

Forschungsansatz mit ätherischen Ölen

Ina Zielke und Robbin Zielke

Die Erforschung ätherischer Ölkombinationen zur adjuvanten Antibiose im Rahmen einer ganzheitlichen PA-Behandlung

Das Zeitalter bakterieller Resistenzen

Mit der Entdeckung des Penicillins durch Alexander Fleming begann ein neues Zeitalter der medizinischen Versorgung. Eine Vielzahl der bis dato vorherrschenden bakteriellen Infektionskrankheiten konnten mit dem aus dem Pilz stammenden Antibiotikum behandelt und geheilt werden. Die dadurch angestoßene Entwicklung und die daraus entstandenen antibiotischen Mittel brachten eine Vielzahl hochpotenter Antibiotika hervor. Mit diesem neu gewonnenen medizinischen Werkzeug stellte

sich ein Sicherheitsverständnis ein, welches die bakteriologischen Herausforderungen der Zeit als handhabbare Erkrankung und temporäre Infektion des menschlichen Körpers verstand. Antibiotika traten weltweit ihren Siegeszug an und hielten Einzug in die Humanmedizin, in den Schiffsbau in Form antibiotischer Lackkomponenten oder in die Massentierhaltung als Präventionsstrategie. Doch 95 Jahre nach Flemming's Entdeckung sieht sich die Menschheit mit einer neuen Herausforderung konfrontiert: Die stark zunehmende Resistenzbildung von Bakterien gegen konventionelle Antibiotika.

Zusammenfassung

Mit der Entdeckung des Penicillins durch Alexander Fleming begann ein neues Zeitalter der medizinischen Versorgung. Eine Vielzahl der bis dato vorherrschenden bakteriellen Infektionskrankheiten konnten mit dem aus dem Pilz stammenden Antibiotikum behandelt und geheilt werden. Die dadurch angestoßene Entwicklung und die daraus entstandenen antibiotischen Mittel brachten eine Vielzahl hochpotenter Antibiotika hervor. Mit diesem neu gewonnenen medizinischen Werkzeug stellte sich ein Sicherheitsverständnis ein, welches die bakteriologischen Herausforderungen der Zeit als handhabbare Erkrankung und temporäre Infektion des menschlichen Körpers verstand. Antibiotika traten weltweit ihren Siegeszug an und hielten Einzug in die Humanmedizin, in den Schiffsbau in Form antibiotischer Lackkomponenten oder in die Massentierhaltung als Präventionsstrategie. Doch 95 Jahre nach Flemming's Entdeckung sieht sich die Menschheit mit einer neuen Herausforderung konfrontiert: Die stark zunehmende Resistenzbildung von Bakterien gegen konventionelle Antibiotika.

Die zunehmende Resistenzbildung von Bakterien durch eine sorglose Verschreibungspraxis und der präventiven Gabe von Antibiotika in der Massentierhaltung setzen die Bakterien verstärkt unter Selektionsdruck. In der Konsequenz werden perspektivisch bakterielle Infektionskrankheiten nicht mehr mit dem antibiotischen Standardprogramm bekämpft werden können, wobei bereits heute ca. 1,27 Millionen Todesfälle auf bakterielle Resistenzen zurückzuführen sind. Hier bietet die Natur in Form von ätherischen Ölen, Hydrolaten und Naturesenzen ein breites Angebot an antibiotisch wirksamen Stoffen, welche sukzessive in Potenz und Anwendung zu erforschen sind. Dabei wird es insbesondere darum gehen, das synergistische Potenzial dieser Stoffe in Stoffgemischen zu entlüften, um hochpotente antibiotische Mittel bereitstellen zu können.

Schlüsselwörter: Ätherische Öle, Ätherische Öltrepturen, Hemmhof, Hemmwirkung, Antibiotika, Mikrobiom, Bakterienresistenzen

Verwendung antibiotischer Mittel

Im Hinblick auf die Verwendung von Antibiotika in der Humanmedizin konstatiert das wissenschaftliche Institut der AOK, dass im Jahr 2019 „34 Millionen Verordnungen im Wert von 766 Millionen Euro auf Antibiotika [entfielen]. Das entspricht etwa jeder 20. ambulanten Verordnung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).“ [1] Ein großes Problem stellt die sorglose Verschreibungspraxis dar. In diesem Zusammenhang berichtet die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, dass die Ärzteschaft in einigen Fällen fälschlicherweise Antibiotika rein symptomatisch und ohne eindeutige Indikation auch bei grip-palen Infekten und viral bedingten Erkältungen verschreibt [2]. Insbesondere in der Zahnmedizin dient das klinische Bild bei PA-Patienten:innen oftmals als Grundlage für die Anwendung des Winkelhoff-Komplexes ohne das involvierte Keimspektrum zu kennen [3]. Dies hat zur Folge, dass in und auf dem Menschen lebende Bakterien unter Selektionsdruck geraten und die Bildung von Resistenzen begünstigt wird. Problematisch ist in diesem Kontext die Fähigkeit der Bakterien die erworbenen Resistenzen über verschiedene Strategien mit anderen Bakterien zu teilen. Dazu nutzen sie den vertikalen bzw. horizontalen Gentransfer, bei dem einerseits die Resistenzgene durch Zellteilung an die Tochterzellen oder andererseits über Plasmabrücken an andere Bakterien weitergegeben werden. Dies potenziert den negativen Effekt der bakteriellen Resistenzbildung über weite Teile der Bakteriengemeinschaft hinweg und sorgt für eine rasche Verbreitung relevanter Resistenzgene [4]. Erschwerend kommt hinzu, dass der Einsatz von Antibiotika in der Agrarwirtschaft produktionstechnisch etabliert ist. Ins-

besondere im Hinblick auf die Nahrungsmittelproduktion haben sich vor dem Hintergrund der Flächenkonkurrenz Tierhaltungsformen etabliert, bei denen die Tiere zur Maximierung der Fleischproduktion auf einer denkbar kleinen Fläche gehalten werden. Diese als Massen- oder Intensivtierhaltung bezeichnete Fleischproduktion geht mit einer Vielzahl veterinärmedizinisch beschriebener bakterieller Infektionskrankheiten einher, die die Tiere im Zuchtprozess belasten und für die Zuchtbetriebe einen betriebswirtschaftlichen Risikofaktor darstellen. Vor diesem Hintergrund werden präventiv antibiotische Mittel verabreicht, die sich sodann im fertig verarbeiteten Fleisch wiederfinden können und somit Teil der menschlichen Nahrungskette werden [5]. Die so aufgenommenen antibiotischen Wirkstoffe gelangen mit der Nahrungsaufnahme in den Körper und konfrontieren die bakterielle Gemeinschaft des Magen-Darm-Mikrobioms mit einer permanent belastenden Hemmwirkung. Der damit einhergehende Selektionsdruck ist zwar ungleich schwächer als bei einer systemischen Antibiotikagabe, begünstigt jedoch die Gewöhnung der bakteriellen Gemeinschaft an die aufgenommenen Stoffe.

Problematisch ist die Kombination aus sorgloser Verschreibungspraxis im human- und zahnmedizinischen Umfeld und der präventiven Gabe von Antibiotika im Rahmen der Massen- bzw. Intensivtierhaltung. Durch die alltägliche Aufnahme belasteter Nahrungsmittel wird die Resistenzbildung von in und auf dem Menschen lebenden Bakterien begünstigt, die im Krankheitsfall durch entsprechende Antibiotika nicht mehr behandelt werden können. Darüber hinaus wird der Effekt durch die zunehmende Kontamination von aufbereitetem Trinkwasser mit Antibiotikarückständen [6] und durch die steigende Verschreibung von Reserveantibiotika verstärkt [7]. Folglich versagen so-

Summary

The oral cavity provides a habitat for several hundred species. A new age in medical care began with the discovery of penicillin by Alexander Fleming. A large number of the bacterial infectious diseases that had prevailed to date could be treated and cured with the antibiotic derived from the fungus. The development triggered by this and the resulting antibiotic agents produced a large number of highly potent antibiotics. With this newly acquired medical tool, an understanding of safety emerged that understood the bacteriological challenges of the time as a manageable disease and temporary infection of the human body. Antibiotics began their triumphal procession worldwide and found their way into human medicine, into shipbuilding in the form of antibiotic paint components or into factory farming as a prevention strategy. But 95 years after Fleming's discovery, humanity is confronted with a new challenge: the rapidly increasing resistance of bacteria to conventional antibiotics.

The increasing resistance of bacteria due to careless prescription practices and the preventive administration of antibiotics in factory farming put the bacteria under increased selection pressure. As a consequence, bacterial infectious diseases will no longer be able to be combated with the standard antibiotic program in the future, with around 1.27 million deaths already being attributable to bacterial resistance. Here, nature in the form of essential oils, hydrolates and natural essences offers a wide range of antibiotically active substances, which are to be successively researched in terms of potency and application. In particular, it will be a matter of venting the synergistic potential of these substances in mixtures of substances in order to be able to provide highly potent antibiotic agents.

Key words: essential oils, essential oil formulations, zone of inhibition, inhibitory effect, antibiotics, microbiome, bacterial resistance

wohl die Antibiotika erster Wahl als auch die Reserveantibiotika, sodass bereits heute multiresistente Bakterien als ernst zu nehmendes Problem der weltweiten Gesundheit eingestuft werden [8]. Die systematische Analyse des Institute of Health Metrics and Evaluation der University of Washington konstatiert in diesem Zusammenhang, dass es im Jahr 2019 schätzungsweise zu 4,95 Millionen Todesfällen im Zusammenhang mit bakteriellen Resistenzen kam, wobei davon 1,27 Millionen Todesfälle alleine auf bakterielle Resistenzen zurückzuführen sind [9].

Dieselbe betriebswirtschaftliche Logik, die die Fleischproduzenten zum ökonomisch legitimierten Einsatz von Antibiotika treibt, limitiert die Forschung und Entwicklung neuer antibiotischer Mittel. „Unter den 316 neuen Wirkstoffen, die die pharmazeutische Industrie in den letzten zehn Jahren in Deutschland auf den Markt gebracht hat, waren nur acht neue antibiotische Wirkstoffe.“ [1] Diese Bilanz findet ihre Begründung in der einfachen Tatsache, dass sich die Entwicklung von Antibiotika ökonomisch nicht lohnt [10]. Die Forschungs- und Entwicklungskosten stehen in einem unternehmerischen Missverhältnis zum zu erwartenden Gewinn. Dies ist insbesondere darin begründet, dass antibiotische Mittel temporär angewendet werden und für gewöhnlich nach einigen Tagen wieder abgesetzt werden können. Die Nutzungsdauer ist zu kurz und die Nutzerschaft (noch) zu klein, als das sich damit die Gewinnerzielungsabsicht privatwirtschaftlich orientierter Unternehmen befriedigen ließe.

Zahnmedizin als Ausgangspunkt antibiotischer Forschung

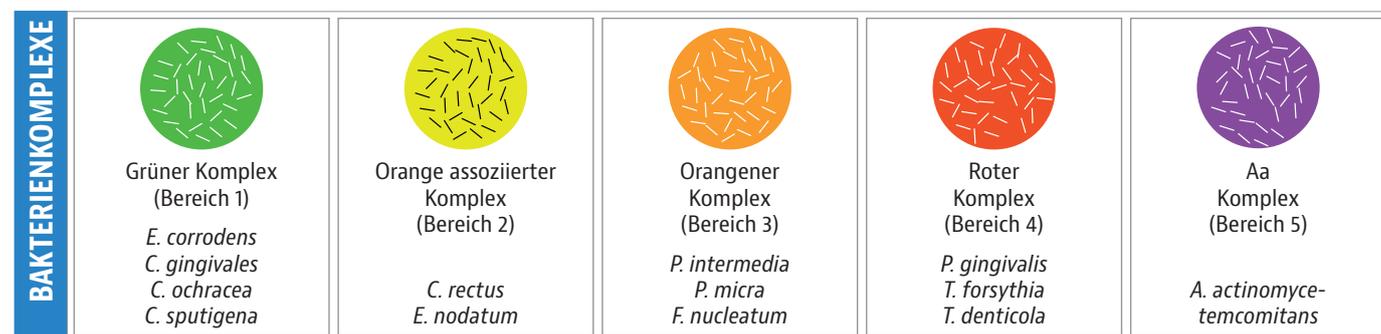


Abb. 1: Detektierbare Bakterien mit Bakterienkomplexzuordnung, eigene Darstellung, Oleadent GmbH, Befundbericht

Die Erkenntnis, dass die zunehmende bakterielle Resistenzbildung und die derzeit überschaubare Anzahl von Forschungs- und Entwicklungsvorhaben die Menschheit in Zukunft mit großen Herausforderungen konfrontiert, bewog uns neue Wege in der Forschung und Entwicklung antibiotischer Mittel zu beschreiten. Dabei liegt unser Anspruch darin, ausschließlich Stoffe zu nutzen, die nicht chemisch synthetisiert werden und im besten Fall naturrein sind. Im Hinblick auf den Forschungsgegenstand suchten wir nach einem überschaubaren Gegenstandsbereich, den wir in der bakteriellen Infektionskrankheit Parodontitis fanden. Der Gegenstandsbereich er-

schien deshalb geeignet, da die wissenschaftliche Literatur lediglich eine begrenzte Zahl involvierter Bakterien beschreibt, die involvierten Bakterien in einem begrenzten Wirkraum vorzufinden sind und die Infektionskrankheit endemisch etabliert ist. Die Komplexität erschien uns seinerzeit gering, was sich jedoch im Laufe unserer Forschung als falsch erwies. Insbesondere die Gewebeinvasivität einiger involvierter Parodontitis-Bakterien und die sich im Laufe der Progression verändernden Habitate sind in diesem Zusammenhang als Komplexitätstreiber anzuerkennen. Vor diesem Hintergrund mussten wir neben der Konstitution der Taschen-Mikrobiota im Progressionsverlauf auch die Habitatstrukturen in unsere Überlegungen einbeziehen. Zur systematischen Erforschung hochpotenter antibiotischer Wirkmischungen konzeptionierten wir auf Grundlage dieser Überlegungen ein kaskadiertes Forschungsdesign, welches sich in die folgenden fünf Schritte gliedert:

Schritt 1: Kultivierung der Parodontitis-Markerkeime

Zu Beginn versuchten wir die dreizehn in der Literatur beschriebenen Parodontitis-Markerkeime auf Blutagar-Platten zu kultivieren. Die Herausforderung bestand insbesondere darin, den Aufbau und die Physiologie der Bakterien zu verstehen, um ein bestmögliches Wachstum zu erzielen. Die Tatsache, dass es sich teilweise um obligat anaerobe Bakterien handelte, erschwerte anfänglich die Kultivierung und machte die Entwicklung eigener Kultivierungsstrategien erforderlich. Inzwischen sind wir jedoch in der Lage jedwedes Bakterium zu kultivieren, selbst wenn es sich um ein atmosphärisches Sensibelchen handelt.

Schritt 2: Literaturrecherche zu potenziell antibiotisch wirksamen Naturessenzen

Im zweiten Schritt recherchierten wir auf Grundlage von Sekundärliteratur potenziell antibiotisch wirksame Naturessenzen. Wir studierten systematisch religiöse Schriften, wie z.B. die Bibel, den Koran und die Thora und suchten nach überlieferten Anwendungen. Darauf aufbauend erweiterten wir unsere Recherche auf zeitgenössische Fachliteratur und integrierten auch Ergebnisse aus verfügbaren Dissertationen zu diesem Thema. Hier stießen wir allem voran auf Anwendungen mit ätherischen Ölen und Hydrolaten. Ernüchternd war dabei die Erkenntnis, dass wir keine



Studien fanden, in deren Rahmen ätherische Öle und Hydrolate systematisch und strukturiert auf ihre antibiotische Wirkung bei bestimmten Infektionskrankheiten untersucht worden. Lediglich Arbeiten mit vereinzelt ätherischen Ölen und einzelnen involvierten Bakterien ließen sich auffindbar machen.

Schritt 3: Einzel-Hemmtests auf einzelne Bakterien

Im Rahmen der ersten Forschungsreihe penetrierten wir die dreizehn Parodontitis-Markerkeime mit vierzig verschiedenen Ölen. Die verwendeten Öle waren ätherische Öle und Speiseöle. Obschon die erzielten Hemmwirkungen bemerkenswert waren, standen sie teilweise entgegen unserer Erwartungshaltung. In der Literatur als hochpotent beschriebene Öle bildeten auch nach wiederholten Tests keinen signifikanten Hemmhof, wohingegen als nicht potent geltende Öle eine signifikante Hemmwirkung erzielten. Als gutes Beispiel dient in diesem Zusammenhang das Kokosöl. Diesem Öl wird in einigen populärwissenschaftlichen Sachbuch-Publikationen eine antibiotische Wirkung zugeschrieben, die wir im Rahmen unserer Forschung nicht bestätigen konnten. Bei keinem der von uns getesteten Parodontitis-Markerkeime konnte eine signifikante hemmende Wirkung des Kokosöls nachgewiesen werden.

Die aus den Einzel-Penetrationstests gewonnenen Ergebnisse kombinierten wir mit von uns parametrisierten Eigenschaften der verwendeten Öle und der involvierten Bakterien, sodass wir in Abhängigkeit von der Anatomie und der Morphologie der verschiedenen Bakterien zielgerichtet weitere geeignete Öle identifizieren konnten. Diese integrierten wir in unsere Forschungsreihe und fokussierten uns im Weiteren auf ätherische Öle als Hemmstoff und auf Speiseöle als Trägeröl.

Schritt 4: Multi-Hemmtests auf einzelne Bakterien

Auf Grundlage der erarbeiteten Datenbank begannen wir die synergistische und antagonistische Wirkung von ätherischen Ölkombinationen systematisch zu testen. Hierzu kaskadierten wir die unterschiedlichen Komplexitätsstufen (bis zu fünf ätherische Öle in verschiedenen Konzentrationen) und entwickelten ein mathematisches Modell, mit dessen Hilfe wir datenbankbasiert

verschiedene ätherische Ölkombinationen zielgerichtet antizipieren konnten. Diese ätherischen Ölkombinationen testeten wir an den Parodontitis-Markerkeimen und erhielten wieder Ergebnisse, die wir nicht erwartet hatten. Während sich die Vielzahl der getesteten ätherischen Öle in einer Kombination gegenseitig in ihrer Hemmwirkung neutralisierten, potenzierten sich andere signifikant. In diesem Zusammenhang verzeichneten wir Ergebnisse, die nur noch in Verdünnung messbar waren, da sich der Hemmhof über die gesamte Petrischale erstreckte. Bemerkenswert ist hierbei, dass die ätherischen Ölkombinationen bakterienspezifisch wirken und wir einige ätherische Ölkombinationen identifizieren konnten, die gleichzeitig gegen unterschiedliche Bakterien wirken. Insbesondere durch die Verwendung eines suboptimalen Trägeröls im Rahmen der Anwendung kann die antibiotische Wirkung der ätherischen Ölkombination signifikant herabgesetzt werden.

Schritt 5: Multi-Hemmtests auf Bakteriengemeinschaften

Die Bakterienzusammensetzung bei der Parodontitis ist stark durch die Progressionsstufe determiniert. Diese lässt sich mit Hilfe einer labordiagnostischen Bakteriendetektion bestimmen. Da die ätherischen Ölkombinationen auf verschiedene Bakterien ganz unterschiedliche Hemmwirkungen haben, sollten ätherische Öle und deren Kombinationen immer nur progressionsabhängig angewendet werden. Dies bedeutet, dass Patienten mit Bakterien aus dem Brückenkomplex andere ätherische Ölkombinationen anwenden sollten, als Patienten mit Bakterien aus dem weiter fortgeschrittenen roten Komplex. Die ätherischen Ölkombinationen müssen also auf die progressionsbedingte Bakteriengemeinschaft hin entwickelt werden, sodass die antibiotisch wirksamen Stoffgemische alle involvierten Bakterien signifikant hemmen. Vor diesem Hintergrund begannen wir Bakteriengemeinschaften zu kultivieren und gezielt ätherische Ölkombinationen auf eine große bakterielle Wirkbreite zu optimieren. Dabei verfolgen wir den Anspruch, eine Alternative zu konventionellen Antibiose-Konzepten zu schaffen und die entwickelten ätherischen Ölkombinationen als adjuvante Anwendung im Rahmen einer ganzheitlichen PA-Behandlung zu etablieren.

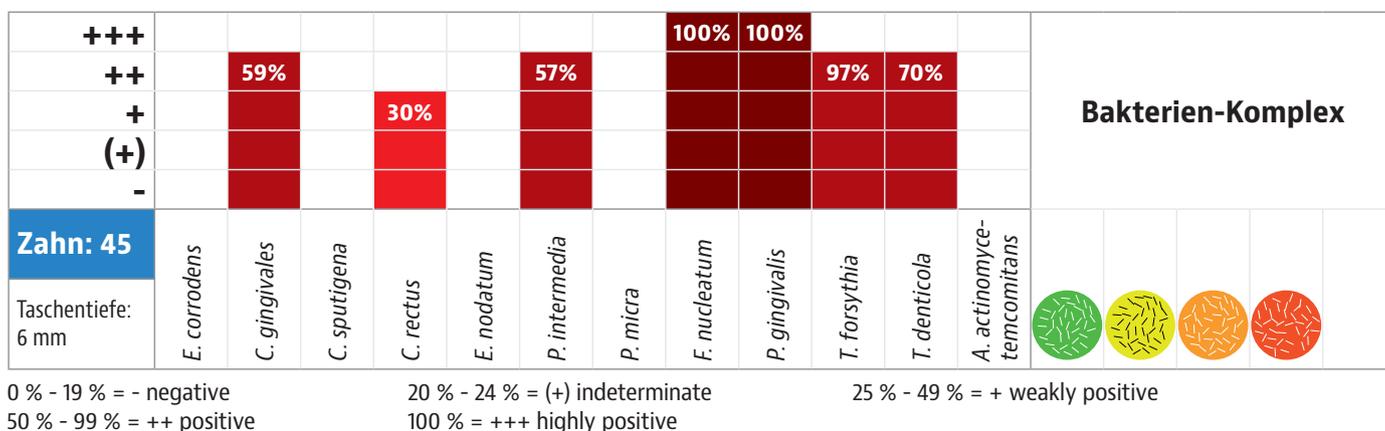


Abb. 2: Keimverteilungsschema mit CutOffs am Beispiel der Regio 45, Oleadent GmbH, Befundbericht

Fazit und Ausblick

Die ersten Ergebnisse aus den unterschiedlichen Forschungsreihen zeigten, dass sich signifikante Hemmwirkungen mit ätherischen Ölen und ätherischen Ölkombinationen bei den involvierten Parodontitis-Markerkeimen erzielen lassen. Insbesondere durch die gezielte Optimierung der ätherischen Ölkombinationen konnten weitere Verbesserungen bei der Hemmwirkung erzielt werden. Der direkte Vergleich mit etablierten Dentalantibiotika zeigte überdies, dass die Hemmwirkungen einiger ätherischer Ölkombinationen die Hemmwir-

kung der Dentalantibiotika übersteigt. Dies wiederum macht die ätherischen Ölkombinationen zu einer Alternative bei lokal applizierten antibiotischen Mitteln. Das weitere Forschungsvorgehen wird davon geprägt sein, die noch laufenden Forschungsreihen für die Parodontitis- und Kariesbakterien abzuschließen und die gewonnenen Forschungsergebnisse für die Publikation vorzubereiten. Perspektivisch wird das kaskadierte Forschungsdesign um erhaltenswürdige Bakterien zu ergänzen sein, um Schädigungen des Mund-Mikrobioms zu minimieren oder auszuschließen.

Autoren



Ina Zielke

i.zielke@oleadent.de

Wissenschaftliche Leitung
 bei Oleadent
 Venloer Straße 92
 41462 Neuss



Robbin Zielke

r.zielke@oleadent.de

Literatur

- [1] Wissenschaftliches Institut der AOK: Jedes zweite verordnete Antibiotikum ist ein Reser-vedikament, Berlin 2020
- [2] Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.: Weit verbreitet: Irrtümer rund um Antibiotika und Resistenzen, Berlin 2019
- [3] DG Paro: Die Behandlung von Parodontitis Stadium I bis III: Die deutsche Implementierung der S3-Leitlinie „Treatment of Stage I–III Periodontitis“ der European Federation of Periodontology (EFP), Berlin 2020
- [4] Madigan M. T., Martinko J. M., Brock T. D.: Brock - Mikrobiologie, Pearson Studium, 11. Aufl., München 2009
- [5] R-Biopharm AG: Antibiotika im Fleisch: 5 Fakten zu Rückständen in Lebensmitteln, Online accessed 30. Januar 2023
- [6] Winzenbacher R, Seitz W, Schulz, W: Bedeutung der Spurenstoffanalytik für die Wasserversorgung – Was, wie, warum?. In Zweckverband Landeswasserversorgung LW Schriftenreihe 2015, Heft 30 Beitrag 6, 66-75.
- [7] Davies J, Davies D: Origins and evolution of antibiotic resistance. In American Society for Microbiology (Hrsg.): Microbiology and molecular biology reviews 2010, Vol. 74, Nr. 3: 417–433.
- [8] World Health Organization: Ten threats to global health in 2019, Online accessed 30. Januar 2023
- [9] Murray C et al.: Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. In Elsevier Inc. (Hrsg.): The Lancet 2022; Vol. 399, Nr. 10325: 629–655. London 2022
- [10] Baars C, Lambrecht O: Entwicklung von Antibiotika - Eine Katastrophe mit Ansage, Online accessed 31. Januar 2023