alle PatientInnen unter Schmerzen litten. Deshalb wurden die PatientInnen in Gruppe 1 zusätzlich mit Ibuprofen therapiert.

3.2 Harnbefund

3.2.1 Keime und Leukozyten

Bei einer ANOVA mit Messwiederholung mit Zeit als Inner-Subjektvariable und Gruppe als Zwischen-Subjektfaktor war kein signifikanter Unterschied ($p = 0.845$) zu bemerken, wie in Tabelle 11 ersichtlich ist.

In allen drei Gruppen war eine Reduktion der Keimanzahl sichtbar – die Keimanzahl ist also in allen Gruppen in der Zeit signifikant reduziert worden ($p = 0.001$). Den Rückgang der Keimanzahl konnte man durch die Gabe von Antibiotika in den Gruppen 2 und 3 erklären, wobei interessant war, dass die

Keimanzahl bei der Patientin mit SubjID 10/31569 in Gruppe 3 trotz der Antibiotikaeinnahme gleichgeblieben ist. Die Keimanzahl war vor und nach der Therapie 10^4 /ml, daher dürfte der Keim auf das ausgewählte Antibiotikum resistent gewesen sein (Tabelle 10).

Tabelle 11: Mittelwert und Standardfehler der Keimanzahl der drei Gruppen

Keime			
	Mittelwert	Standardfehler	p-Wert
<i>Vor Therapiebeginn</i>			0.845
ÄÖ	6.00	2.757	
ÄÖ+AB	5.83	3.601	
Placebo+AB	3.83	3.189	
<i>Nach Therapie</i>			
ÄÖ	2.00	3.162	
ÄÖ+AB	1.33	2.066	
Placebo+AB	0.67	1.633	

Besonders interessant sind aber die Ergebnisse der Gruppe 1, weil hier keine Antibiotika-Therapie vorhanden war. Bei vier von sechs PatientInnen aus dieser Gruppe war eine Abnahme der Keimanzahl festzustellen. Das bedeutet, dass in diesem Fall scheinbar das Oreganoöl antimikrobiell aktiv war.

Eine Ausnahme war die Patientin mit SubjID 22/11505, die am Ende der Therapie Keime in höherer Konzentration aufwies als zu Beginn. Noch dazu handelte es sich bei ihr um unterschiedliche Keime: Am Anfang wurden vergrünende Staphylokokken nachgewiesen und am Ende *E. coli*. Dies deutet darauf hin, dass die Patientin vermutlich doch schon zu Beginn zumindest eine latente *E. coli* – Infektion hatte, die aber noch nicht nachgewiesen werden konnte. In der folgenden Woche manifestierte sich der Keim aber, da die Therapie ohne Antibiotika erfolgte und Oreganoöl scheinbar zu wenig wirksam war, um dies zu verhindern.

Bei Leukozyten oder weißen Blutkörperchen handelt es sich um eine Familie von kernhaltigen Zellen des menschlichen Blutes, die verschiedene wichtige Rollen in unserem Immunsystem spielen. Die Leukozytenzahl ist ein wichtiger klinischer Parameter, der auf Entzündungen oder Infektionen hinweist.

Weißer Blutkörperchen kommen auch im normalen Harn vor, aber nur in geringen Mengen: 10 Leukozyten pro µl Urin ist der Grenzwert.

Eine ANOVA für die drei Gruppen in der Zeit zeigte für Leukozyten weder einen signifikanten Unterschied noch einen Trend ($p = 0.834$; Tabelle 12). Der große Standardfehler rührt von den stark schwankenden Einzelwerten (Tabelle 13). In dieser Studie war bei 14 von 18 PatientInnen, ungeachtet der Gruppe, eine Reduktion der Leukozytenzahl festzustellen. Bei einer Frau aus Gruppe 1 (Patientin 4/29105) und einer anderen aus Gruppe 2 (Patientin 3/31848) blieb der Wert des Entzündungsparameters gleich. Besonders interessant ist dies bei Patientin 4/29105, weil sie mit Ibuprofen therapiert wurde, das für seine entzündungshemmende Wirkung bekannt ist (42).

Tabelle 12: Mittelwert und Standardfehler der Leukozytenzahl

Leukozyten			
	Mittelwert	Standardfehler	p-Wert
<i>Vor Therapiebeginn</i>			0.834
ÄÖ	308.33	222.860	
ÄÖ+AB	295.83	240.009	
Placebo+AB	229.17	225.509	
<i>Nach Therapie</i>			
ÄÖ	100.00	198.116	
ÄÖ+AB	83.33	204.124	
Placebo+AB	95.83	200.260	

Bei diesen zwei Frauen mit unveränderter Leukozytenzahl wurden nicht pathogene Keime nachgewiesen. Bei Patientin 4/29105 aus Gruppe 1 (Enterokokken, Tabelle 8) blieb auch die Keimzahl gleich und bei Patientin 3/31848 aus Gruppe 2 (Mischflora/vergrünende Streptokokken, Tabelle 9) sank die Keimzahl nur leicht. Eine Erhöhung der Leukozyten wurde bei zwei weiteren Frauen bemerkt, einer aus Gruppe 1 (Patientin 22/11505) und Patientin 24/10425 aus Gruppe 3, die nicht mit ätherischem Öl behandelt wurde.

Wenn man die Keimzahl und die Leukozytenzahl beobachtete, war ein Zusammenhang feststellbar: in 13 von 18 Fällen folgte die Reduktion der Leukozytenzahl dem Rückgang der Keimzahl. Bei zwei Frauen (4/29105 aus

Gruppe 1 und 3/31848 aus Gruppe 2) ist die Leukozytenzahl gleichgeblieben, wobei auch die Keimanzahl mehr oder annähernd gleichblieb. Genau umgekehrt, folgte eine leichte Erhöhung der Leukozyten dem Anstieg der Keimanzahl bei Patientin 22/11505 aus Gruppe 1. Durch diese Beispiele kann geschlossen werden, dass die Keimanzahl und die Leukozytenzahl direkt proportional sind.

Tabelle 13: Leukozytenzahl vor und nach Therapiebeginn

	SubjID	Leukozytenzahl vor Therapiebeginn	Leukozytenzahl nach Therapiebeginn
Gruppe 1			
1.	1/5311	500	25
2.	4/29105	500	500
3.	14/26620	250	0
4.	18/17479	500	0
5.	21/24034	75	0
6.	22/11505	25	75
Gruppe 2			
1.	3/31848	500	500
2.	7/22247	500	0
3.	9/3376	25	0
4.	11/30562	250	0
5.	19/32485	500	0
6.	20/16564	0	0
Gruppe 3			
1.	5/7832	25	0
2.	6/31889	75	0
3.	8/22561	25	0
4.	10/31569	500	0
5.	13/4000	500	75
6.	24/10425	250	500

Bei zwei Frauen (Patientin 4/29105 und 3/31848) wurden die Daten genauer untersucht und folgendes festgestellt: es handelt sich um Personen ungefähr gleichen Alters (56 und 60 Jahre), die aber einen höheren BMI im Vergleich zu den übrigen PatientInnen haben (Tabelle 6). Die Patientin 4/29105 wies sogar den höchsten BMI (34.16) im Gesamtkollektiv auf und hatte die Therapie mit Oregano-Pflegeöl angewendet. Daher kann angenommen werden, dass aufgrund des lipophilen Charakters, die wirksamen Ölinhaltsstoffe in Fettgewebe des Unterbauchs abgelagert werden. Aus diesem Grund wurde das ätherische Öl möglicherweise zu wenig im Blut resorbiert und in Folge auch über

die Blase ausgeschieden. Dadurch wäre die Möglichkeit, auf Keime und Leukozyten in Harn zu wirken, stark vermindert. Diese Vermutung sollte in weiteren Untersuchungen einerseits mit Blutspiegel-Kontrollen, andererseits mit der Analyse von Carvacrol und Thymol im Harn bestätigt werden. Bis heute sind keine Studien publiziert, die verminderte Wirkung von ätherischen Ölen nach dermalen Applikation bei übergewichtigen Personen beweisen und daher könnten die Folgenuntersuchungen mit Urinanalysen näheren Aufschluss darüber geben. Dadurch könnte erklärt werden, dass bei dieser Patientin keine nennenswerte Reduktion von Keimen und Leukozyten erfolgte.

Die andere Patientin (3/31848) hatte einen relativ hohen BMI (27.34) und wurde mit ÄÖ und Antibiotikum therapiert. Sie hat scheinbar nicht auf das Antibiotikum angesprochen. Zusätzlich könnte auch hier das ÄÖ im Fettgewebe gespeichert worden sein und deshalb nicht antimikrobiell gewirkt haben.

Bei der Patientin 24/10425, auch aus Gruppe 3, kam es zur Reduktion der Keimanzahl, aber parallel zur Erhöhung der Leukozyten. Mit der Antibiotikatherapie wurde hier die Reduktion des Erregers (*E. coli*) erzielt, aber gleichzeitig kam es scheinbar zur Schädigung der Vaginalflora und dadurch zum Entstehen einer Pilzinfektion, was den Anstieg der Leukozytenzahl verursachte.

Einen Sonderfall stellt Patientin 10/31569 (Gruppe 3) dar: Bei ihr blieb trotz der Antibiotika-Therapie die Keimanzahl gleich (Tabelle 10), während die Leukozytenzahl hingegen auf 0 gesunken ist (Tabelle 13). Dieser Zusammenhang ist nicht erklärbar.

Interessanterweise haben auch zwei Männer (Patient 1/5311 aus Gruppe 1 und Patient 7/22247 aus Gruppe 2) in der Studie teilgenommen, die an rezidivierenden HWI litten, obwohl Frauen deutlich häufiger betroffen sind. Beide waren ältere Personen (Tabelle 6), Nichtraucher und normalgewichtig bzw. leicht übergewichtig (Tabelle 5), wobei man den Patient 1/5311 (BMI = 18.88) als wesentlich schlanker bezeichnen kann. Bei beiden wurde *E. coli* nachgewiesen und beide wurden mit dem Pflegeöl therapiert, einer in Kombination mit Ibuprofen, der andere mit Antibiotika. Aufgrund der kompletten Reduktion des pathogenen Erregers *E. coli*, der ein Rückgang der Leukozytenzahl folgte, kann geschlossen

werden, dass Patient 1/5311 aus Gruppe 1 perfekt auf Therapie mit Oreganoöl (+Ibuprofen) angesprochen hat. Bei dem jüngeren Patienten mit etwas höherem BMI (25.99) wurde die Keimanzahl durch die Antibiotika Therapie von 10^7 /ml auf 10^4 /ml reduziert, aber die Leukozytenzahl ist auf null gefallen. Das Ansprechen auf das ausgewählte Antibiotikum ist hier in Frage zu stellen. Es könnte auch hier das Fettgewebe am Unterbauch eine Resorption des Oreganoöls vermindert haben.

3.2.2 Erythrozyten und Proteine

Das Auftreten von Erythrozyten und Proteinen im Harn stellt auf jeden Fall einen wichtigen klinischen Parameter bei der Harnuntersuchung dar, aber im Vergleich zu Leukozyten ist es nicht so spezifisch für HWI. Speziell die Ausscheidung von Proteinen deutet eher auf eine Insuffizienz der Niere. Daher sind diese beiden Parameter für diese Studie weniger interessant. Bei Erythrozyten ist ein Trend ($p = 0.079$) sichtbar, bei Proteinen weder Signifikanz noch ein Trend ($p = 0.292$), wie in der Tabelle 14 dargestellt wird.

Tabelle 14: Mittelwert und Standardfehler der Erythrozyten und der Proteine im Harn

Erythrozyten				
	Mittelwert	Standardfehler	p-Wert	
<i>Vor Therapiebeginn</i>				
ÄÖ	110.00	99.197	0.079	
ÄÖ+AB	231.67	382.749		
Placebo+AB	560.00	484.149		
<i>Nach Therapiebeginn</i>				
ÄÖ	83.33	98.319		
ÄÖ+AB	5.00	12.247		
Placebo+AB	38.33	80.104		
Proteine				
	Mittelwert	Standardfehler		p-Wert
<i>Vor Therapiebeginn</i>				
ÄÖ	21.67	26.394	0.292	
ÄÖ+AB	26.67	37.771		
Placebo+AB	51.67	43.551		
<i>Nach Therapiebeginn</i>				
ÄÖ	5.00	8.367		
ÄÖ+AB	0.00	0.000		
Placebo+AB	1.67	4.082		

Beide Parameter nehmen in allen drei Gruppen mit der Zeit ab. Der hohe Standardfehler rührt auch hier wieder von den großen individuellen Unterschieden innerhalb der Gruppen, sowie der kleinen Gruppengröße.

3.2.3 Symptome

Bezüglich der Gesamtsymptome wurde mittels ANOVA kein signifikanter Unterschied ($p = 0.956$) festgestellt (Tabelle 15): In allen drei Gruppen sind die Symptome - unabhängig davon, ob ein Antibiotikum gegeben wurde oder nicht – weniger geworden ($p < 0.001$). Ein Grund dafür ist vermutlich die Tatsache, dass die PatientInnen, die kein Antibiotikum eingenommen haben, neben Oreganoöl mit Ibuprofen therapiert wurden.

Tabelle 15: Mittelwert und Standardfehler der Gesamtsymptome

Gesamtsymptome			
	Mittelwert	Standardfehler	p-Wert
<i>Vor Therapiebeginn</i>			0.956
ÄÖ	2.17	0.753	
ÄÖ+AB	2.17	0.753	
Placebo+AB	2.17	0.983	
<i>Nach Therapiebeginn</i>			
ÄÖ	0.67	0.816	
ÄÖ+AB	0.50	0.548	
Placebo+AB	0.67	0.516	

Bei unkomplizierten HWI wird immer mehr davon Abstand genommen, gleich ein Antibiotikum zu verabreichen, was lange Zeit als einzige Therapiemöglichkeit bei bakteriellen Infektionen angewendet wurde. Es gibt eine Pilotstudie von Bleidorn und Mitarbeitern, die eine wesentliche Verbesserung von Hauptsymptomen der unkomplizierten HWI durch Gabe von Ibuprofen allein bewiesen hat. Diese Studie besagt, dass die Therapie mit Ibuprofen und Ciprofloxacin bei unkomplizierten HWI in Bezug auf Symptomverminderung und – linderung äquivalent ist. Hier wurden ansonsten gesunde Frauen zwischen 18 und 85 Jahren mit Hauptsymptomen der unkomplizierten HWI – wie erschwertes und/oder schmerzhaftes Ablassen des Harns oder wegen des Harndrangs häufiger Toilettenbesuch – entweder mit Ibuprofen 3x400mg oral oder

Ciprofloxacin 2x250mg oral drei Tage lang therapiert. 79 PatientInnen wurden analysiert, 40 davon wurden mit Ibuprofen, und die anderen 39 mit Ciprofloxacin therapiert. Am Ende waren im Vergleich mit der Ciprofloxacingruppe mehr PatientInnen aus der Ibuprofengruppe symptomfrei (43). Es wurden hier aber keine Keimzahlen gemessen, die Befragung richtete sich ausschließlich auf die subjektiven Symptome.

In der vorliegenden Untersuchung gab es nur eine symptomfreie Patientin mit SubjID 2/27454 (Tabelle 8) mit einem BMI von 17.26 (Tabelle 6), die nur ätherisches Öl (ohne Ibuprofen) angewendet hat. Sie wurde daher nicht in das Gesamtkollektiv inkludiert, allerdings gesondert analysiert: Zu Beginn wurden bei ihr vergrünende Streptokokken in einer Konzentration von 10^4 /ml nachgewiesen, am Ende war aber kein Wachstum zu sehen – das bedeutet, dass der Keimanzahlabfall auch ohne Antibiotikum oder Ibuprofen möglich ist. Ebenso wurde eine Reduktion der Leukozytenzahl im Harn der Patientin festgestellt, was auf den Rückgang der Entzündung der Harnwege hinweist. Diese beiden Reduktionen können durch die antimikrobielle und antiinflammatorische Wirkung des Oreganoöls erklärt werden.

Die Patientin 2/27454 war daher ein gutes Beispiel für den Therapieerfolg bezüglich Keimanzahl und Leukozyten. Sie bestätigte die Hypothese der antimikrobiellen Wirkung von Oreganoöl bei HWI.

Zusätzlich wurden die einzelnen Symptome mit Hilfe von ANOVA statistisch ausgewertet. Wie im Symptomfragebogen steht, wurden die PatientInnen zu sechs typischen Symptomen für HWI befragt:

- Symptom 1: Plötzlicher, dringender Harndrang
- Symptom 2: Schmerzen und Brennen beim Urinieren
- Symptom 3: Blase wird nicht leer, nur kleine Harnmengen
- Symptom 4: Schmerzen/Druckgefühl im Unterbauch
- Symptom 5: Schmerzen im unteren Rücken/Becken
- Symptom 6: Blutiger Harn.

Auch bei den einzelnen Symptomen (von eins bis sechs) war kein Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen, sie nahmen in allen Gruppen in der Zeit ab.

Tabelle 16: Mittelwert und Standardfehler des Symptoms 1

Symptom 1: Plötzlicher, dringender Harndrang			
	Mittelwert	Standardfehler	p-Wert
<i>Vor Therapiebeginn</i>			0.778
ÄÖ	2.33	0.516	
ÄÖ+AB	2.40	0.548	
Placebo+AB	2.00	1.225	
<i>Nach Therapie</i>			
ÄÖ	0.67	0.816	
ÄÖ+AB	1.20	0.837	
Placebo+AB	0.60	0.548	

Tabelle 17: Mittelwert und Standardfehler des Symptoms 2

Symptom 2: Schmerzen und Brennen beim Urinieren			
	Mittelwert	Standardfehler	p-Wert
<i>Vor Therapiebeginn</i>			0.805
ÄÖ	2.17	0.753	
ÄÖ+AB	1.80	1.304	
Placebo+AB	1.80	1.304	
<i>Nach Therapie</i>			
ÄÖ	0.33	0.516	
ÄÖ+AB	0.20	0.447	
Placebo+AB	0.40	0.548	

Tabelle 18: Mittelwert und Standardfehler des Symptoms 3

Symptom 3: Blase wird nicht leer, nur kleine Harnmengen			
	Mittelwert	Standardfehler	p-Wert
<i>Vor Therapiebeginn</i>			0.585
ÄÖ	1.50	0.837	
ÄÖ+AB	1.20	1.304	
Placebo+AB	1.50	1.291	
<i>Nach Therapie</i>			
ÄÖ	0.67	0.816	
ÄÖ+AB	0.40	0.548	
Placebo+AB	0.00	0.000	

Tabelle 19: Mittelwert und Standardfehler des Symptoms 4

Symptom 4: Schmerzen/Druckgefühl im Unterbauch			
	Mittelwert	Standardfehler	p-Wert
<i>Vor Therapiebeginn</i>			0.377
ÄÖ	1.17	1.169	
ÄÖ+AB	0.83	0.753	
Placebo+AB	1.60	1.342	
<i>Nach Therapie</i>			
ÄÖ	0.33	0.516	
ÄÖ+AB	0.67	0.516	
Placebo+AB	0.40	0.894	

Tabelle 20: Mittelwert und Standardfehler des Symptoms 5

Symptom 5: Schmerzen im unteren Rücken/Becken			
	Mittelwert	Standardfehler	p-Wert
<i>Vor Therapiebeginn</i>			0.289
ÄÖ	0.67	0.816	
ÄÖ+AB	0.83	1.169	
Placebo+AB	1.80	1.304	
<i>Nach Therapie</i>			
ÄÖ	0.00	0.000	
ÄÖ+AB	0.17	0.408	
Placebo+AB	0.20	0.447	

Tabelle 21: Mittelwert und Standardfehler des Symptoms 6

Symptom 6: Blutiger Harn			
	Mittelwert	Standardfehler	p-Wert
<i>Vor Therapiebeginn</i>			0.946
ÄÖ	0.67	1.033	
ÄÖ+AB	0.50	1.225	
Placebo+AB	0.75	1.500	
<i>Nach Therapie</i>			
ÄÖ	0.00	0.000	
ÄÖ+AB	0.00	0.000	
Placebo+AB	0.00	0.000	

3.2.4 Duftbewertung

In die vorliegende Studie wurden mit Hilfe des t-Tests öl- und duftbezogenen Parameter wie Hedonik, Bekanntheit, Intensität, Ölwirkung, sowie Empfinden der gesamten Therapie zwischen Gruppen 1 und 2, 2 und 3 und 1 und 3 verglichen und ausgewertet.

Bezüglich der Hedonik ist es ersichtlich, dass alle PatientInnen in allen drei Gruppen den Duft des Pflegeöls angenehm empfunden haben. Die PatientInnen aus der Gruppe 1 und 2 haben den Duft des Oreganoöls als bekannt bezeichnet, in Gegensatz zu Patientinnen aus Gruppe 3, denen der Duft des Jojobaöls nicht nur unbekannt, sondern auch geruchlos erschien. Wie zu erwarten war, wurde die Gruppe 3 der Duft auch als signifikant weniger intensiv bewertet. Bezüglich der subjektiven Wirkung des Ölduftes und der gesamten Therapie war das Gesamtkollektiv ziemlich einstimmig: Alle drei Gruppen haben den Duft des Öles als beruhigend und die gesamte Therapie als angenehm empfunden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass zwischen den drei Untersuchungsgruppen sowohl bei den HWI-Symptomen, als auch bei der Keimanzahl und den Leukozyten kein signifikanter Unterschied bemerkbar war. Aufgrund der geringen Anzahl der PatientInnen sowie der unterschiedlichen Faktoren (Geschlecht, Alter, Keimart, etc.) ist jedoch keine starke Aussagekräftigkeit einer Gruppenstatistik zu erwarten. Daher ist besonders wichtig, einzelne Personen zu analysieren und individuell zu bewerten. Ein nennenswertes Beispiel ist vermutlich bei einer dermalen Applikation der BMI. Bei übergewichtigen Personen mit erhöhtem Visceralfett bleiben vermutlich lipophile Stoffe nach dermalen Applikation und Penetration durch die Haut im Fett der Bauchdecke zurück und gelangen daher weniger in den Harn. Deswegen kann man möglicherweise eine geringere Wirkung bei übergewichtigen Personen erwarten als bei Normalgewichtigen. Daher ist Einfluss von BMI auf den Harnspiegel von wirksamen Inhaltsstoffen und in Folge auf das Bakterienwachstum vermutlich von Bedeutung. Dies sollte in weiteren Untersuchungen genauer betrachtet werden.

Natürlich, es darf auch nicht vergessen werden, dass sich PatientInnen mit rezidivierenden HWI nicht selten zusätzliche Unterstützung in Form von

Cranberry-Kapseln, Nieren- und Blasentee usw., aus der Apotheke holen, deren Einfluss auf die Ergebnisse nicht auszuschließen ist. Diese Faktoren wurden bei der Untersuchung nicht genauer berücksichtigt.

4 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Studie wurde die antimikrobielle Wirkung von ätherischem Oreganoöl im Harn nach dermalen Applikation untersucht. Die Studie ist das Resultat der Zusammenarbeit zwischen der Division für Klinische Pharmazie und Diagnostik der Universität Wien und der Praxisgemeinschaft Dr. Dorfinger.

Die PatientInnen wurden *ad hoc* in der Praxis vom Urologen bei einer Untersuchung gewählt und gleich in eine von drei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 wurde eine Woche lang mit einem Oregano-Pflegeöl (5% in Jojobaöl) und Ibuprofen therapiert, Gruppe 2 mit Oregano-Pflegeöl und einem Antibiotikum und Gruppe 3 mit reinem Jojobaöl und einem Antibiotikum. Am 1. Tag (Tag der Untersuchung) und dem 8. Tag (Tag der Kontrolle) wurden Informationen über die PatientInnen, ihre Symptome, usw. gesammelt, sowie Urin zur Analyse entnommen. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten von den verschiedenen Gruppen erfolgte mit Varianzanalyse (ANOVA) und t-Test.

Bezüglich der Keimanzahl und Leukozyten war kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlungsmethode zu bemerken. Die Keimanzahl und die Leukozytenzahl sanken direkt proportional in allen drei Gruppen von Tag 1 bis Tag 8. Ebenso unterschied sich die Zahl Erythrozyten und der Proteine im Harn nicht signifikant. Bei den erhobenen subjektiven Symptomen war weder eine Signifikanz noch ein Trend festgestellt wurden. Allen PatientInnen ging es am Ende der Therapie besser.

Die beiden Oreganoöl Gruppen bewerteten den Geruch des Pflegeöls intensiver und bekannter als die Jojobaöl-Gruppe. Bei der Hedonik-Auswertung der Gruppen 1 und 2 tritt keine Signifikanz auf. Bezüglich der Intensität ist aber ein Trend zu sehen. Die PatientInnen aus der Gruppe 1 und 2 haben den Oreganoölduft als mehr oder weniger bekannt bezeichnet, im Gegensatz zu den PatientInnen aus der Gruppe 3, denen der Duft des Jojobaöls nicht nur unbekannt, sondern auch geruchlos vorkam. Bezüglich der subjektiven Wirkung des Ölduftes: Alle drei Gruppen haben den Duft als beruhigend und die gesamte Therapie als angenehm empfunden.

5 Abstract

The aim of this study was to determine antimicrobial effect of dermal applied oregano essential oil in the urine. The study was conducted in collaboration between the Department of Clinical Pharmacy and Diagnostics at the University of Vienna and practice Dr. Dorfinger.

Patients were ad hoc selected when they were examined by urologist and divided equally into one of 3 independent groups. Group 1 was treated one week with an oregano nursing oil (5% in jojoba oil) and ibuprofen, group 2 with oregano nursing oil and an antibiotic and group 3 with pure jojoba oil and an antibiotic. Between the first day (day of examination) and Day 8 (Day of control) treatment was carried out. During these 7 days information about patients, symptoms and etc., were collected and urine was taken for bacteriological analysis. The statistical analysis of the data collected from these three groups was performed with Variance analysis (ANOVA) and t-Test.

There was no significant difference in the number of germs and leucocytes between the treatment methods. The number of bacteria and leukocyte decreased directly proportional in all three groups from day 1 to day 8. Likewise, the number of erythrocytes and the proteins in the urine did not differ significantly. In terms of subjective symptoms, neither significant difference nor a trend was determined. All patients felt better at the end of therapy.

Both oregano oil groups described the scent of nursing oil as more intensive and as more known, unlike patients from jojoba oil group. The hedonics evaluation of groups 1 and 2 showed no significance while intensity showed one trend. The patients from group 1 and 2 have described the scent of oregano oil more or less as known, unlike patients from Group 3, which described the scent of jojoba oil as unknown and odorless. Regarding the subjective experience of oil scent, the whole collective described the oil scent as soothing and entire treatment as very pleasant.

6 Verzeichnisse

6.1 Literaturverzeichnis

1. **Hänsel, R, Sicher, O:** „Pharmakognosie – Phytopharmazie“, 8. vollständige neu überarbeitete Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2007; 1023-1044.
2. **Tauscher, E, Melzig, M, Lindequist, U:** „Biogene Arzneimittel: Lehrbuch der Pharmazeutischen Biologie“, 7. neu bearbeitete und erweiterte Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2012; 366-391.
3. **Steflitsch, W:** „Einführung in die Welt der ätherischen Öle“, in „Aromatherapie in Wissenschaft und Praxis“ von Steflitsch, W, Wolz, D, Buchbauer, G, 1. Auflage, Stadelmann Verlag, Wiggensbach, 2013; 8-9.
4. **Klein, G, Rüben, C, Upmann, M:** „Antimicrobial activity of essential oil components against potential food spoilage microorganisms“, *Current Microbiology*, 2013; 67:200-208.
5. **Soković, M, Glamočlija, J, Marin, P, Brkić D, van Griensven, LJ:** „Antibacterial Effects of the Essential Oils of Commonly Consumed Medicinal Herbs Using an In Vitro Model“, *Molecules*, 2010; 15:7532-7546.
6. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e6/ORIGANUM_VULGARE_-_SANT_JUST_-_IB-230_%28Orenga%29.JPG **[Internet]**; [zitiert am 19.08.2017].
7. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1f/Illustration_Origanum_vulgare0.jpg **[Internet]**; [zitiert am 23.08.2017].
8. **Kintzios, ES:** „Profile of the multifaceted prince“ in “Oregano - The genera Origanum and Lippia” edited by Kintzios, ES, 1. Auflage, Taylor & Francis, London, 2002; 3-8.
9. **Skoula, M, Harborne, BJ:** „The taxonomy and chemistry of Origanum“ in “Oregano - The genera Origanum and Lippia” edited by Kintzios, ES, 1. Auflage, Taylor & Francis, London, 2002; 67-149.

- 10. Kilic, A, Kollmannsberger, H, Nitz, S:** „Glycosidically bound volatiles in plants“, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2005; 53:2231-2235.
- 11. Kikuzaki, H, Nakatani, N:** „Structure of a New Antioxidative Phenolic Acid from Oregano (*Origanum vulgare* L.)“, *Agricultural and Biological Chemistry*, 1989; 53:519-524.
- 12. Baricevic, D, Bartol T:** „The biological/pharmacological activity of the *Origanum* Genus“ in “*Oregano - The genera Origanum and Lippia*” edited by Kintzios, ES, 1. Auflage, Taylor & Francis, London, 2002;177-213.
- 13. Coelho da Costa, A, Cavalcanti dos Santos, BH, Fliho, LS, de Oliveira Lima, E:** „Antibacterial activity of the essential oil of *Origanum vulgare* L. (*Lamiaceae*) against bacterial multiresistant strains isolated from nosocomial patients“, *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 2009; 19:236-241.
- 14. Nigel, D, Glidewell, S, Deans, S, Goodmann, B:** „Identification by epr spectroscopy of carvacrol and thymol as the major sources of free radicals in the oxidation of plant essential oils“, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 1993; 63:221–225.
- 15. Lamaison, JL, Petitjean-Freytet, C, Duke, JA, Walker, J:** „Hydroxycinnamic derivative levels and antioxidant activity in North America *Lamiaceae*“, *Plantes médicinales et phytothérapie*, 1993;26:143-148.
- 16. Takácsová, M, Príbela, A, Faktorová, M:** „Study of the antioxidative effects of thyme, sage, juniper and oregano.“ *Nahrung*, 1995; 39:241-243.
- 17. Vasiliki, L, Blekas, G, Tsimidou, M, Kokkini, S, Boskou, D:** „Composition and antioxidant activity of essential oils from Oregano plants grown wild in Greece“, *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung*, 1993; 197:20-23.
- 18. Futrell, JM, Rietschel, RL:** „Spice allergy evaluated by results of patch tests“, *Cutis*, 1993; 52:288-290.
- 19. Hammer, KA, Carson, CF, Riley, TV:** „Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts“, *Journal of Applied Microbiology*, 1999; 86:985-990.

- 20. Izzo, AA, Di Carlo, G, Biscardi, D, De Fusco, R, Mascolo, N, Borrelli, F, Capasso, F, Fasulo, MP, Autore, G:** „Biological screening of Italian medicinal plants for antibacterial activity“, *Phytotherapy Research*, 1995;9:281-286.
- 21. Deans, SG, Svoboda, KP, Gundidza, M, Brechany, EY:** „Essential oil profiles of several temperate and tropical aromatic plants: their antimicrobial and antioxidant activities“, *ISHS Acta Horticulturae* 306, 1992; 25:239-232.
- 22. Kumara Swamy, M, Sayeed Akhtar, M, Uma Rani, S:** „Antimicrobial Properties of Plant Essential Oils against Human Pathogens and Their Mode of Action: An Updated Review“, *Evid Based Complement Alternat Medicine*, 2016; 2016:1-21.
- 23. Kivanç, M, Akgül, A:** „Antibacterial activities of essential oils from Turkish spices and citrus“, *Flavour and Fragrance Journal*, 1986; 1:175-179.
- 24. Sivropoulou, A, Papanikolaou, E, Constantina, N, Kokkini, S, Lanaras, T, Arsenakis, M:** „Antimicrobial and Cytotoxic Activities of Origanum Essential Oils“, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1996 ; 44:1202-1205.
- 25. Didry, N, Dubreuil, L, Pinkas, M:** „Antibacterial activity of thymol, carvacrol and cinnamaldehyde alone or in combination“, *Pharmazie*, 1993;48:301-304.
- 26. Dorman, HJ, Deans, SG:** „Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils“, *Journal of Applied Microbiology*, 2000; 88:308-316.
- 27. Gersdorff, G:** „Harnwegsinfektionen“ in „Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie“ von Suerbaum, S, Gerd-Dieter, B, Kaufmann, S, Schulz, F, 8. überarbeitete und erweiterte Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2016; 859-864.
- 28. Schito, G, Naber, K, Botto, H, Palou, J, Mazzei, T, Gualco, L, Marchese, A:** „The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections“, *International Journal of Microbial Agents*, 2009;34:407-413.
- 29. Naber, K, Schito, G, Botto, H, Palou, J, Mazzei, T:** „Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology

in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy”, European urology, 2008; 54:1164-75.

30. Kayser, F, Böttger, EC, Zinkernagel, R, Haller, O, Eckert, J, Deplazes, P: „Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie“, 12. überarbeitete und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2010; 12-34.

31. https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:EscherichiaColi_NIAID.jpg **[Internet];** [zitiert am 29.08.2017].

32. Fritsche, O: „Mikrobiologische Arbeitsmethoden“ in „Mikrobiologie“ von Fritsche, O, 1. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016; 311-333.

33. Hof, H: „Spezielle Bakteriologie“ in „Medizinische Mikrobiologie“ von Hof, H, Dörries, R, 6. unveränderte Auflage, Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2017; 319-463.

34. Theuretzbacher, U: „Infektionen der Niere und der ableitende Harnwege“ in „Mikrobiologie im klinischen Alltag: Erreger, Diagnostik, Therapie“, von Theuretzbacher, U, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, Kohlhammer Verlag, Stuttgart, 2004; 645-649.

35. Spegg, H, Erfurth, D: „Ernährungslehre und Diätetik“, 10. überarbeitete Auflage, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Stuttgart, 2013; 157-178.

36. Lückcrath, E, Müller, SD: „Diätetik und Ernährungsberatung: Das Praxisbuch“, 4. unveränderte Auflage, Karl F. Haug Verlag, Stuttgart, 2011; 10-14.

37. Fuchs, N, Jäger, W, Lenhardt, A, Böhm, L, Buchbauer, J, Buchbauer, G: „Systemic absorption of topically applied carvone: Influence of massage technique“, Journal of the Society of Cosmetic Chemists, 1997; 48: 277-282.

38. Banika, S: „Untersuchungen zum geschlechtsspezifischen Einfluss ausgesuchter ätherischer Zedernholzöle durch perkutane Absorption“, Diplomarbeit, Universität Wien, 2014; 26-32.

39. Wanner, J: GC/MS-Analytik des Oreganoöls, Kurt Kitzing GmbH, Wallerstein, Deutschland, 2017.

40. <http://e-learning.studmed.unibe.ch/UroSurf/theory/microbiology.html?urosurf|theory|microbiology> [Internet]; [zitiert am 27.08.2017].
41. [http://www.biomerieux.co.kr/upload/Package%20Insert\(43821\)-1.pdf](http://www.biomerieux.co.kr/upload/Package%20Insert(43821)-1.pdf) [Internet]; [zitiert am 30.08.2017].
42. **Reinsford, KD:** „Ibuprofen: from invention to an OTC therapeutic mainstay“, International Journal of Clinical Practice, 2013; 67:9-20.
43. **Bleidorn, J, Gágyor, I, Kochen, MM, Wegscheider, K, Hummers-Pradier, E:** „Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection?--results of a randomized controlled pilot trial“, BMC Medicine, 2010; 8:30.
44. **Verma, RS, Padalia, RC, Chauhan, A, Verma, RK, Yadav, AK, Singh, HP:** „Chemical diversity in Indian oregano (Origanum vulgare L.)“, Chemistry & Biodiversity, 2010; 7: 2054-2064.
45. **Benito, M, Jorro, G, Morales, C, Peláez, A, Fernández, A:** „Labiatae allergy: systemic reactions due to ingestion of oregano and thyme“, Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 1996; 76:416-418.

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Origanum vulgare (Echter Dost)(6).....	2
Abbildung 2: Origanum vulgare (Echter Dost) (7).....	3
Abbildung 3: Thymol.....	6
Abbildung 4: Carvacrol	6
Abbildung 6: γ -Terpinen	6
Abbildung 5: p-Cymol	6
Abbildung 7: Geraniol	7
Abbildung 8: Linalool	7
Abbildung 9: E. coli (elektronenmikroskopische Aufnahme) (31)	18
Abbildung 10: Drei Hämolysearten: a.) α -Hämolyse oder „Vergrünung“, b.) β -Hämolyse, c.) γ -Hämolyse (33).....	20
Abbildung 11: Virulenz und Abwehr bei HWI (27)	21

Abbildung 12: Beispiel der Analogskala (38).....	28
Abbildung 13: Vorbereitung des Pflegeöls.....	30
Abbildung 14: GC-Spektrum des ätherischen Öles (39).....	32
Abbildung 15: Bestimmung der Keimzahl (Kolonien) durch Vergleich des Bakterienwachstums auf dem Agar mit der Standardtabelle (40)	33
Abbildung 16: Abschätzung der Keimzahl (40).....	34

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung von Krankheitserregern nach Ländern (28)	16
Tabelle 2: Erregungsspektrum bei HWI (2927 Frauen) (29).....	17
Tabelle 3: Empfindlichkeit von E. coli gegen verschiedenen Antibiotika (28)	18
Tabelle 4: Erreger von HWI (34).....	22
Tabelle 5: Klassifizierung des Körpergewichtes durch den BMI (36).....	24
Tabelle 6: Alter, Geschlecht und BMI der PatientInnen	26
Tabelle 7: Die Zusammensetzung des Oreganoöls (39)	31
Tabelle 8: Keimanzahlen der PatientInnen aus Gruppe 1	38
Tabelle 9: Keimanzahlen der PatientInnen aus Gruppe 2	39
Tabelle 10: Keimanzahlen der PatientInnen aus Gruppe 3	39
Tabelle 11: Mittelwert und Standardfehler der Keimanzahl der drei Gruppen	41
Tabelle 12: Mittelwert und Standardfehler der Leukozytenzahl	42
Tabelle 13: Leukozytenzahl vor und nach Therapiebeginn	43
Tabelle 14: Mittelwert und Standardfehler der Erythrozyten und der Proteine im Harn.....	45
Tabelle 15: Mittelwert und Standardfehler der Gesamtsymptome	46
Tabelle 16: Mittelwert und Standardfehler des Symptoms 1	48
Tabelle 17: Mittelwert und Standardfehler des Symptoms 2	48
Tabelle 18: Mittelwert und Standardfehler des Symptoms 3	48
Tabelle 19: Mittelwert und Standardfehler des Symptoms 4	49
Tabelle 20: Mittelwert und Standardfehler des Symptoms 5	49
Tabelle 21: Mittelwert und Standardfehler des Symptoms 6	49

7 Anhang

7.1 Probandeninformation und Einwilligungserklärung

Probandeninformation und Einwilligungserklärung
zur Teilnahme an der Studie:

Die Wirkung von ätherischen Pflegeölen in der Behandlung von Harnwegsinfekten

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer!

Wir laden Sie ein an der oben genannten Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen Gespräch.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen durch Sie beendet werden.

Was ist der Zweck der Studie?

Aus der wissenschaftlichen Literatur gibt es Hinweise, dass ätherische Öle keimfeindlich wirken und die Wirkung von Antibiotika, die bei Harnwegsinfekten häufig eingesetzt werden, unterstützen können. Der Zweck dieser Studie ist es zu untersuchen, ob die regelmäßige Einreibung mit einem pflanzlichen Ölgemisch im Bereich des Unterbauches, das auch ätherische Öle enthält (in der Folge als „Pflegeöl“ bezeichnet), die herkömmliche medikamentöse Therapie der Blasenentzündung (Harnwegsinfekt) unterstützen kann.

1. Wie läuft die Studie ab?

Ihre Teilnahme an der Studie ist mit Eigenbehandlung mit einem Pflegeöl verbunden, die nach ärztlicher Information und den mitgegebenen Gebrauchsinformationen durchgeführt werden soll.

Während der Studie werden zu Beginn und am Ende d. Studienperiode die folgenden Untersuchungen durchgeführt:

- Bestimmung des BMI (=Body Mass Index)
- Bestimmung der Hautfaltendicke (um auf den Körperfettgehalt schließen zu können)
- Harnanalyse mit Harnkultur und Kreatininbestimmung (zur Keimzahlmessung bzw. zur Überprüfung der Nierenfunktion).
- Fragebögen zu Beschwerden und Lebensqualität
- Trink- und Miktionsprotokolle

2. Gibt es Risiken?

Nach heutigem Stand des Wissens ist kaum mit Beeinträchtigungen zu rechnen. Sollten Sie sich aber unwohl fühlen bzw. eine Hautreaktion bemerken, können sie die Einreibung jederzeit abbrechen. Eine nachhaltige Gefährdung Ihrer Gesundheit ist nicht zu erwarten. Falls bei Ihnen Unverträglichkeiten oder Allergien gegen natürliche Stoffe bekannt sind, bitten wir Sie um Rücksprache mit dem behandelnden Studienarzt, ob Ihre Teilnahme trotzdem möglich ist.

3. Welche Verpflichtungen ergeben sich durch Ihre Teilnahme?

Sie erklären sich bereit, während der Studienperiode den Anweisungen der studierendurchführenden Personen Folge zu leisten und alle Vorkommnisse bezüglich Ihrer Gesundheit zu melden, auch wenn für Sie kein offensichtlicher Zusammenhang mit der Studie besteht.

4. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser Studie gesammelten Daten verwendet?

Zu Ihren persönlichen und Gesundheitsdaten haben nur die Mitarbeiter der Praxismgemeinschaft DrDorfinger Zugang. Diese Personen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Alle studienrelevanten Daten werden anonym gespeichert. Die Datenverarbeitung erfolgt ausschließlich zu wissenschaftlichen bzw. zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos darin **nicht namentlich genannt**. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser Studie **scheint Ihr Name nirgendwo auf**.

5. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen:

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser Studie stehen Ihnen die Studienleitung und die Mitarbeiter der Studie gerne zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als TeilnehmerIn an dieser Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

6. Notfall Telefonnummer: 0676 930 49 43 (Dr. Gerda Dorfinger)

Einwilligungserklärung

- (Klebeetikette)

- Name:

- Geb. Datum: Code:

Ich erkläre mich bereit, an der Studie „Pflegeöl-“teilzunehmen.

Ich bin von Herrn **Dr. Karl Dorfinger, Facharzt für Urologie**, (bzw. seinem fachlichen Vertreter) ausführlich und verständlich über den Ablauf der Studie und mögliche Belastungen, sich für mich daraus ergebenden Anforderungen und Verpflichtungen sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Durch meine Unterschrift bestätige ich, dass ich keine Suchtgifte einnehme oder von Arzneimitteln oder Suchtgiften abhängig bin. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich allen Instruktionen der studierendurchführenden Personen im Interesse meiner eigenen Sicherheit nachkommen soll und dass ein Verschweigen von bestehenden Krankheitszuständen oder vorangegangenen Medikamenteneinnahmen meine eigene Sicherheit gefährden kann.

Ich werde den Anordnungen, die für die Durchführung der Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser Studie ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser Probandeninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt bei der Studienleitung.

Wien, am

.....

- (Unterschrift des Patienten)

.....

-(Studienarzt)

7.2 Fragebogen

Die Wirkung von ätherischen Pflegeölen in der Behandlung von Harnwegsinfekten

Liebe Teilnehmerin,

lieber Teilnehmer,

herzlichen Dank, dass Sie sich bereit erklären, an unserer Studie teilzunehmen!

Durch Ihre Teilnahme an diesem wissenschaftlichen Projekt tragen Sie dazu bei, dass neue Ergebnisse über komplementärmedizinische Methoden in der Behandlung von Harnwegsinfektionen gewonnen werden können. Sie und viele Menschen in der Folge könnten davon profitieren!

Für die statistische Auswertung werden folgende Angaben:

→ Größe in cm:

→ Gewicht in kg:

→ Hautfaltendicke: cm

→ Alter in Jahren:

→ Geschlecht: männlich weiblich

→ Raucher: ja nein

→ Hormonelle Verhütung: ja nein

Wenn ja, welche?

→ Leiden Sie unter einer Stoffwechselerkrankung (z.B. Diabetes mellitus, Gicht, Schilddrüsenfunktionsstörung, ...)

oder einer Nierenfunktionsstörung? ja nein

Wenn ja, welche?

.....
→ Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? ja nein

Wenn ja, welche?

.....
→ Nehmen Sie regelmäßig Nahrungsergänzungsmittel (z.B. Vitamine, Magnesium...) ein? ja nein

Wenn ja, welche?

.....
→ Seit wann leiden sie an Harnwegsinfekten?

Wann war der erste? Wann war der letzte?

.....
→ Nehmen Sie derzeit ein Antibiotikum? ja nein

Wenn ja, welches?

.....
Wir danken für Ihre Mitarbeit!

7.3 Symptomenfragebogen Harnwegsinfekt

Symptomenfragebogen Harnwegsinfekt

Studie zu Behandlung von Harnwegsinfekten mit Antibiotika oder ätherischen Ölen bzw. in deren Kombination.

Praxisgemeinschaft Dr. Dorfinger, Institut für Pharmazeutische Chemie/Universität Wien

Klebeetikette

Bitte geben Sie an, ob Sie die folgenden Symptome/Probleme in den vergangenen 24 Stunden hatten und wie heftig Sie diese empfunden hatten (bitte zutreffende Nummer jeweils einkreisen)				SYMPTOME	Wenn Sie die folgenden Symptome/Probleme in den letzten 24 Stunden hatten, geben Sie bitte an, wie sehr Sie dadurch beeinträchtigt waren (bitte zutreffende Nummer jeweils einkreisen)			
Keine	Mild	Mäßig	Stark		Nicht	Wenig	Mäßig	Stark
				Häufiger Toilettenbesuch wegen Harndrangs				
0	1	2	3	Plötzlicher, dringender Harndrang	0	1	2	3
0	1	2	3	Schmerzen und Brennen beim Urinieren	0	1	2	3
0	1	2	3	Blase wird nicht leer, nur kleine Harnmengen	0	1	2	3
0	1	2	3	Schmerzen/Druckgefühl im Unterbauch	0	1	2	3
0	1	2	3	Schmerzen im unteren Rücken/Becken	0	1	2	3
0	1	2	3	Blutiger Harn	0	1	2	3

Bitte geben sie das Gesamtausmaß und die Heftigkeit Ihrer Beschwerden durch den Harnwegsinfekt an, wie Sie sie im Augenblick empfinden:

Nicht	Wenig	Mäßig	Stark
0	1	2	3

Ich habe diese Angaben selbst gemacht und bestätige deren Richtigkeit.

Wien, am

Unterschrift:

7.5 Fragebogen zur Duftbewertung

NAME _____ DATUM _____

Kenn-Nr _____

Bitte bewerten Sie durch **Anbringen einer senkrechten Linie** ...

... wie **angenehm** Sie den Duft des Pflegeöls empfinden

sehr _____ sehr
unangenehm _____ angenehm

... wie **bekannt** Ihnen der Duft des Pflegeöls ist

völlig _____ sehr
unbekannt _____ bekannt

... wie **intensiv** Sie den Duft des Pflegeöls empfinden

geruchlos _____ sehr
intensiv _____

... wie **anregend/beruhigend** empfanden Sie den Duft des Pflegeöls

beruhigend _____ anregend

... wie **angenehm** empfanden Sie **die gesamte Therapie**

sehr _____ sehr
unangenehm _____ angenehm

7.6 Gebrauchsinformationen

Bitte nehmen Sie 2 volle Pipetten und massieren Sie das
Öl 2 x täglich (z.B. in der Früh und am Abend) auf den
Unterbauch ein