



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

Systematischer Review über die anti-bakterielle Wirksamkeit von Zubereitungen aus *Matricaria chamomilla*, *Salvia officinalis* und *Melaleuca alternifolia* für die Mundhöhle

Bucher, Monika Maria

Abstract: Der vorliegende systematische Review untersucht die anti-bakterielle Wirksamkeit von Zubereitungen aus *Matricaria chamomilla*, *Salvia officinalis* und *Melaleuca alternifolia* für die Mundhöhle. Das Ziel ist eine Aussage bezüglich der klinischen Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen als Mundspüllösung machen zu können. In der Einleitung werden die aus zahnmedizinischer bzw. phytotherapeutischer Sicht wichtigen Aspekte der Fragestellung beleuchtet. Von zahnmedizinischer Seite her sind dies die speziellen Gegebenheiten für die Bakterien in der Mundhöhle, deren Organisation in einem Biofilm und die nur sehr kurze Anwendungsdauer einer Mundspüllösung von wenigen Minuten pro Tag. Bei Untersuchungen mit pflanzlichen Präparaten sind Informationen zur Pflanzenart, Wachstumsbedingungen, Herkunft, Saison und verwendeten Pflanzenteilen sehr wichtig. Informationen wie Zubereitungsart, Zusammensetzung, Qualität und Konzentration der Präparate müssen in einer Untersuchung beschrieben werden. Anhand dieser Informationen wurden die Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien für die Literaturrecherche entwickelt. In der vorliegenden Arbeit wurden nur Monopräparate berücksichtigt.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-79947>

Dissertation

Originally published at:

Bucher, Monika Maria. Systematischer Review über die anti-bakterielle Wirksamkeit von Zubereitungen aus *Matricaria chamomilla*, *Salvia officinalis* und *Melaleuca alternifolia* für die Mundhöhle. 2013, University of Zurich, Faculty of Medicine.

Universitätsspital Zürich
Institut für Naturheilkunde
Direktor: Prof. Dr. med. R. Saller

Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. med. R. Saller

Systematischer Review über die anti-bakterielle Wirksamkeit von Zubereitungen aus *Matricaria chamomilla*, *Salvia officinalis* und *Melaleuca alternifolia* für die Mundhöhle

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Monika Maria Bucher
von Mühlau AG

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. R. Saller
Zürich 2013

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung.....	3
2 Einleitung.....	5
3 Fragestellung und Ziel.....	10
4 Material und Methode.....	10
5 Ergebnisse.....	11
5.1 Matricaria chamomilla.....	12
5.1.1 Suchstrategie.....	12
5.1.2 In-vivo-Studien zur anti-bakteriellen Wirkung von Matricaria chamomilla.....	12
5.1.3 In-vitro-Studien zur anti-bakteriellen Wirkung von Matricaria chamomilla.....	15
5.1.4 Untersuchungen zur antiinflammatorischen Wirkung von Matricaria chamomilla.....	17
5.1.5 Reviews zu Matricaria chamomilla.....	18
5.2 Salvia officinalis.....	20
5.2.1 Suchstrategie.....	20
5.2.2 In-vivo-Studien zur anti-bakteriellen Wirkung von Salvia officinalis.....	21
5.2.3 In-vitro-Studien zur anti-bakteriellen Wirkung von Salvia officinalis.....	24
5.2.4 Reviews zu Salvia officinalis.....	24
5.3 Melaleuca alternifolia.....	25
5.3.1 Suchstrategie.....	25
5.3.2 In-vivo-Studien zur anti-bakteriellen Wirkung von Melaleuca alternifolia.....	26
5.3.3 In-vitro-Studien zur anti-bakteriellen Wirkung von Melaleuca alternifolia.....	31
5.3.4 Reviews zu Melaleuca alternifolia.....	32
6 Extrahierte Daten.....	34
6.1 Extrahierte Daten aus eingeschlossenen Studien zu Matricaria chamomilla.....	34
6.2 Extrahierte Daten aus eingeschlossenen Studien zu Salvia officinalis.....	36
6.3 Extrahierte Daten aus eingeschlossenen Studien zu Melaleuca alternifolia.....	37
7 Diskussion.....	41
8 Abkürzungsverzeichnis.....	51
9 Literaturverzeichnis.....	52
10 Danksagung.....	57
11 Curriculum Vitae.....	58

1 Zusammenfassung

Fragestellung und Ziel

Der vorliegende systematische Review untersucht die anti-bakterielle Wirksamkeit von Zubereitungen aus *Matricaria chamomilla*, *Salvia officinalis* und *Melaleuca alternifolia* für die Mundhöhle. Das Ziel ist eine Aussage bezüglich der klinischen Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen als Mundspüllösung machen zu können.

In der Einleitung werden die aus zahnmedizinischer bzw. phytotherapeutischer Sicht wichtigen Aspekte der Fragestellung beleuchtet. Von zahnmedizinischer Seite her sind dies die speziellen Gegebenheiten für die Bakterien in der Mundhöhle, deren Organisation in einem Biofilm und die nur sehr kurze Anwendungsdauer einer Mundspüllösung von wenigen Minuten pro Tag. Bei Untersuchungen mit pflanzlichen Präparaten sind Informationen zur Pflanzenart, Wachstumsbedingungen, Herkunft, Saison und verwendeten Pflanzenteilen sehr wichtig. Informationen wie Zubereitungsart, Zusammensetzung, Qualität und Konzentration der Präparate müssen in einer Untersuchung beschrieben werden. Anhand dieser Informationen wurden die Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien für die Literaturrecherche entwickelt. In der vorliegenden Arbeit wurden nur Monopräparate berücksichtigt.

Material und Methode

Die Literatursuche wurde in den elektronischen Datenbanken PubMed/Medline und Embase vom 01.01.1975 bis 19.09.2011 durchgeführt. Zusätzlich wurde in den gefundenen Studien per Handsuche nach weiteren Studien gesucht. Es wurden Veröffentlichungen in Deutsch, Englisch, Französisch und Italienisch berücksichtigt. Die Pflanzennamen in Latein, Englisch und Deutsch wurden mit den Suchbegriffen *dentistry*, *oral*, *bacteria*, *mouth*, *mucosa*, *antibacterial*, *mouthwash*, *mouthrinse*, *biofilm* und *streptococcus mutans* kombiniert.

Ergebnisse

Zum Thema *Matricaria chamomilla* wurden 231 Veröffentlichungen gefunden, von denen 2 Studien den Einschlusskriterien entsprachen. Bei *Salvia officinalis* wurden 257 Untersuchungen gefunden, von denen ebenfalls 2 Artikel eingeschlossen werden konnten. Von den 359 Veröffentlichungen zu *Melaleuca alternifolia* wurden 4 klinische Studien berücksichtigt. Von diesen 8 eingeschlossenen Studien waren 7 klinische Untersuchungen und eine Laborstudie. Bei der eingeschlossenen Laborstudie wurde im Gegensatz zu anderen In-vitro-Untersuchungen ein Biofilmmodell verwendet und die kurze Wirkzeit von wenigen Minuten berücksichtigt.

Die Studien waren vom Studiendesign her sehr unterschiedlich aufgebaut. Es wurden eine Kamillentinktur, ein Kamillentee, zwei Salbeitees, 3 Teebaumöllösungen (0.34%, 0.2%, 1.5%) und ein Teebaumölgel (2.5%) untersucht. In einigen Studien fehlten Angaben zur verwendeten Pflanze, Drogenqualität, Dosierung und Zubereitungsart. Auch die Intervention und Therapiedauer waren sehr unterschiedlich: Applikation der Testlösung in gereinigte bzw. ungereinigte parodontale Taschen 1x pro Tag während 60 Tagen, Aussetzen eines Biofilms an die Testlösung während 1 oder 3 Minuten, Anwendung der Spüllösung mindestens 6x pro Tag während 21 Tagen in Kombination mit anderen Prophylaxemassnahmen, 30 Sekunden Spüldauer und Effektmessung direkt danach, Spülung 2x2 Minuten pro Tag während einer Woche ohne weitere Reinigungsmassnahmen, Mundspülung 1 Minute pro Tag während einer Woche mit „normalem“ Zähne putzen,

Mundspülung 3x pro Tag mindestens 60-90 Sekunden mit „normalem“ Zähne putzen, Anwendung eines Testgels als Zahnpaste während 8 Wochen mindestens 2 Minuten 2x pro Tag.

In gleichem Mass unterschieden sich auch die Art der Messung der antibakteriellen Wirksamkeit. Es wurden Verhältnisse von vorhandenen Bakterienarten bestimmt, Colony forming units in Speichelproben ausgezählt, Plaqueindex, Plaque area, Gingivaindex, Papillenblutungsindex und Sulcusblutungsindex bestimmt und Plaqueproben genommen.

Weiter waren auch die Kontrollmethoden sehr unterschiedlich. Gewisse Studien führten Kontrolllösungen mit wie destilliertes Wasser, Chlorhexidin, eine Vehikellösung mit destilliertem Wasser, spearmint essence und Sorbitol, eine Placebomundspüllösung mit Sorbitol, Glycerin, Aqua, PEG-40-Hydrogenated Castor Oil, Natrium Saccharinum und Aroma oder ein Chlorhexidingel und ein Placebogel. Gewisse Studien führten Kontrollwochen mit normaler Mundhygiene durch, bei anderen erhielten alle Probanden zu Beginn eine professionelle Zahnreinigung.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien waren wiederum sehr unterschiedlich. Für eine Kamillentinktur wurde ein positives Ergebnis gefunden. Eine Untersuchung zu Kamille und zwei zu Salbei fanden keine antibakterielle Wirksamkeit der verwendeten Teezubereitungen. Zu Teebaumöl fanden eine Studie keine signifikanten und drei Studien zum Teil signifikante Verbesserungen der Untersuchungswerte.

Schlussfolgerung und Aussicht

Aufgrund der vorliegenden Daten zu Zubereitungen der 3 ausgewählten Arznei- und Heilpflanzen ist die Beurteilung antibakterieller Wirkungen und einer allfälligen Wirksamkeit im Bereich der Mundhöhle derzeit nicht abschliessend möglich. Für Zubereitungen aus Kamillenblüten und Salbeiblättern ist die Datenlage für eine diesbezüglich wissenschaftliche fundierte Aussage noch unzureichend. Die deutlich umfangreichere Datenlage zu australischen Teebaumölzubereitungen lässt Teebaumöl jedoch derzeit als eine sinnvolle Ergänzung zur Mundhygiene erscheinen. Insgesamt sind für die analysierten Zubereitungen mehr aussagekräftige klinische Studien, v.a. auch in weiteren Konzentrationsstufen, erforderlich aber auch gerechtfertigt. Die bisherige Untersuchungssituation bei Teebaumöl scheint forschungsmässig quantitativ und qualitativ aussichtsreicher zu sein als bei den anderen beiden Pflanzen. Teebaumöl in kommerziell erhältlichen Fertigpräparaten (Medizinalprodukte) kann bereits jetzt als eine sinnvolle Ergänzung zur täglichen Mundhygiene einschliesslich üblicher Präventivmassnahmen angesehen werden. Die bisherigen Daten weisen zudem darauf hin, dass die Anwendung der untersuchten Zubereitungen aus diesen Pflanzendrogen nur wenige und keine gravierenden unerwünschten Wirkungen mit sich bringen.

2 Einleitung

Biofilmbildung

Mikroorganismen beginnen mit der Besiedelung der Mundhöhle schon direkt nach der Geburt. Im Verlaufe der Zeit verändern sich Anzahl und Artenzusammensetzung ständig. Mit dem ersten Zahn entsteht ein neuer Besiedelungsstandort fernab des Immunsystems auf einer relativ glatten Oberfläche, der für gewisse primäre Kolonialisatoren sehr attraktiv ist. Hat sich schon mal eine erste Gruppe von Mikroorganismen angelagert, können sich auch andere Arten mit anderen Bedürfnissen besser anlagern. Es entsteht ein Biofilm mit steigender Komplexität, auch Plaque genannt. Eine detailliertere Beschreibung findet man im Lehrbuch „Einführung in die Zahnerhaltung“ von E. Hellwig, J. Klimek und T. Attin¹:

„Plaque ist ein strukturierter, zäher, verfilzter Zahnbelag ... aus Speichelbestandteilen, bakteriellen Stoffwechselprodukten, Nahrungsresten und Bakterienzellen... Die Entwicklung der Zahnplaque vollzieht sich in mehreren Schritten:

Auf einer gründlich gereinigten Zahnoberfläche adsorbiert ein unstrukturierter azellulärer Film... Dieses Häutchen besteht in erster Linie aus Proteinen des Speichels..., die aufgrund ihrer Eigenladungen an die Kalzium- und Phosphatgruppen des Apatits der Zahnhartsubstanzen elektrostatisch binden können. Die Pellikel ist semipermeabel, d.h., sie steuert in einem gewissen Ausmass die Austauschvorgänge zwischen Mundhöhlenmilieu, Plaque und Zahn. Sie befeuchtet zudem den Zahn und schützt ihn so beim Essen vor Abrasion.

An diese Membran heften sich innerhalb weniger Stunden selektiv zuerst grampositive Kokken (Streptococcus salivarius, Streptococcus oralis, Streptococcus mitis) und Aktinomyzeten an. Später folgen weitere Streptokokken und Veillonellen, aber auch Prevotella und Fusobakterien. Stäbchen und Filamente überwiegen in einer sieben bis 14 Tage alten Plaque.

Die Plaque wächst dann durch Teilungsvorgänge bzw. Akkumulation weiterer Bakterien über spezifische Adhäsions- und Kohäsionsphänomene, durch direkten Zellkontakt oder mit Hilfestellung durch Plaquematrixkomponenten. Mit zunehmendem Alter gewinnt die Plaque eher anaeroben Charakter...“

Die Organisation der Mikroorganismen in einem Biofilm bringt einige Überlebensvorteile. Sie schützt die Bakterien vor äusseren Einflüssen, erlaubt das Aufbauen von Nahrungsketten mit Stoffwechselprodukten unterschiedlicher Bakterienspezies, kann zur Steigerung der Pathogenität der vorhandenen Bakterien beitragen und ermöglicht den Informationsaustausch („quorum sensing“) zwischen den Bakterienzellen.

Im Vergleich zu frei schwimmenden planktonischen Bakterien ist die Resistenz gegenüber antibakteriellen Stoffen bei organisierten Mikroorganismen sehr stark ausgeprägt. Auch die Toleranz gegenüber extremen pH-Werten ist bei Biofilmbakterien höher.

Die Biofilmbildung wird beeinflusst durch verschiedene Faktoren. Hemmend wirken antimikrobielle Substanzen im Speichel (z.B. Immunglobuline) oder in der Nahrung (z.B. Konservierungsmittel) sowie Abscherungskräfte (z.B. beim Kauen) und Oberflächenphänomene wie Benetzung und Hydrophobie. Positiv für die Biofilmbildung sind adhäsions- und wachstumsfördernde Substanzen im Speichel und der Nahrung (z.B. Saccharose, Kalzium, Spurenelemente) aber auch bakteriell produzierte Substanzen wie Lipoteichonsäure oder Glykosyltransferase.²

Pathologien wie Karies und Parodontitis werden unter anderem durch länger bestehende

¹ Hellwig et al. 2009

² Hellwig et al. 2009

komplexe Biofilme an den Zähnen begünstigt oder ausgelöst. Daher ist es nötig die Biofilmbildung einzuschränken. Mögliche Massnahmen dazu sind die mechanische Entfernung (z.B. durch Zähnebürsten), die Reduktion der Substratzufuhr für die Bakterien (z.B. durch Reduktion der Saccharosezufuhr) und die chemische Beeinflussung durch Stoffe mit einer Antiplaquewirkung (z.B. Mundspüllösungen, Geles, Zahnpasten).

Stoffe mit Antiplaquewirkung und ihr Anwendungsbereich

In verschiedenen Studien wurden Stoffe mit anti-bakterieller Wirksamkeit untersucht. Wobei es aus oben genannten Gründen einen Unterschied zwischen der antimikrobiellen Wirkung auf Bakterien in Lösung und der Antibiofilm- oder Antiplaquewirkung gibt. Dieser wichtige Aspekt sollte beim Testen einer Mundspüllösung im Labor berücksichtigt werden.^{3,4}

Mögliche Anwendungen für antiplaque wirksame Mundspüllösungen sind:

1. Ersetzen des mechanischen Zähnebürsten, wenn es nicht möglich ist nach oraler oder parodontaler Chirurgie, bei intermaxillärer Fixation nach Frakturen, bei akuter mucosaler oder gingivaler Infektion, wenn die mechanische Mundhygiene wegen Schmerzen unmöglich ist und evtl. für Patienten mit mentaler oder physischer Behinderung.
2. Als Zusatz zur normalen mechanischen Mundhygiene in speziellen Situationen nach Scaling und Root planing wenn die Gingiva für ein paar Tage gereizt oder die Zahnwurzel überempfindlich ist.

Bei der *ersten* Anwendung spielen vor allem die Biguanide, von denen Chlorhexidin das stärkste ist, eine Rolle. Es hat eine gute Antiplaquewirkung. Eine kurze Zeit kann Chlorhexidin das Zähnebürsten ersetzen, bei längerer Anwendung entstehen Verfärbungen an den Zähnen (und nach Hellwig et al.⁵ auch Geschmacksirritationen, Desquamation von Epithelzellen und Wundheilungsstörungen).

Im *zweiten* Fall als Zusatz zur mechanischen Mundhygiene können zum Beispiel Listerine® oder Triclosan verwendet werden. Diese Stoffe haben ebenfalls ein breites anti-bakterielles Spektrum, sind aber weniger plaquehemmend.⁶

Ein weiterer Anwendungsbereich für Mundspüllösungen liegt bei der Behandlung und Prävention von Mukositis bei Patienten mit Radio- oder Chemotherapie, da dort eine mechanische Mundhygiene schwierig ist. Konventionelle Mundhygiene mit der Zahnbürste und Interdentälbürstchen ist oft kontraindiziert während einer Periode von akuter Gewebereaktion oder Mukositis. Spülung mit Peridex® Chlorhexidine Gluconate, Natron, Kochsalzlösung und Wasserstoffperoxid löst oft zusätzliche Beschwerden aus. Die ideale Mundspülung müsste für diese Patienten die orale Mikroflora reduzieren, die Reepithelialisation von Weichgewebeläsionen fördern, den pH normalisieren, einen akzeptablen Geschmack haben und nicht toxisch sein.⁷ Nun stellt sich die Frage: „Gibt es Alternativen?“

Schon seit langer Zeit werden pflanzliche Produkte als therapeutische Mittel in der Volksmedizin eingesetzt. Verschiedene Eigenschaften wie antimikrobielle oder entzündungshemmende Aktivität spielen in der Zahnmedizin eine wichtige Rolle. Auch heute werden eine grosse Anzahl pflanzlicher

³ Guggenheim et al. 2001

⁴ Shapiro et al.

⁵ Hellwig et al. 2009

⁶ Eley 1999

⁷ Carl, Emrich 1991

Produkte als Inhaltsstoffe von Zahnpasten und Mundspüllösungen verwendet. Das Ziel ist die Prävention von Karies und Biofilmbildung.⁸

Pflanzliche Zubereitungen

Um eine Pflanze zu therapeutischen Zwecken zu nutzen, muss eine passende Darreichungsform gefunden werden. Die Pflanze muss zubereitet werden. Je nach Art der Zubereitung kommen unterschiedliche Wirkspektren der pflanzlichen Vielstoffgemische zum Zug.

Eine der geläufigsten Zubereitungen ist der **Tee**.

Teepräparate findet man in Form der Schnittdroge, Teefilterbeuteln und zum Teil Instant-Tees.

Vorteile von Teefilterbeuteln sind die einfache Dosierung, die starke Zerkleinerung und damit meist bessere Extraktion der Inhaltsstoffe und das Entfallen der Entmischungstendenz. Dagegen gehen durch die starke Zerkleinerung bei Drogen mit ätherischem Öl erhebliche Anteile an Öl verloren (z.B. bei Kamille). Zudem kann der Inhalt des Beutels vom Verbraucher schlecht beurteilt werden, es können auch Fremdanteile z.B. Kamillenkraut statt nur Blüten enthalten sein. Dies ist im Lebensmittelhandel zulässig, entspricht aber nicht der Arzneimittelqualität.

Instant-Tees sind rasch zubereitet und haben eine homogene und gleich bleibende Zusammensetzung. Durch Steuerung des Herstellungsprozesses kann im Endprodukt eine Standardisierung bestimmter Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen erfolgen. Es gibt Sprühextrakte, bei welchen die Drogenextraktlösungen durch eine Düse versprüht werden. Die feinen Tröpfchen verlieren beim Absinken im Sprühturm ihre Feuchtigkeit, zurück bleiben trockene Hohlkugeln. Ätherische Öle können als Wirkstoffe wieder zugesetzt werden. Beim Granulat-Tee werden die flüssigen Drogenextrakte auf Trägermaterial (meist Saccharose) aufgesprüht und in der Wärme getrocknet. Es muss berücksichtigt werden, dass in Granulat-Tee nur 2-3% Trockenextrakt enthalten ist, während sprühgetrocknete Instant-Tees 20% Drogenextrakt enthalten. Zudem wirkt Saccharose kariogen.⁹

Für die **Teebereitung** gibt es folgende Extraktionsarten:

Am häufigsten angewendet wird der Aufguss (Infus). Die arzneilich wirksamen, getrockneten Pflanzenteile werden mit kochendem Wasser übergossen und nach 5-10 min abgeseiht. Bei der Abkochung (Decoct) wird die Droge mit kaltem Wasser angesetzt und zum Sieden erhitzt. Nach 5-10 min Kochen und kurzem Stehen lassen wird abgeseiht. Diese Teebereitung wird vor allem bei Hölzern, Wurzeln und Rinden angewendet. Der Kaltauszug (Mazerat) kommt bei schleimhaltigen Drogen zur Anwendung (z.B. Eibischwurzel oder Leinsamen). Die Droge wird mit kaltem Wasser übergossen, mehrere Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und abgeseiht. Die Dosierung und der Zerkleinerungsgrad ist von Droge zu Droge unterschiedlich. So werden Hölzer, Rinden und Wurzeln feiner zerschnitten als Blätter, Blüten und Kräuter.¹⁰

Eine weitere Zubereitungsart sind **Tinkturen**, wässrig-alkoholische Auszüge aus getrockneten Arzneipflanzen mit einem Mischungsverhältnis von Droge zu Extraktionsmittel von meistens 1 Teil zu 5 bzw. 10 Teilen (z. T. auch andere Drogen-Extraktionsmittel-Verhältnisse).^{11,12}

Extrakte gibt es in flüssiger (Fluidextrakte), zähflüssiger (Spissumextrakte) und trockener (Trockenextrakte) Form. Es sind Auszüge mit Alkohol-Wasser-Gemischen oder anderen Lösungsmitteln. Das Mischungsverhältnis von Droge zu Extrakt reicht von 1 zu 2 bis 5 zu 1. Extrakte

⁸ Groppo et al. 2008a

⁹ Wichtl 1984

¹⁰ Wichtl 1984

¹¹ Kalbermatten R. 2009

¹² Saller et al. 1995

sind konzentrierter als Tinkturen, es kann eine grosse Menge Wirkstoff pro Dosis verabreicht werden.¹³

Ätherische Öle bestehen aus flüchtigen fettlöslichen Stoffen der Pflanze und werden durch Wasserdampfdestillation oder andere Verfahren aus frischen oder getrockneten Pflanzen gewonnen. Sie sind häufig in Salben enthalten oder werden in der Aromatherapie verwendet.¹⁴

Spagyrische Essenzen entstehen aus frischen oder getrockneten Pflanzen. Je nach Herstellungsart werden die Pflanzen Fermentationsprozessen, Destillation und Veraschung unterzogen.¹⁵

Urtinkturen werden im Unterschied zu Tinkturen meistens aus frischen Pflanzen durch Extraktion mit Alkohol hergestellt.¹⁶

Durch die unterschiedliche Zubereitung einer Droge können verschiedene Stoffe zur Wirkung kommen. So kann zum Beispiel Wasser als Lösungsmittel in einem Medizinaltee andere Stoffe lösen als ein lipophiles Lösungsmittel wie ein arzneiliches Öl. Tinkturen und Extrakte haben Alkohol und Wasser als relativ breites Lösungsmittel. Somit können bestimmte fettlösliche als auch wasserlösliche Stoffe gelöst werden und es kann wieder eine andere Wirkung erzeugt werden.

Wichtig für einen Vergleich von pflanzlichen Zubereitungen sind auch Pflanzenart, Wachstumsbedingungen, Herkunft, Saison und verwendete Pflanzenteile. Phytotherapeutika, Arzneimittel aus Pflanzen mit Arzneimittelqualität, unterliegen strengen Richtlinien, wohingegen Pflanzenheilmittel ganz unterschiedliche Qualität haben können.¹⁷

Pflanzenwahl

Im Rahmen dieser Arbeit wird auf drei ausgewählte Pflanzen und deren Zubereitungsformen als pflanzliche Mundspülungen eingegangen.

Die Auswahl der Drogen (jeweils verwendete Pflanzenteile) wurde nach der Verbreitung und Popularität im europäischen Raum vorgenommen. In einer ersten Auswahl standen *Salvia officinalis*, *Mentha piperita*, *Matricaria chamomilla*, *Allium sativum*, Propolis und *Melaleuca alternifolia*. *Mentha piperita* wurde nicht berücksichtigt, da die erste Recherche bezüglich der Anzahl der Studien nicht sehr ergiebig war. *Allium sativum* wurde wegen des etwas starken Geschmacks und der somit unangenehmen Anwendung ausgeschlossen. Die Zusammensetzung von Propolis, einem pflanzlich-tierischen Mischprodukt, ist sehr abhängig von der Herkunft, saisonalen und klimatischen Faktoren. Ein Vergleich von verschiedenen Studien ist deswegen schwierig. Propolis wurde daher nicht in die Auswahl einbezogen.

Zubereitungen aus Kamille

Aus der Stammpflanze *Matricaria recutita* (auch *Chamomilla recutita*, *Matricaria chamomilla* oder echte Kamille) werden die Blüten (*Matricariae flos* oder *Flores Chamomillae*) als Droge verwendet. Es muss darauf geachtet werden, dass nur die Blüten verwendet werden und nicht das Kraut, da sonst der Gehalt an ätherischem Öl viel geringer ist. Nach der Europäischen Pharmakopöe¹⁸ ist der Gehalt an ätherischem Öl (mind. 4 ml/kg) und Apigenin-7-glucosid (mind. 0.25%) in der getrockneten Droge genau bestimmt.

¹³ Kalbermatten R. 2009

¹⁴ Kalbermatten R. 2009

¹⁵ Kalbermatten R. 2009

¹⁶ Kalbermatten R. 2009

¹⁷ Saller et al. 1995

¹⁸ „Europäische Pharmakopöe 6. Ausgabe“

Zur **Teezubereitung** werden 1-2 g Kamillenblüten mit kochendem Wasser übergossen und 10 min ziehen gelassen. Bis zu 70% des ätherischen Öls bleibt im abgeseihten Rückstand zurück, daher sind wässrig-alkoholische Auszüge wohl effektiver.

Der **Kamillenfluidextrakt Ph. Eur. 6.0¹⁹** (Matricariae extractum fluidum) wird aus Kamillenblüten und einer Mischung von 2.5 Teilen einer 10-prozentigen Lösung von Ammoniak, 47.5 Teilen Wasser und 50 Teilen Ethanol (96%) hergestellt. Der Fluidextrakt enthält mindestens 0.3% blaues, ätherisches Öl.

Das **Kamillenöl Ph. Eur. 6.0²⁰** (Matricariae aetheroleum) wird aus frischen oder getrockneten Blütenköpfchen oder blühenden Triebspitzen durch Wasserdampfdestillation hergestellt. Es werden je nach Gehalt an Bisaboloxiden und (-)- α -Bisabolol zwei Typen unterschieden.

Anwendung: Kamillenextrakte sind auch Bestandteil von vielen Fertigarzneimitteln (z.B. Kamillosan[®]). Spülungen aus Chamomilla recutita werden unter anderem bei Schleimhauterkrankungen im Mund- und Rachenraum verwendet.

Zubereitungen aus Salbei

Aus der Stammpflanze Salvia officinalis (echter Salbei) werden die Blätter (Salviae officinalis folium oder Folia Salviae) als Droge verwendet. Nach der Europäischen Pharmakopöe²¹ muss der Gehalt an ätherischem Öl mindestens 15 ml/kg für die ganze Droge (wasserfrei) und mindestens 10 ml/kg für die geschnittene Droge (wasserfrei) betragen.

Bei der **Teezubereitung** werden 3 g feingeschnittene Salbeiblätter mit kochendem Wasser übergossen und nach 10 min abgeseiht.

Die **Salbeitinktur Ph. Eur. 6.0²²** (Salviae tinctura) wird aus 1 Teil zerkleinerter Salbeiblätter (Gehalt von mindestens 0.1% ätherischem Öl) und 10 Teilen Ethanol (70%) hergestellt.

Anwendung: Tinktur, Fluidextrakt oder das ätherische Öl (Salvia officinalis aetheroleum) sind Bestandteil verschiedener Fertigarzneimittel (z.B. Salvia Wild[®]). Es sind verschiedene Indikationen beschrieben, unter anderem wird Salvia officinalis als Antiphlogistikum bei Entzündungen im Mund- und Rachenbereich als Gurgelwasser angewendet.

Zubereitungen aus Teebaum

Aus den Blättern und Zweigspitzen des Teebaums (Melaleuca alternifolia) wird durch Wasserdampfdestillation das ätherische Öl, **Teebaumöl** (Melaleucae aetheroleum), gewonnen.

Nach der Europäischen Pharmakopöe muss der Prozentgehalt gewisser Bestandteile innerhalb bestimmter Grenzwerte liegen.

Anwendung: Das ätherische Öl wird in verschiedenen Fertigarzneimitteln verwendet (z.B. Tebodont[®]).^{23, 24}

¹⁹ „Europäische Pharmakopöe 6. Ausgabe“

²⁰ „Europäische Pharmakopöe 6. Ausgabe“

²¹ „Europäische Pharmakopöe 6. Ausgabe“

²² „Europäische Pharmakopöe 6. Ausgabe“

²³ Wichtl 1984

²⁴ „Europäische Pharmakopöe 6. Ausgabe“

3 Fragestellung und Ziel

Die Fragestellung in diesem systematischen Review lautet:

Haben Zubereitungen aus den Drogen von *Matricaria chamomilla*, *Salvia officinalis* und *Melaleuca alternifolia* eine anti-bakterielle Wirksamkeit bei der Anwendung als Mundspülung? Gibt es eine Antwort anhand der Datenlage von 1975 bis 2011?

Das Ziel des systematischen Reviews ist eine therapiebezogene Aussage zur Anwendung von Zubereitungen aus *Matricaria chamomilla*, *Salvia officinalis* und *Melaleuca alternifolia* in der Mundhöhle zu machen. Dabei sollen aus zahnmedizinischer Sicht die speziellen Gegebenheiten bei der Anwendung als Mundspüllösung berücksichtigt werden. Dazu gehören das breite Spektrum von verschiedenen Mikroorganismen, ihre Organisation in einem Biofilm auf der Zahnoberfläche und die relativ kurze Anwendungsdauer einer Mundspülung von wenigen Minuten pro Tag.

Aus phytotherapeutischer Sicht sind die genaue Bestimmung der Pflanze und die Beschreibung der Zubereitungsart zu berücksichtigen. Um eine Aussage über die Wirksamkeit der einzelnen Droge zu machen, dürfen keine zusätzlichen Inhaltsstoffe anderer Drogen oder chemischen Zusätze in der Lösung vorhanden sein.

4 Material und Methode

Es wurde in den elektronischen Datenbanken PubMed/Medline und Embase im Zeitraum vom 01.01.1975 bis 19.09.2011 entsprechend den Suchbegriffen nach Studien in Englisch, Deutsch, Französisch und Italienisch gesucht.

Bei den Zubereitungsformen wurden Tees, ätherische Öle, Tinkturen, Extrakte, Lösungen und Gels, wenn keine anderen pflanzlichen Wirkstoffe enthalten waren, einbezogen. Ausgeschlossen wurden Mischprodukte wie Zahnpasten, da darin noch andere Wirkstoffe enthalten sind und Kaugummis wegen der speichelstimulierenden Wirkung.

Bei den klinischen Studien wurden nur Anwendungen im Mundbereich eingeschlossen. Verschiedene Massstäbe wie Plaquemessung, Gingivaindex, Bakterienzahl und Bakteriennachweise einzelner Bakterienarten wurden berücksichtigt.

Bei den Indizes wurden alle eingeschlossen. Bei der Beurteilung wurde auf die klaren Angaben über den jeweiligen Index und die Beschreibung zu welchem Zeitpunkt, unter welchen Umständen und wie viel mal der Index erhoben wurde, besonders geachtet. Bei der Beurteilung von Bakteriennachweisen und -zahlen wurde auf Informationen bezüglich der Probenentnahme geschaut. Die Versuchsbeschreibungen zum Laborteil wurden so detailliert wie beschrieben in die Tabellen übernommen, da der Autorin die nötige Erfahrung zu deren Beurteilung fehlt.

Der Schwerpunkt in diesem systematischen Review wurde auf klinische Studien gelegt. Die meisten Laborstudien wurden ausgeschlossen, da der Aspekt der anti-bakteriellen Wirkung auf Bakterien in einem Biofilm in vielen Untersuchungen zu wenig berücksichtigt wird.²⁵ B. Guggenheim und A. Meier²⁶ schreiben: „...*(Gleichermassen) eingeschränkt ist die Aussagekraft von mikrobiologischen Untersuchungen mit CHX und CHX enthaltenden Produkten, aber auch mit anderen antimikrobiellen Stoffen, wenn die minimale Hemmkonzentration mit planktonischen Bakteriensuspensionen bestimmt wird (Hope & Wilson 2004). Ein wesentlicher Durchbruch wurde erst erzielt, als polyspezies Biofilme zur Bestimmung der Wirkung von antimikrobiellen Stoffen eingesetzt wurden (Kinniment et al. 1996). Besonders im Zürcher Biofilmmodell (Guggenheim et al.*

²⁵ Shapiro et al.

²⁶ Guggenheim, Meier 2011

2001, Shapiro et al. 2002) wurde ein erstaunlicher Grad der Übereinstimmung der optimalen Wirkstoffkonzentration in Biofilmen mit in klinischen Versuchen ermittelten Werten erzielt. Allerdings sind auch Biofilmmodelle untaugliche Mittel, um 3 der oben erwähnten in klinischen Versuchen messbare Parameter zu ermitteln (gemeint sind Verfärbungen, Geschmacksirritationen und Entzündungshemmung, M.B.). Sie sind jedoch bedeutend weniger aufwendig und ermöglichen Expositionen von Biofilmen mit Testprodukten in praxisnaher Anzahl, Zeitdauer und Konzentration. Biofilmversuche sind deshalb ein erprobtes Auswahlverfahren, um die Wirkung und Eignung neuer antimikrobieller Produkte für den Einsatz in der Mundhöhle als therapeutische und/oder prophylaktische Anwendung zu prüfen. Sie erlauben ferner einen Quervergleich der Wirkung von bereits auf dem Markt befindlichen Produkten (Shapiro et al. 2002).“

Dem zu Folge wurden einzelne Laboruntersuchungen an polyspezies Biofilmen berücksichtigt. Tierstudien wurden ausgeschlossen.

Folgende Suchbegriffe wurden verwendet:

Matricaria chamomilla, Matricaria recutita, chamomile, camomile, Kamille

Salvia officinalis, sage, Salbei

Melaleuca alternifolia, tea tree, Teebaum

Die Begriffe wurden kombiniert mit:

dentistry, oral, bacteria, mouth, mucosa, antibacterial, mouthwash, mouthrinse, biofilm, streptococcus mutans

Bei der Suche in Embase wurde der Suchbegriff „sage“ mit „herbal“ kombiniert, da sonst zu viele Studien ohne Pflanzenbezug in den Ergebnissen waren.

5 Ergebnisse

Für jede Pflanze wird die Suchstrategie in einer Tabelle aufgeführt. Danach werden die eingeschlossenen Studien einzeln vorgestellt und weitere Studien zum Thema, aber mit gewissen Mängeln in Bezug auf die Fragestellung erläutert. Im Kapitel 6 werden dann die extrahierten Daten als Kernstück dieser Arbeit in einer Tabelle zusammengefasst und verglichen.

Bei der Zuordnung der Veröffentlichungen in die unten stehende Tabelle wurde zuerst nach Anwendungsbereich sortiert. Unter Anwendungen im Mundbereich wurden nur Studien aufgelistet, welche die lokale Anwendung in der Mundhöhle untersuchen. Bei den Laborstudien wurden nur die Studien dort eingeteilt, welche explizit Mundhöhlenbakterien untersuchen. Laborstudien, welche verschiedene Bakterienarten untersuchen, die unter anderem in der Mundhöhle vorkommen könnten, jedoch im Abstract nicht explizit als Mundhöhlenbakterien bezeichnet werden, wurden in die Gruppe Anwendungen im Nicht-Mundbereich eingeteilt.

Die zu den fett markierten Gruppen zugeordneten Studien wurden bei der Beantwortung der Fragestellung herangezogen. Sie werden im weiteren noch genauer aufgeführt oder vorgestellt.

5.1 *Matricaria chamomilla*

5.1.1 Suchstrategie

Anzahl Veröffentlichungen mit Limits und kombinierten Suchbegriffen:	231
--	-----

Toxikologie, Interaktionen, Allergien:	29
Andere:	21
Anwendungen im Nicht-Mundbereich, allgemeine Laborstudien:	137
Anwendungen im Mundbereich:	44

Reviews:	5
Andere:	7
Antifungal:	0
Antiviral:	0
Anti-entzündlich (Mukositis, Aphten):	24
Anti-bakteriell:	7

In vivo:	5
In vitro:	2

Zusätzlich wurden per Handsuche eine Studie zum Thema Mukositis und eine In-vitro-Studie gefunden. Sie wurden genauer angeschaut, konnten schlussendlich aber nicht eingeschlossen werden.

5.1.2 In-vivo-Studien zur anti-bakteriellen Wirkung von *Matricaria chamomilla*

Von den folgenden 5 In-vivo-Studien wurde eine eingeschlossen und vorgestellt, die restlichen mussten ausgeschlossen werden und wurden nur mit dem Ausschlusskriterium aufgeführt.

Eingeschlossene Studien

Erstautor/Jahr	Renggli H. H., 1988
Titel	The Effect of Parodontax Mouthwash and Its Constituents on the Microorganisms of Subgingival Plaque
Ziel/Fragestellung	Untersuchen des Effektes von Parodontax und seinen Inhaltsstoffen in vitro auf potentielle pathogene Mikroorganismen von subgingivaler Plaque, in vivo auf die Rate von pathogenen zu nicht-pathogenen Mikroorganismen von Plaque aus den Taschen und auf den pO ₂ (mmHg)
Einschlusskriterien	Patienten mit unbehandelten Taschen von 6-8 mm Tiefe
Studiendesign	Nicht randomisiert, nicht verblindet, nicht Placebo kontrolliert
Prüfpräparate	Original Parodontax

	Echinaceatinktur (keine Angaben zum Mengenverhältnis) Kamille tinktur (keine Angaben zum Mengenverhältnis) Myrrhetinktur (keine Angaben zum Mengenverhältnis)
Plaqueswachstumsbestimmung/ Bakterienbestimmung	Messung der Veränderung der Rate Kokken zu Stäbchen, beweglich zu nicht beweglich mit Dunkelfeldmikroskopie und gram-positive zu gram-negative Mikroorganismen mit Gram stain preparations Mikroorganismen mit fine stiff needle isoliert und kultiviert pO ₂ -Messung (in vitro: Messung der minimalen Hemmkonzentration von einigen ausgewählten Bakterienarten)
Patientenzahl/ Studienabbrüche	Anzahl behandelter Taschen: (Anzahl Patienten nicht angegeben) Parodontax: 28 gescalte, 35 ungesalte Echinaceatinktur: 32 gescalte, 30 ungesalte Kamillentinktur: 31 gescalte, 27 ungesalte Myrrhetinktur: 29 gescalte, 30 ungesalte
Intervention/ Therapiedauer	Einige Taschen gereinigt mit Ultraschallscaler und Küretten, andere nicht, Patienteninstruktion: 0.3 ml der Testlösung 1x/Tag in gereinigte und ungereinigte Taschen einbringen mit Monojet syringe with a blunt (0.5 mm Durchmesser) Nadel mindestens 3 mm tief, während 60 d
Bakterienspektrum	Kokken/Stäbchen beweglich/nicht beweglich gram-positiv/gram-negativ
Untersuchungsmethode	Bakterienproben: gereinigte Taschen: direkt nach mechanischem Scaling (Tag 0), Tag 20, Tag 40 und Tag 60 ungereinigte Taschen: am Tag 0, Tag 10 und Tag 30 gleichzeitig pO ₂ -Messung mit pO ₂ Elektroden (Kontron, Schweiz)
Ausgangswert	Verhältnisse der Bakterienarten in gereinigten bzw. nicht gereinigten Taschen
Ergebnisse	Parodontax: Gereinigte Taschen: Balance zu Gunsten der nicht-pathogenen Mikroorganismen erhalten für 60 d nach mechanischem Scaling, pO ₂ unbeeinflusst Nicht gereinigte Taschen: Verschiebung des Verhältnisses zu Gunsten der nicht-pathogenen Mikroorganismen und Erhöhung des pO ₂ nach 30 Tagen (signifikante Unterschiede P _F < 0.01 zu Tag 0) Echinacin: Gleiche Effekte wie bei Parodontax, keine signifikante Erhöhung des pO ₂ in nicht gereinigten Taschen Kamille: Gereinigte Taschen: Balance zu Gunsten der nicht-pathogenen Mikroorganismen erhalten für 60d nach mechanischem Scaling, pO ₂ unbeeinflusst Nicht gereinigte Taschen: Verschiebung der Verhältnisse Kokken/Stäbchen und beweglich/nicht beweglich zu Gunsten der nicht-pathogenen Mikroorganismen und Erhöhung des pO ₂ nach 30 Tagen (signifikante Unterschiede P _F < 0.01 zu Tag 0) Myrrhe: Kleinsten Effekt von allen Lösungen, stäbchenförmige, bewegliche und gram-negative Bakterien stiegen an oder unverändert, pO ₂ unbeeinflusst, ausser in den ungesalten Taschen pO ₂ -Anstieg nach 30 d
Nebenwirkungen	Keine beschrieben
Bewertungskriterien	+ klare Anfangsbedingungen (professionelle Zahnreinigung/keine Reinigung), Bakterienproben zu bestimmten Zeitpunkten - Nicht randomisiert, nicht verblindet, Konzentrationen in Tinktur unklar, keine Kontrolllösungen

Kommentar:

Die Studie wurde eingeschlossen, obwohl der Kamillenanteil nur als tincture of chamomile charakterisiert wurde.

Es wurde keine negative oder positive Kontrolllösung mitgeführt. Daher ist es schwierig, den erzielten Effekt einzuordnen. Möglicherweise könnte auch schon die mechanische Spülung der Taschen zum Effekt beitragen.

Mit dem subgingivalen Scaling gewisser Taschen bzw. dem nicht Reinigen anderer Taschen wurden zu Studienbeginn klare Anfangsbedingungen geschaffen.

Aus diesen Gründen wird der in-vivo-Teil dieser Studie zur Beantwortung der Fragestellung mit Vorbehalt berücksichtigt.

Eine In-vitro-Untersuchung wurde mit der Agar-Diffusion-Methode (durch Kitagaki et al. 1983 beschrieben) gemacht. Es wurden die Inhibitionszonen (mm) von den Testlösungen auf verschiedene Mikroorganismen gemessen. Da diese Methode die Eigenschaften des Biofilms zu wenig berücksichtigt, wurde der In-vitro-Teil der Studie nicht in die Tabelle eingefügt.

Ausgeschlossene Studien

Erstautor/Jahr	Moran J., 1992
Titel	A comparison of natural product, triclosan and chlorhexidine mouthrinses on 4-day plaque regrowth
Ziel/Fragestellung	Untersuchung der Wirkung von verschiedenen Mundspüllösungen (2x/d) auf die Plaquebildung während 4 Tagen
Ausschlusskriterium	Das „natural product“ ist ein Mischprodukt aus Eugenol, Thymol, Kamille, Myrrhe und Ratanhia. Kamille alleine wurde nicht untersucht.

Erstautor/Jahr	Mdinaradze N., 2006
Titel	Comprehensive treatment of generalized parodontitis
Ziel/Fragestellung	Untersuchung von verschiedenen Behandlungsmethoden bei der generalisierten Parodontitis
Ausschlusskriterium	Es wurde nur eine Mischlösung aus Salbei, Eukalyptus, Kamille und Ringelblume verwendet.

Erstautor/Jahr	Pistorius A., 2003
Titel	Efficacy of Subgingival Irrigation Using Herbal Extracts on Gingival Inflammation
Ziel/Fragestellung	Erforschung der Effizienz einer Mundspüllösung auf Pflanzenbasis in Kombination mit einer Munddusche bezüglich Reduktion der gingivalen Entzündung
Ausschlusskriterium	Die Testlösung war eine Mischung aus Salvia officinalis, Mentha piperita, Menthol, Matricaria chamomilla, Commiphora myrrha, Carum carvi, Eugenia caryophyllus und Echinacea purpurea. (Parodontax®, Block Drug Co. Inc., Jersey City, NJ.) Es wurden keine einzelnen Inhaltsstoffe getestet.

Erstautor/Jahr	Galli S., 1983
Titel	Organoleptic evaluation and intraoral hygiene effect of the liquid dentifrice Hydrojet for use with irrigation devices
Ziel/Fragestellung	Test eines Zahnwassers appliziert in einer Munddusche
Ausschlusskriterium	Die Testlösung war eine Mischung aus Kamille, Hamameliswasser, Natrium Saccharin, Aromastoffe, Alkohol und Tween 20

5.1.3 In-vitro-Studien zur anti-bakteriellen Wirkung von *Matricaria chamomilla*

Von den folgenden drei Studien verwendet nur eine ein Biofilmmodell zur Untersuchung der anti-bakteriellen Wirksamkeit der Testlösungen.

Eingeschlossene Studien

Erstautor/Jahr	Modesto A., 2000
Titel	Effects of solutions used in infants' oral hygiene on biofilms and oral microorganisms
Ziel/Fragestellung	Evaluation des Effektes von verschiedenen von brasilianischen Kinderzahnärzten und Pädiatern empfohlenen Lösungen auf die Mundhygiene von Kindern
Einschlusskriterien	Kinder für Speichel- und Plaqueprobenentnahme: Gute allgemeine Gesundheit, keine systemische oder lokale Antibiotikagabe oder antimikrobielle Substanz in der Mundhöhle in den letzten 3 Monaten, nur Frontzähne durchgebrochen, kariesfrei, Einwilligung der Eltern
Studiendesign	Kontrolliert, nicht verblindet
Prüfpräparate	Kochsalzlösung (Kontrolle) 10% Natronlösung 3% Wasserstoffperoxid, 1/4 verdünnt Aufguss von <i>Matricaria chamomilla</i> (1 g getrocknete Blüten/250 ml Wasser) 0.02% Natriumfluorid Verdünnungsreihen mit sterilem entionisiertem Wasser bis zu einer Verdünnung von 1/128
Plaquewachstumsbestimmung/ Bakterienbestimmung	Biofilm, Auszählen der CFU (Colony forming units)
Patientenzahl/ Studienabbrüche	Plaque- und Speichelproben von 20 Kinder
Intervention/ Therapiedauer	Aussetzen des Biofilms an Testlösung für 1 oder 3 min
Bakterienspektrum	(Im 2. Teil der Studie) Untersuchte Bakterienstämme mit Messung der Inhibitionszone: Wegen Initiation der Biofilmbildung in vivo: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Actinomyces viscosus</i> • <i>Streptococcus mitis</i> • <i>Streptococcus oralis</i> • <i>Streptococcus sanguis</i> Weil involviert bei Karies: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus casei</i> • <i>Streptococcus mutans</i> • <i>Streptococcus sobrinus</i> Da potentiell pathogener Pilz bei Kindern oral: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Candida albicans</i> Folgende Mikroorganismen wurden von den Speichelproben isoliert und identifiziert: <ul style="list-style-type: none"> • <i>C. albicans</i>; <i>Lactobacillus</i> sp.; <i>S. mitis</i>; <i>S. mutans</i>; <i>S. oralis</i>; <i>S. sanguis</i>; <i>S. sobrinus</i>
Untersuchungsmethode	Unstimulierte Speichelprobe bei Kindern mit sterilem Tupfer entnommen, nach 24 h ohne Zähneputzen Plaqueprobe von freier Zahnoberfläche mit steriler Kürette, anschliessend Verdünnung von 5 mg Plaque mit 0.5 ml steriler Kochsalzlösung Daraus Herstellung von oralen Biofilmen (beschrieben bei Thrower, Pinney und Wilson ²⁷) auf Zellulose-Nitrat-Membran-Fliter (13.0 mm Durchmesser und 0.22 µ Porendurchmesser;

²⁷ Thrower et al. 1997

	<p>Millipore Corp., New York, NY):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 µl Speichel oder Plaque verteilt über die Zellulose-Nitrat-Membran-Filter und alles auf Brain-Heart-Infusion (BHI – Becton Dickinson and Co., Cockeysville, MD) Agarplatten gegeben • 6 Membranen auf jede Platte, Inkubation für 48 h in anaerobem Gefäss (BBL Gas Pak-Becton Dickinson and Co., Cockeysville, MD) bei 37°C mit 80% N₂, 10% H₂, 10% CO₂ • Jeder Biofilm wurde vom Agar in ein Fläschchen mit 10 ml Testlösung gegeben und für 1 oder 3 min bei 25°C darin belassen • Nach Kontakt mit Testlösung Transfer des Biofilms in 10 ml steriles deionisiertes Wasser und Mischung während 1 min um die Mikroorganismen zu resuspendieren • Anschliessend Verdünnung von 1 ml Lösung in 9 ml Kochsalzlösung, danach Verdünnung und Bestimmung der lebenden Mikroorganismen auf BHI Agarplatten mit 5% defibriniertem Schafblut, anaerobe Inkubation für 48 h bei 37°C • Gleiche Behandlung der Kontrollbiofilme • Statistische Analyse mit ANOVA und Tukey Test <p>Weiter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung von verschiedenen Bakterienstämmen mit Messung der Inhibitionszone von verschiedenen mit Testlösung imprägnierten Filterpapierdisks
Ausgangswert	Zahl der CFU bei Test mit der Kontrolllösung
Ergebnisse	<p>Pilotstudie: Natron- und Kamillelösung unverdünnt zeigten keine antimikrobielle Aktion auf den totalen unstimulierten Speichelpool und den Plaquepool, während Wasserstoffperoxid und Natriumfluorid 0.02% eine antimikrobielle Aktivität bis zu einer Verdünnung von 1/16 und 1/2 zeigten</p> <p>Entscheidung: Verdünnung der Testlösungen: H₂O₂: 1/4 bis 1/16, NaF 0.02%: konzentriert und 1/2 verdünnt, Natron und Kamille nicht weiter verdünnen</p> <p>Signifikante (p<0.05) Reduktion der Zahl der lebenden Mikroorganismen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biofilmexposition für 1 und 3 min mit 3% H₂O₂ verdünnt 1/4 • Biofilmexposition für 1 und 3 min mit NaF 0.02% konzentriert und verdünnt 1/2 <p>Nicht signifikante (p>0.05) Reduktion der Zahl der lebenden Mikroorganismen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biofilmexposition (aus Speichel produzierter Biofilm) für 1 und 3 min mit 3% H₂O₂ verdünnt 1/16 • Biofilmexposition für 1 und 3 min mit Natron- und Kamillenlösung <p>Kein statistischer Unterschied zwischen Expositionszeiten (1 und 3 min) und zwischen Herkunft des Biofilms (Speichel und Plaque) (p>0.05), (ausser 3% H₂O₂ verdünnt 1/16, siehe oben)</p>
Nebenwirkungen	nicht in vivo getestet
Bewertungskriterien	+ In-vitro-Studie mit Biofilmmodell, Kontrolllösungen, genaue Beschreibung der Testlösungen

Kommentar:

Da diese In-vitro-Studie die Gegebenheiten der Mundhöhle anhand eines Biofilmmodells im ersten Teil berücksichtigt, wurde sie in diesen systematischen Review eingeschlossen. Auch die Anwendungsdauer der Spüllösungen von 1 und 3 min wurde realistisch gewählt.

Die Ergebnisse wurden durch die Zahl der CFU (colony forming units) angegeben, womit man die Studie auch mit anderen In-vitro-Biofilmstudien vergleichen kann. Nach Guggenheim und Meier²⁸ sollte, übertragen auf in-vivo-Verhältnisse, eine Verminderung der Totalkeimzahl in der Grössenordnung von 3 log₁₀-Stufen für eine langfristige prophylaktische Anwendung genügen.

Im zweiten Teil wurde die Wirkung der Testlösungen auf einzelne Bakterienstämme mit Hilfe der Messung von Inhibitionszonen untersucht. Dieser Teil wurde nicht berücksichtigt, da er aus oben

²⁸ Guggenheim, Meier 2011

genanntem Grund nicht den Einschlusskriterien entspricht.

Ausgeschlossene Studien

Erstautor/Jahr	Sterer N., 2006
Titel	Effect of various natural medicinals on salivary protein putrefaction and malodor production
Ziel/Fragestellung	Untersuchung des Effektes von verschiedenen pflanzlichen Stoffen (unter anderem Kamille und Salbei) auf den Fäulnisprozess von Speichelproteinen und Malodor an einem In-vitro-Modell
Ausschlusskriterium	In-vitro-Studie ohne Biofilmmodell

Zusätzlich durch Handsuche gefunden:

Erstautor/Jahr	Lis-Balchin M., 1998
Titel	Relationship between bioactivity and chemical composition of commercial essential oils
Ziel/Fragestellung	Untersuchung von ätherischen Ölen auf verschiedene Bakterienspezies
Ausschlusskriterium	In-vitro-Studie ohne Biofilmmodell

5.1.4 Untersuchungen zur antiinflammatorischen Wirkung von Matricaria chamomilla

In diese Gruppe wurden 24 Veröffentlichungen eingeteilt: zwei zum Thema Aphten, die anderen zum Thema Mukositis. Unter den Mukositisstudien gab es eine Tierstudie und 18 Reviews oder Reports, bei denen die Kamille erwähnt wurde. Zwei Studien^{29,30} und ein Case Report³¹ untersuchen die Wirkung einer Kamillenmundspülung nach Chemotherapie. Die Wirksamkeit wird anhand eines Stomatitisscores und einer Patientenbefragung bzw. anhand der Schwere, Dauer und Schmerzen der Mukositis gemessen. Es werden keine Messungen bezüglich der Bakterien im Mund gemacht.

Zusätzlich wurde eine weitere Mukositisstudie per Handsuche gefunden.³² Auch hier wurde anhand eines Stomatitisscores der Schweregrad der Mukositis bestimmt.

Um diese Studien einschliessen zu können, müsste der Grad der Mukositis mit der oralen Mikroflora korrelieren. Es gibt jedoch Untersuchungen zu Chlorhexidin, welche mehrere Parameter messen, die nicht korrelieren.³³ Aus diesem Grund wurden Studien, welche nur den Schweregrad der Mukositis messen, in diesem systematischen Review ausgeschlossen.

Da es jedoch gerade für diese Patientengruppe mit Mukositis einen wichtigen Anwendungsbereich für Mundspüllösungen gibt und die Studien einige Hinweise zur weiteren Untersuchung von Mundspüllösungen geben könnten, werden die gefundenen klinischen Untersuchungen im folgenden besprochen.

²⁹ Fidler et al. 1996

³⁰ Shabanloei et al. 2009

³¹ Mazokopakis et al. 2005

³² Carl, Emrich 1991

³³ Lanzós et al. 2010

Eine offene Beobachtungsstudie von Carl et al.³⁴ hatte zum Ziel, ein praktikables Mundhygieneprogramm zu entwickeln. Mit der Spüllösung Kamillosan®Liquidum (Flüssigextrakt aus Manzanilla Kamille (Droge-Extrakt-Verhältnis = 1:4.0-4.5), einer Weiterzucht aus *Matricaria chamomilla*^{35,36,37}) sollte die Gewebeentzündung und Desquamation verhindert oder reduziert werden, Epithelialisation gefördert und das orale Milieu verändert werden. Dabei sollten keine zusätzlichen Beschwerden oder Toxizität auftreten. Bei 98 Patienten wurde während der Bestrahlung oder Chemotherapie zur Prophylaxe oder Therapie 3x/d mit Kamillosan® gespült und zusätzlich mit Toothettes die Zähne und Mundschleimhaut gereinigt. Die Resultate zeigten, dass die Mundspüllösung gut toleriert wurde von den Patienten und eine Prophylaxe und Therapie mit Kamillosan® die Mukositis reduzierte oder verhinderte. Allerdings fehlt ein Vergleich mit einer Kontrollgruppe.

Zur weiterführenden Untersuchung wurde eine Phase III, doppelblinde, placebokontrollierte und randomisierte Studie von Fidler et al.³⁸ gemacht. 164 Patienten erhielten mit jeder Dose 5-fluorouracil-based (5-FU) Chemotherapie 30 min Kryotherapie. Zusätzlich wurde während den folgenden 14 Tagen 3x/d (bei jedem Spülen 100 ml gebraucht, 3-5x 1 min) mit einer Kamillen- (30 Tropfen Kamillenkonzentrat pro 100 ml Wasser) oder Placebomundspülung gespült. Es wurde kein Unterschied bezüglich Stomatitisscore zwischen der Kamillen- und Placebogruppe gefunden. Ein Unterschied zwischen Männern und Frauen konnte lediglich durch den Zufall erklärt werden. Es gab keinen Hinweis zu Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Dysphagie, Diarrhoe oder Obstipation) von Kamille.

In einer kontrollierten, randomisierten, doppel-blinden Studie von Shabanloei et al.³⁹ wurden 83 Patienten mit Chemotherapie wegen verschiedenen malignen Tumoren untersucht. Es wurde die Effizienz von Mundspülungen aus Allopurinol, Kamille (50°C kochendes destilliertes Wasser dazu 8 g Kamillenblüten, gefiltert, abgefüllt und versiegelt) und physiologischer Kochsalzlösung bei der Prävention von chemotherapie-induzierter Stomatitis getestet. Die Spülung wurde 4x/d während 16 Tagen angewendet. Kamille und Allopurinol zeigten die gleiche und höhere Effizienz zur Prävention verglichen mit physiologischer Kochsalzlösung.

Ein Case Report⁴⁰ berichtet von der Behandlung einer Patientin mit Methotrexat-induzierter oraler Mukositis. Es wurde mit einer Kamillenmundspülung (8 g getrocknete Blüten in 1000 ml kochendes Wasser, 15 min ziehen gelassen) 4x/d für 1-2 min gespült. Die Mukositis Grad 3 heilte innert 4 Wochen völlig aus.

5.1.5 Reviews zu *Matricaria chamomilla*

Bei der Recherche wurden verschiedene Reviews gefunden, in welchen Anwendungsformen und Eigenschaften der Kamille beschrieben sind oder die Pflanze aufgeführt ist. Die Reviews wurden als Grundlage für die Handsuche verwendet. Die zitierten Studien zum Thema wurden aufgelistet und gegebenenfalls in diese systematische Übersichtsarbeit einbezogen. Zu *Matricaria chamomilla*

³⁴ Carl, Emrich 1991

³⁵ Schilcher 1987

³⁶ Arzneimittel-Kompendium der Schweiz

³⁷ www.kamillosan.de

³⁸ Fidler et al. 1996

³⁹ Shabanloei et al. 2009

⁴⁰ Mazokopakis et al. 2005

wurde kein Review gefunden mit der vorliegenden Fragestellung.

Erstautor/Jahr	McKay D. L., 2006
Titel	A Review of the Bioactivity and Potential Health Benefits of Chamomile Tea (<i>Matricaria recutita</i> L.)
Zitierte Studien zum Thema	<i>Lis-Balchin et al., 1998</i> : zur antimikrobiellen Aktivität in vitro von <i>Matricaria chamomilla</i> Öl <i>Soliman and Badeaa, 2002</i> : zur antifungalen Aktivität des ätherischen Öls <i>Lu et al., 1998</i> : zur antimikrobiellen Aktivität gegen <i>Mycobacterium tuberculosis</i> und <i>M. avium</i> <i>Aggag and Yousef, 1972</i> , Study of antimicrobial activity of chamomile oil. (in-vitro) <i>Al-Ismail and Talal, 2003</i> , A study of the effect of water and alcohol extracts of some plants as antioxidants and antimicrobial on long-term storage of anhydrous butter fat. <i>Carl and Emrich, 1991</i> : Prophylaktischer und therapeutischer Effekt einer Kamillenmundspülung bei Radiotherapie oder systemischer Chemotherapie, siehe Mukositisstudien <i>Fidler et al., 1996</i> : zur Effizienz einer Kamillenmundspülung bei Chemotherapie <i>O'Hara et al., 1998</i> : Review zu häufig gebrauchten medizinischen Pflanzen
Davon eingeschlossene Studien	-

Erstautor/Jahr	Groppo F. C., 2008
Titel	Use of Phytotherapy in Dentistry
Zitierte Studien zum Thema	<i>Pannuti et al., 2003</i> : zu Parodontax® <i>Pistorius et al., 2003</i> : zu Parodontax® <i>Ozaki et al., 2006</i> : zu Parodontax® und Triclosan Zahnpaste <i>Groppo et al., 2002</i> : Klinische Studie zu Teebaumöl, Knoblauch und Chlorhexidin <i>Wilkinson and Cavanagh, 2005</i> : zur antimikrobiellen Aktivität von Teebaumöl in vitro <i>Sadr-Lahijani et al., 2006</i> : zur Smear layer Entfernung im Wurzelkanal mit Kamille und Teebaumöl
Davon eingeschlossene Studien	<i>Groppo et al., 2002 (Teebaum)</i>

Erstautor/Jahr	Alternative Medicine Review Volume 13, Number 1, 2008
Titel	<i>Matricaria chamomilla</i> (German chamomile)
Zitierte Studien zum Thema	<i>Berry M., 1995</i> : Römische und Deutsche Kamille, Unterschiede und medizinische Anwendungen <i>Cinco M. et al., 1983</i> : A microbiological survey on the activity of a hydroalcoholic extract of camomile. (In vitro) <i>Aggag and Yousef, 1972</i> : Study of antimicrobial activity of chamomile oil. (in-vitro) <i>Carl and Emrich, 1991</i> : Prophylaktischer und therapeutischer Effekt einer Kamillenmundspülung bei Radiotherapie oder systemischer Chemotherapie, siehe Mukositisstudien <i>Fidler et al., 1996</i> : Effizienz einer Kamillenmundspülung bei Chemotherapie
Davon eingeschlossene Studien	-

Erstautor/Jahr	Rodriguez-Fragoso, 2008
Titel	Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico
Zitierte Studien zum Thema	<i>McKay and Blumberg, 2006</i> : zitiert Carl and Emrich, 1991-Studie
Davon eingeschlossene Studien	-

Erstautor/Jahr	Halberstein, 2008
Titel	Botanical medicines for oral health
Zitierte Studien zum Thema	<i>Yarnell et al., 2003</i> : Buch zu Clinical Botanical Medicine <i>Kennett, 1976</i> : Buch zu Folk Medicine
Davon eingeschlossene Studien	-

5.2 *Salvia officinalis*

5.2.1 Suchstrategie

Anzahl Veröffentlichungen mit Limits und kombinierten Suchbegriffen:	257
--	-----

Toxikologie, Interaktionen, Allergien:	9
Andere:	134
Anwendungen im Nicht-Mundbereich, allgemeine Laborstudien:	96
Anwendungen im Mundbereich:	18

Reviews:	2
Andere:	3
Antifungal:	0
Antiviral:	4
Anti-entzündlich (Mukositis, Aphten):	0
Anti-bakteriell:	9

In vivo:	5
In vitro:	4

Handsuche zusätzlich:	0
-----------------------	---

5.2.2 In-vivo-Studien zur anti-bakteriellen Wirkung von *Salvia officinalis*

Von den fünf In-vivo-Studien konnten zwei eingeschlossen werden. Zwei der ausgeschlossenen Untersuchungen wurden auch mit den Suchbegriffen für Kamille gefunden und sind dort aufgeführt.

Eingeschlossene Studien

Erstautor/Jahr	Lövenich H, 2005
Titel	Failure of anti-infective mouth rinses and concomitant antibiotic prophylaxis to decrease oral mucosal colonization in autologous stem cell transplantation
Ziel/Fragestellung	Bewirken Prophylaxemassnahmen mit Ciprofloxacin, Fluconazole, Mundspülungen mit Amphotericin B, Nystatin, Jod, Chlorhexidin und Salbeitee bei ausgewählten Patienten eine Veränderung in der Mundflora?
Einschlusskriterien	Patienten mit rezidivierendem oder primär progressivem Hodgkin-Lymphom oder high-grade Non-Hodgkin-Lymphom, autologer peripherer Blutstammzelltransplantation mit vorangehender myeloablativer BEAM Chemotherapie, nur Erwachsene, Patienteneinwilligung, keine Allergie auf die Testlösungen und Medikamente
Studiendesign	Offene Beobachtungsstudie, nicht randomisiert, nicht kontrolliert, nicht verblindet
Prüfpräparate	Salbeitee Chlorhexidin 1 mg/ml (0.1%) Amphotericin-B 0.4 g oder Nystatin 500.000 IE Povidon-Jod 75 mg/ml
Plaquewachstumsbestimmung/ Bakterienbestimmung	Bestimmung der CFU in Speichel (nach 60 s Stimulation durch Kauen auf Paraffin) und in Abstrichen bukkal und palatinal, Bestimmung der Mukositis durch Oral Assessment Guide (voice, swallowing, lips, tongue, saliva, mucosa, gingiva and teeth)
Patientenzahl/ Studienabbrüche	15 Patienten (6 Frauen, 9 Männer), 22-62 Jahre 2 Patienten konnten am d+6 (6 Tage nach der Stammzelltransplantation) nicht untersucht werden (wegen Schläfrigkeit bzw. schweren oralen Schmerzen) 1 Patient von Anfang an ohne Salbeitee, Grund unklar 4 Patienten Abbruch von Ciprofloxacin am d -2 (2 Tage vor der Stammzelltransplantation) 14 Patienten benötigten Antibiotikatherapie gegen febrile Neutropenie (bei 13 Patienten Start der i.v.-Gabe zwischen d 0 und d +6, 1 Patient vor d 0) 14 Patienten Amphotericin B (1 Patient dazu Nystatin für 18 d, 1 Patient Start mit beiden dann Abbruch von Amphotericin B nach 6 d wegen schlechtem Geschmack, 3 Patienten vor d 0 zusätzlich Nystatin) 1 Patient nur Nystatin über ganze Zeit 2 Patienten vorzeitiger Abbruch der Povidon-Jodmundspülung (d +8 bzw. d +1) 3 Patienten vorzeitiger Abbruch der Chlorhexidinmundspülung (d +12 bzw. zwei am d +4) Zusammengefasst: 10 Patienten erhielten die gesamte prophylaktische Behandlung (Amphotericin B oder Nystatin dazu Povidon-Jod, Chlorhexidin und Salbeitee) 5 Patienten brachen die Prophylaxemassnahmen frühzeitig ab
Intervention/ Therapiedauer	Prophylaktische antiinfektive Behandlung mit oralem Ciprofloxacin 500 mg b.i.d. und Fluconazol 400 mg q.d., Anwendung der Spüllösungen mind. 6x/d, für 21 d d -6: Chemotherapie- und Prophylaxebeginn d 0: Stammzelltransplantation d 5-7: Intravenöse Antibiotikagabe gegen febrile Neutropenie d 13-15: Prophylaxe- und Studienende
Bakterienspektrum	Einige aerobe Bakterien, gram-neg. Stäbchen (Enterobacteriaceae, Haemophilus spp., Actinobacillus spp.) Lactobacilli, S.mutans, Actinomycetes, E.coli, Klebsiella, Hefe

Untersuchungs- methode	CFU-Messung vor Chemotherapie (d-6), bei Stammzelltransplantation (d 0), d+6 (wegen Schmerzen beim Kauen nur unstimulierte Speichelprobe), d+14
Ausgangswert	Zahl der CFU am d -6
Ergebnisse	Resultate von Speichel und Abstrichen fast identisch, keine signifikanten Veränderungen nach Beginn mit Mundspülungen und systemischer Gabe von Ciprofloxacin und Fluconazol (p=0.512), mehr gram-pos. (10x) als gram-neg. Bakterien, nach intravenöser Antibiotikatherapie bei febriler Neutropenie signifikante (r=0.049) Reduktion der CFU Gram-neg. Bakterien: E.coli: bei einem Patienten identifiziert, Zunahme bis d +6, Beginn von i.v. Antibiotikagabe am d +2 wegen Fieber unbekanntes Ursprungs Nicht fermentierende Stäbchen bei einem Patienten am d -6 Klebsiella sp. bei einem anderen Patienten am d +14 Hefe: keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen d -6 und d 0 oder d 0 und d +6
Nebenwirkungen	Schlechter Geschmack bei Amphotericin B (1 Pat.), keine anderen Nebenwirkungen erwähnt
Bewertungskriterien	+ Berücksichtigung der individuellen Mundflora - Salbeitee: unklar aus welcher Droge und welche Qualität, unkontrolliert, Anwendung in Kombination mit anderen Mundspüllösungen

Kommentar:

Obwohl keine therapie relevanten Angaben zur Zubereitung, Pflanze, Qualität und Dosierung des Salbeitees gemacht wurden, könnte die Studie einen Hinweis zur Wirkung von Salvia officinalis geben und wurde daher eingeschlossen.

Die verschiedenen Mundspüllösungen wurden zur gleichen Zeit vom gleichen Patienten in Kombination angewendet, es gab keine Kontrolllösungen oder Kontrollpatienten. Die Anwendung der Mundspüllösungen begann zeitgleich mit der Chemotherapie, es gab keine Testzeit zuvor. Es stellt sich die Frage, ob ohne das ganze Prophylaxeprogramm die Zahlen der CFU im Speichel und in den Abstrichen ebenfalls unverändert geblieben wären.

Erstautor/Jahr	Pitten F.-A., 1998
Titel	Antimicrobial efficacy of antiseptic mouthrinse solutions
Ziel/Fragestellung	Beurteilung der antimikrobiellen Aktivität von verschiedenen Mundspüllösungen verglichen mit sterilem Wasser und Salbeitee gegen aerobe Bakterien in der Mundhöhle
Einschlusskriterien	Probanden: gesunde Personen, 18-50 Jahre, gesunde orale Verhältnisse (keine schwere akute oder chronische Gingivitis oder Mukositis), kein Essen oder Rauchen 1 h vor und während der Untersuchung, keine antiseptische oder antibiotische Behandlung mind. 2 Wochen vor und während der Untersuchung, keine Rhinitis, keine Allergie gegen Testprodukte, Kooperationsfähigkeit, Einwilligung, keine Prothese
Studiendesign	Kontrolliert, nicht verblindet, nicht randomisiert (oder nicht beschrieben)
Prüfpräparate	Salbeitee (Kontrolle, Fabrikant Pharmacy of University of Greifswald), destilliertes steriles Wasser (Kontrolle, Fabrikant Pharmacy of University of Greifswald), Corsodyl (Chlorhexidindigluconat 0.2 g /100 ml), u.a.
Plaquewachstums- bestimmung/ Bakterienbestimmung	Bestimmung der CFU in 20 ml destilliertem Wasser mit dem 30 s gespült wurde, vor und nach Spülung mit Testlösung, danach Zugabe von Neutralisierungsmittel bei allen Spüllösungen ausser Salbeitee
Patientenzahl/ Studienabbrüche	Mind. 10 Probanden/ Spüllösung
Intervention/ Therapiedauer	30 s Spüldauer, 1x Anwendung, Effektmessung direkt, 10, 30, 60 min nach Spülung
Bakterienspektrum	Keine spezifischen Bakterien untersucht

Untersuchungs- methode	Debrisentfernung: Mundspülung mit destilliertem Wasser 10 s Basisprobe bei jedem Proband: Mundspülung mit 20 ml destilliertem Wasser für 30 s, Probe wird in steriles Gefäss mit 20 ml Tryptone Soya Broth (Oxid) gegeben, Mischung mit Vortex (REAX 2000, Heidolph, Germany) und Verdünnung mit Tryptone Soya Broth, Ausplattieren auf Columbia Blood Agar Platten (Becton Dickinson), Inkubation für 48 h bei 37°C unter aeroben Bedingungen Proben der Testmundspülungen: 20 ml Testmundspülung für 30 s dann ausspucken und 30 s später gleiches Vorgehen wie Basisprobe dazu noch spezifischen Neutralisator (gemäss German Society of Hygiene and Microbiology) und Inkubation für 30 min bei 20°C, damit kein mikrobiozider oder mikrobiostatischer Effekt durch Reste der Mundspüllösung entsteht, weiter Proben 10, 30 und 60 min nach der Testmundspülung Nach Inkubation Auszählung der CFU Die verschiedenen Mundspüllösungen wurden mit mind. 1 Woche Abstand getestet.
Ausgangswert	Zahl der CFU in Basisprobe
Ergebnisse	Zeit (0, 10, 30 oder 60 min) der Probenentnahme nach Anwendung der Testmundspülung hat grossen Einfluss auf Zahl der Bakterien Steriles Wasser, Salbeitee und Fluomint-Lysoform: Reduktion von <0.5 log zur Zeit 0 (Reinigungseffekt des Spülens) Hydrogen peroxide (3%), Meridol, Listerine und Lavasept: sofortiger anti-bakterieller Effekt von 0.5-1.5 log CFU und < 1.0 log CFU nach 1 h Betaisodona-Lösung, Acriflavine: sofortiger Effekt von ≥ 1.5 log CFU und < 1.0 log CFU nach 1h Chloramine T, Gurfix, Skinsept mucosa (CHX-Basis, 0.3/g), Corsodyl (CHX-Basis, 0.2/g), Dobendan, Octenisept: Reduktion von mind. 1.0 log nach 1 h
Nebenwirkungen	Bitterer Geschmack bei Lavasept, ansonsten keine beschrieben
Bewertungskriterien	+ Berücksichtigung der oralen Verhältnisse, Kontrolllösungen, realistische Applikationsdauer der Mundspüllösung - Herstellungsart des Salbeitees unklar

Kommentar:

Bei dieser In-vivo-Studie wurden die oralen Gegebenheiten berücksichtigt. Es wurden sowohl negative als auch positive Kontrolllösungen mitgeführt. In der Studie wird die Herstellungsart des Salbeitees nicht beschrieben. Zum Salbeitee wird nur der Hersteller (Pharmacy of University of Greifswald) angegeben. Es kann angenommen werden, dass für das Herstellverfahren die Standardzulassung verwendet wurde. Nach Wichtl⁴¹ sind das 2.5 g Salbeiblätter in ca. 100 ml Wasser für 10-15 min ziehen gelassen. Somit ergäbe dies einen höher konzentrierten Tee als mit den üblichen 5 min ziehen lassen.

Ausgeschlossene Studien

Erstautor/Jahr	Pistorius A., 2003, siehe ausgeschlossene Studien Kamille
----------------	---

Erstautor/Jahr	Mdinaradze N., 2006, siehe ausgeschlossene Studien Kamille
----------------	--

Erstautor/Jahr	Shibly O., 1997
Titel	Clinical Evaluation of the Effect of a Hydrogen Peroxide Mouth Rinse, Sodium Bicarbonate Dentifrice, and Mouth Moisturizer on Oral Health
Ziel/Fragestellung	Untersuchung des Effektes der Testprodukte auf das orale Gewebe und die Mikroflora

⁴¹ Wichtl, Czygan 2002

Ausschlusskriterium	Sage® dentifrice etc. sind Produktnamen von Sage Products, Inc., Crystal Lake, IL.. Es ist kein Salbei enthalten.
---------------------	---

5.2.3 In-vitro-Studien zur anti-bakteriellen Wirkung von *Salvia officinalis*

Bei den In-vitro-Studien wurden Zubereitungen aus *Salvia officinalis* untersucht, es wurden jedoch keine Biofilmmodelle verwendet.

Ausgeschlossene Studien

Erstautor/Jahr	Feres M., 2005
Titel	In vitro antimicrobial activity of plant extracts and propolis in saliva samples of healthy and periodontally-involved subjects
Ziel/Fragestellung	In-vitro-Untersuchung des antimikrobiellen Effektes von verschiedenen Pflanzenextrakten
Ausschlusskriterium	Zur Untersuchung wurde der Agar-Diffusions-Test verwendet und kein Biofilmmodell.

Erstautor/Jahr	Osawa K., 1991
Titel	The inhibitory effect of plant extracts on the collagenolytic activity and cytotoxicity of human gingival fibroblasts by <i>Porphyromonas gingivalis</i> crude enzyme
Ziel/Fragestellung	Untersuchung des Inhibitionseffektes von pflanzlichen Extrakten auf die kollagenolytische Aktivität von <i>Porphyromonas gingivalis</i>
Ausschlusskriterium	Es wird der Effekt von einem ethanolischen Extrakt aus <i>Salvia officinalis</i> auf ein Enzym von <i>P. gingivalis</i> untersucht und nicht auf die Bakterien.

Erstautor/Jahr	Sterer N., 2008
Titel	Oral malodor reduction by a palatal mucoadhesive tablet containing herbal formulation
Ziel/Fragestellung	Untersuchung des Effektes von einer palatalen mukoadhäsiven Tablette mit pflanzlicher Rezeptur auf Malodorproduktion und Volatile-sulfide-compound-Level und Untersuchung deren antimikrobieller Aktivität
Ausschlusskriterium	Die pflanzliche Rezeptur der mukoadhäsiven Tablette war eine Mischung aus Echinacea, Mastix, Lavendel und Salbei. Die In-vitro-Untersuchung der einzelnen Bestandteile (ethanolischer Extrakt aus <i>Salvia officinalis</i> u. a.) im zweiten Teil der Studie wurde an Hand des Agar-Diffusions-Testes gemacht und berücksichtigt die Biofilmaspekte nicht.

Erstautor/Jahr	Sterer N., 2006, siehe ausgeschlossene Studien Kamille
----------------	--

5.2.4 Reviews zu *Salvia officinalis*

Folgende Reviews wurden als Quelle für die Handsuche verwendet, *Salvia officinalis* wird darin aufgeführt.

Erstautor/Jahr	Groppo F.C., 2008, siehe Reviews zu Kamille
----------------	---

Erstautor/Jahr	Reichling J., 2009
Titel	Essential Oils of Aromatic Plants with Antibacterial, Antifungal, Antiviral, and Cytotoxic Properties – an Overview
Zitierte Studien zum Thema	<i>Hammer K. A., 2004:</i> zu Teebaumöl und <i>C. albicans</i> <i>Carson C.F., 2006:</i> Review zu Teebaumöl, wird im Kapitel <i>Teebaumöl</i> aufgeführt
Davon eingeschlossene Studien	-

5.3 *Melaleuca alternifolia*

5.3.1 Suchstrategie

Anzahl Veröffentlichungen mit Limits und kombinierten Suchbegriffen:	359
--	-----

Toxikologie, Interaktionen, Allergien:	24
Andere, nicht Teebaum nur tea:	64
Anwendungen im Nicht-Mundbereich, allgemeine Laborstudien:	224
Anwendungen im Mundbereich:	47

Reviews:	11
Andere:	3
Antifungal:	17
Antiviral:	2
Anti-inflammatorisch (Aphten):	2
Anti-bakteriell:	12

In vivo:	7
In vitro:	3

Zwei Studien wurden zusätzlich per Handsuche gefunden. Es waren In-vitro-Studien und sie konnten nicht eingeschlossen werden.

5.3.2 In-vivo-Studien zur anti-bakteriellen Wirkung von *Melaleuca alternifolia*

Von den 7 In-vivo-Studien wurden 4 eingeschlossen. Die anderen wurden ausgeschlossen, da sie nicht *Melaleuca alternifolia* als Monopräparat untersuchen.

Eingeschlossene Studien

Erstautor/Jahr	Arweiler N.B., 1999
Titel	Clinical and antibacterial effect of tea tree oil – a pilot study
Ziel/Fragestellung	Vergleich des Effekts von Teebaumöl, Wasser und Chlorhexidin auf supragingivale Plaquebildung und Vitalität der Plaquemikroorganismen
Ausschlusskriterien	Antibiotika oder andere Medikamente mit Einfluss auf das Plaquewachstum im letzten halben Jahr, schlechte Mundhygiene, weniger als 20 Zähne, fixierte und entfernbare kieferorthopädische Apparaturen, Teilprothesen
Studiendesign	Kontrolliert, nicht randomisiert (alle Probanden durchliefen bei gleichem Versuchsablauf die gleichen Versuchsschritte), nicht crossover, z.T. verblindet
Prüfpräparate	Wasser (Placebolösung) 0.1% Chlorhexidin (Chlorhexamed fluid®) TTO (ten drops of maxim® pure Australian tea tree oil, Maxim GmbH and Co. KG, Cologne), emulgiert mit einem Esslöffel Milch und mit 100 ml warmem Wasser verdünnt (von den Probanden selber gemacht) → 0.34% Teebaumölkonzentration → 15 ml als Spülung verwendet
Plaquewachstumsbestimmung/ Bakterienbestimmung	Plaqueindex nach Silness und Loe Plaque area Bestimmung an Frontzähnen Plaqueproben
Patientenzahl/ Studienabbrüche	8 Zahnmedizinstudenten (23-34J), keine Studienabbrüche
Intervention/ Therapiedauer	Am Tag 0 von jeder Testwoche professionelle Zahnreinigung, dann 4 Tage keine mechanische Mundhygienemaßnahmen, aber 2x2 min täglich Mundspülung mit 15 ml der Testlösung, 1. Woche Wasser, dann 10 d normale Mundhygiene, dann das gleiche mit Chlorhexidin- und Teebaumölspüllösung
Bakterienspektrum	keine spezifischen Bakterien untersucht
Untersuchungsmethode	Probanden nicht verblindet Plaqueindex nach Silness und Loe am Tag 1-4, Untersucher nicht verblindet, Plaque area an Frontzähnen am Tag 4 fotografiert und durch verblindeten Untersucher beurteilt (Plaque area in Prozent der Zahnfläche, mit „fluoro“® medvis Computerprogramm berechnet), Plaqueproben genommen mit straight explorer (EXS9; Hu-Friedy), getestet mit vital fluorescence staining nach Netuschil et al., mikroskopische Untersuchung durch verblindeten Untersucher, Proben an Tagen 1-4
Ausgangswert	Professionelle Zahnreinigung zu Beginn von jeder Testwoche, keine Plaque
Ergebnisse	TTO-Lösung reduzierte Plaqueindex an Tagen 1-4 nicht TTO-Lösung reduzierte Prozentzahl der Plaque area am Tag 4 im Vergleich zur Placebolösung (P>0.05) nicht TTO-Lösung hatte keinen signifikanten Effekt in Bezug auf die Vitalität der Plaquemikroorganismen, nur eine schwache nicht signifikante Reduktion der vitalen Bakterien an den Tagen 1, 2 und 4 CHX reduzierte Plaqueindex an Tag 3 und 4 stark, Prozentzahl der Plaque area war signifikant reduziert (P<0.001) im Vergleich mit Placebo, signifikanter Effekt auf Vitalität der Plaque an allen 4 Tagen (P<0.01)
Nebenwirkungen	Unangenehmer Geschmack der Teebaumölmundspülung

Bewertungskriterien	+ professionelle Zahnreinigung zu Beginn jeder Testwoche, Plaquebildung über 4 Tage, Bestimmung von Plaqueindex, Plaque area und Vitalität der Plaque - Milch als Emulgator für TTO, nicht verblindeter Untersucher bei Plaqueindex, nur 8 Probanden
---------------------	---

Kommentar:

Die Studie entspricht vom Versuchsaufbau her den Einschlusskriterien. Zur Verwendung von Milch gibt es keine näheren Erläuterung in der Studie. Milch kann im Zusammenhang mit ätherischen Ölen als Emulgator bei komplementärmedizinischen Zubereitungen verwendet werden. Die Studie wird daher eingeschlossen.

Es wurde die Wirksamkeit einer 0.34% Teebaumöllösung mit 0.1% Chlorhexidin als positiver Kontrolle und Wasser als negativer Kontrolle verglichen. Die Teebaumölmundspülung zeigte keinen Effekt auf die Plaquebildung und die Vitalität der supragingivalen Mikroflora.

In der Studie wird nicht begründet, warum eine Teebaumölkonzentration von 0.34% verwendet wurde. Der Autor schreibt, dass die MIC (minimum inhibitory concentration)- Daten von in vitro Studien keine direkten Informationen über den bakteriziden Effekt von in vivo Anwendungen geben und dass die nötige Konzentration um einen Biofilm zu beeinflussen sehr viel höher ist (z.B. 100x) als die, welche nötig ist um planktonische Bakterien abzutöten. In der Literatur findet man für die meisten Bakterien eine MIC von 1% oder weniger.^{42,43,44,45} Demzufolge muss bei der in vivo Anwendung einer Testlösung mit 0.34% Teebaumöl ein sehr geringer bis gar kein Effekt erwartet werden.

Da die Teebaumölkonzentration in dieser Studie zu niedrig war, kann keine pauschale Aussage bezüglich der anti-bakteriellen Wirksamkeit von Teebaumöl in vivo gemacht werden.

Erstautor/Jahr	Grosso F. C., 2002
Titel	Antimicrobial activity of garlic, tea tree oil, and chlorhexidine against oral microorganisms
Ziel/Fragestellung	Untersuchung der Wirkung und Nebenwirkung von Mundspülungen mit Knoblauch, Teebaumöl und Chlorhexidin
Einschlusskriterien	Alle Zähne ausser 8er vorhanden, keine Allergien, kein mikrobielles Agens in den letzten 2 Wochen, Zustimmung zur Studienteilnahme
Studiendesign	Randomisiert, kontrolliert, nicht verblindet
Prüfpräparate	0.2% Teebaumöllösung (aus 100% pure oil (Imported from Australia by Galena Pharmacy Ltd) analysiert (3% Cineol, 50% Terpinen-4-ol)), verdünnt auf 0.2% mit Vehikellösung und 0.5% Tween 80 (Emulgator) 0.12% Chlorhexidinlösung, Chlorhexidingluconat (Galena Pharmacy Ltd) 20% verdünnt mit Vehikellösung auf 0.12% 0.2% Knoblauchlösung Kontrolle: Vehikellösung (destilliertes Wasser, 5% spearmint essence und 2% Sorbitol)
Plaqueswachstumsbestimmung/ Bakterienbestimmung	Bakterienzahl in Speichelproben
Patientenzahl/ Studienabbrüche	14 Männer, 16 Frauen, 18-35 Jahre
Intervention/ Therapiedauer	Natriumfluorid Standardzahnpaste (Tandy® - Kolynos, 1100 ppmF) für alle Gruppen 1. Woche: keine Behandlung, keine Standardzahnpaste, Speichelproben am Morgen des 3.

⁴² Carson et al. 2006

⁴³ Grif et al. 2008

⁴⁴ Kulik et al. 2000

⁴⁵ Takarada et al. 2004

	<p>und 6. Tages</p> <p>2. Woche: 1 min Mundspülung mit 10 ml Vehikellösung, 30 min nach letztem Zähneputzen des Tages mit Standardzahnpaste, Speichelproben am Morgen des 3. und 6. Tages (Kontrolle)</p> <p>3. Woche: randomisierte Verteilung in 3 Gruppen, 10 ml von jeweiliger Versuchslösung, während 1 min, 30 min nach letztem Zähneputzen des Tages, für 7 Tage, Speichelproben am Morgen des 3. und 6. Tages</p> <p>4. und 5. Woche: Behandlung beendet, Speichelproben 1x/Woche für Untersuchung der Wiederbesiedlung oder des antimikrobiellen Residualeffekts auf die Mikrobiota</p>
Bakterienspektrum	Zahl der Mikroorganismen im Speichel, Zahl an Streptococcus mutans
Untersuchungs- methode	Speichelproben wurden genommen und mit Kochsalzlösung (100 und 1000x) verdünnt, Inokulation auf Blutagar und Mitis Salivarius Bacitracin Agar (Technik beschrieben bei Dasanayake et. al 1995), totale orale Mikroorganismenzahl bzw. Zahl an Streptococcus mutans wurde bestimmt
Ausgangswert	Zahl der oralen Mikroorganismen und Streptococcus mutans in Kontrollwoche
Ergebnisse	<p>Chlorhexidin: Orale Mikroorganismen: keine signifikanten Differenzen ($P>0.05$) zwischen den Untersuchungswochen, S. mutans: in Mundspülungswoche signifikante Veränderung ($P<0.05$) in Bezug zu allen anderen Wochen (ausser 4. Woche)</p> <p>Teebaumöl: Orale Mikroorganismen: keine signifikante Differenz ($P>0.05$) zwischen 1. und 2. Woche, keine signifikante Differenz ($P>0.05$) zwischen 3., 4. und 5. Woche, aber signifikante Differenz ($P<0.05$) zwischen 1./2. und 3./4./5. Woche, S. mutans: ebenso</p>
Nebenwirkungen	<p>Frage nach Geschmack der Lösung, Mundgeruch (breath), brennende Empfindung, Zahnfarbveränderung und systemische Nebeneffekte während des Experiments, Bewertung mit analytischem Scale (0 cm = nichts, bis 2.5 cm = schwach, bis 5.5 cm = moderat, bis 8.5 cm = erheblich, bis 10 cm = schwere Nebenwirkung)</p> <p>→ Kontrolle in 2. Woche zeigte keine signifikanten ($P>0.05$) Veränderungen bei allen Parametern, Zahnfarbe und systemische Nebeneffekte zeigten keine signifikanten Veränderungen ($P>0.05$) bei den verschiedenen Mundspülungen,</p> <p>Brennende Empfindung: in Knoblauchgruppe stärker als in CHX ($P=0.003$) und Teebaumöl ($P=0.049$)</p> <p>Mundgeruch: Knoblauchlösung am schlechtesten im Vergleich zu CHX ($P=0.049$) und Teebaumöl ($P=0.007$)</p> <p>Unangenehmer Geschmack: im Vergleich zu CHX ($P=0.007$) und Teebaumöl ($P=0.002$) war Knoblauch am schlechtesten.</p> <p>keine signifikanten Unterschiede zwischen Chlorhexidin und Teebaumöl ($P>0.05$)</p>
Bewertungskriterien	<p>+ Mikroorganismen-/S. Mutans-Zahl in Speichelproben bestimmt, Teebaumöl aus Melaleuca alternifolia mit Emulgator Tween 80 (interferiert nicht mit antimikrobiellen Eigenschaften des Öls (Carson, Microbios 1995, 82: 181-185)), Vehikellösung als Kontrolle, randomisiert, Vergleich mit Chlorhexidin</p> <p>- nicht verblindet, nur 10 Probanden pro Mundspülung</p>

Kommentar:

In der Studie gibt es sehr genaue Angaben zur Teebaumöllösung. Die verwendete Konzentration von 0.2% ist jedoch wie bei Arweiler et al. auch sehr gering gewählt. Es wurden positive und negative Kontrollen durchgeführt, somit kann das Ergebnis eingeordnet werden.

Erstautor/Jahr	Saxer U. P., 2003
Titel	Wirkung einer Mundspülung mit Teebaumöl auf Plaque und Entzündung
Ziel/Fragestellung	Untersuchung der Effizienz einer Testmundspülung mit 1.5% Teebaumöl bezüglich Plaquebildung und Entzündung im Vergleich zu einer Placebospülung. Das Präparat enthält zudem 10% Xylitol (Tebodont®).
Einschlusskriterien	Probanden: mind. 20 Zähne, max. 4 Zähne überkront, Einwilligung zur Untersuchung, gute allgemein gesundheitliche Verfassung, keine Raucher, Sondierungstiefen ≤ 5 mm, ausser

	Zahnfleischentzündung guter zahnmedizinischer Zustand
Studiendesign	Randomisiert, einfach verblindet
Prüfpräparate	Testmundspülung (Tebodont®): Teebaumöl (1,5%), Xylitol (10%), Sorbitol, Glycerin, Propylen Glycol, Aqua, PEG-40-Hydrogenated Castor Oil, Natrium Saccharinum, Aroma Placebomundspülung: Sorbitol, Glycerin, Aqua, PEG-40-Hydrogenated Castor Oil, Natrium Saccharinum, Aroma
Plaquewachstumsbestimmung/ Bakterienbestimmung	Plaque-Index mit Einfärben der Zähne und mit Turesky Index an je 6 Flächen des Zahnes aufgenommen Sulcusblutungsindex (Mühlemann & Son, 1971) in zwei Quadranten, an vier Stellen pro Zahn
Patientenzahl/ Studienabbrüche	30 Probanden (18-65 Jahre) von ca. 112 Interessenten ausgewählt, 3 Abmeldungen vor Start, 1 nicht mehr zu Nachfolgeuntersuchung erschienen
Intervention/ Therapiedauer	Voruntersuchung, professionelle Zahnreinigung, 3-6 Wochen Reinigung der Zähne mind. 2 mal pro Tag (mit abgegebener Zahnbürste und -paste (Emoform Sensitive, Colgate Gel), keine zusätzliche Instruktion), keine Interdentalreinigungsmittel Basisuntersuchung, professionelle Zahnreinigung, Zuteilung in Test- oder Placebogruppe Während Versuchszeit zusätzlich 3x/ Tag 30 min nach täglicher Reinigung mind. 60-90 s Spülung mit je 10 ml Mundwasser
Bakterienspektrum	Keine
Untersuchungsmethode	Verblindeter Untersucher Diagnostik zu Beginn, nach 3 Wochen und nach 12 Wochen: Safety Assessment (Strukturen der Mundhöhle und Mundschleimhaut auf Veränderungen untersucht, 3 Grade), Sulcusblutungsindex, Plaqueindex, semistandardisierte Fotoaufnahmen Nach 3 Wochen und am Ende Fragebogen zur subjektiven Beurteilung von Veränderungen
Ausgangswert	Anfangswerte Plaqueindex, Sulcusblutungsindex
Ergebnisse	Safety: leichte Veränderungen 29x in Test- bzw. 31x in Placebogruppe, aber nicht auf Spülung zurückzuführen SBI: Anfangswerte: Testgruppe: 2.69, Placebogruppe: 2.17, in beiden Gruppen nach 3 Wochen leicht, nach 3 Monaten stark signifikant reduziert ($p < 0.01$), aber Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, Reduktion Testgruppe: 0.76 Einheiten (28%), Placebogruppe: 0.53 Einheiten (24%) Plaque-Index: Anfangswerte: Testgruppe: 2.68, Placebogruppe: 2.52, nach 3 Wochen in Testgruppe leicht reduziert (2.56), in Placebogruppe leicht erhöht (2.67), nach 3 Monaten Testgruppe: 2.43, Placebogruppe: 2.67, nicht signifikante ($p = 0.06$) Veränderung vom Anfang bis Ende für beide Gruppen
Nebenwirkungen	Keine Schleimhautveränderungen unangenehmer Geschmack der Testlösung von allen Probanden akzeptiert nach 3 Monaten besser als nach 3 Wochen
Bewertungskriterien	+ klare Anfangsbedingungen, Teebaumölkonzentration höher -Tebodont® Mischung mit Xylitol, keine negative oder positive Kontrolllösung

Kommentar:

Die Studie entspricht vom Versuchsaufbau her den Einschlusskriterien. Es wurde die Wirksamkeit von Tebodont®, einer Mundspüllösung mit 1.5% Teebaumöl, 10% Xylitol und anderen Inhaltsstoffen untersucht. Als Kontrolle wurde eine Placebospülung mit allen Inhaltsstoffen ausser Teebaumöl und Xylitol verwendet. Die Zusammensetzung dieser Kontrolllösung ist möglicherweise sinnvoll um eine Aussage über die Wirksamkeit von Tebodont® machen zu können.

In vitro haben verschiedene Studien gezeigt, dass Xylitol ein Wachstumshemmungseffekt auf orale Bakterien, insbesondere Streptococcus mutans hat.⁴⁶ Einige Studien zeigen auch eine Plaquereduktion und eine Reduktion der Kariesinzidenz bei effektiven Xylitoldosen bzw.

⁴⁶ Saxer et al. 2003

-Anwendungsfrequenzen.^{47,48}

Aus diesem Grund ist es schwierig, den in der Studie beschriebenen Effekt dem einen oder anderen Inhaltsstoff zuzuschreiben.

Es wurden keine positive oder negative Kontrolllösung mitgeführt, was den Vergleich mit anderen Studien erschwert.

Erstautor/Jahr	Soukoulis S., 2004
Titel	The effects of a tea tree oil-containing gel on plaque and chronic gingivitis
Ziel/Fragestellung	Untersuchen des Effektes von einem Teebaumöl enthaltenden Gel auf die Entzündung der Gingiva und die Plaquequantität
Einschlusskriterien	Einverständnis zur Studie, Nichtraucher, zw. 18-60 Jahren, moderate bis schwere Gingivitis, mind. 20 Zähne, kein Diabetes, keine Leber- oder Nierenkrankheit, keine rheumatoide Arthritis, nicht schwanger oder stillend, keine Parodontistherapie in den letzten 6 Monaten, keine Allergie auf Teebaumöl, keine Steroide, NSAIDs, Dilantin (Phenytoin) oder Antibiotika in den letzten 6 Monaten, keine antibiotische Abschirmung
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, longitudinal, nicht crossover
Prüfpräparate	Testgel: 2.5% Teebaumöl enthaltendes Gel, genaue Zusammensetzung unklar Positive Kontrolle: 0.2% Chlorhexidingel (Periogard, Colgate, NSW, Australia) Negative Kontrolle: Placebogel (identisch mit Testgel, aber ohne Teebaumöl) Applikationsmenge: von den Probanden auf ganzer Länge der abgegebenen Zahnbürste aufgetragen
Plaquewachstumsbestimmung/ Bakterienbestimmung	Gingivaindex (GI), Papillenblutungsindex (PBI) und Plaque Surface Score (PSS, PI modifiziert nach Turesky, Zähne mit Discolgel, Colgate, NSW, Australia angefärbt)
Patientenzahl/ Studienabbrüche	58 Probanden, 9 Studienabbrüche (keine genaueren Angaben), Daten von 49 Probanden (25 Männer, 24 Frauen) verwendet
Intervention/ Therapiedauer	Therapiedauer 8 Wochen, Instruktion: Gel auf ganzer Länge der abgegebenen Zahnbürste auftragen, wie Zahnpaste benutzen, mindestens 2 min 2x/ Tag, während 30 min nach Gelapplikation nicht spülen, essen oder trinken, keine weiteren Mundhygienehilfsmittel, Zahnpasten oder Mundspüllösungen während Studiendauer
Bakterienspektrum	keine
Untersuchungsmethode	GI, PBI und PSS in Woche 0, 4 und 8 gemessen
Ausgangswert	Nicht angegeben
Ergebnisse	Entsprechend den Indizes ergaben sich die meisten Veränderungen in den ersten 4 Wochen. PBI: signifikante Veränderung an posterioren Zähnen und Bukkalflächen in Teebaumölgruppe im Vergleich zu positiver und negativer Kontrolle GI: Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant PSS: keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (keine Angaben der Rohdaten)
Nebenwirkungen	Keine
Bewertungskriterien	+ Teebaumölkonzentration im Testgel 2.5%, kontrolliert, randomisiert - keine Mundspüllösung, keine professionelle Zahnreinigung zu Beginn

Kommentar:

Es wurde ein Gel untersucht, welches wie eine Zahnpaste verwendet wurde. Die Konzentration von Teebaumöl im Gel war 2.5%. Als negative Kontrolle wurde das gleiche Gel ohne Teebaumöl mitgeführt. Von der Anwendungsdauer und -frequenz her kann man das Gel mit einer

⁴⁷ Mäkinen 2010

⁴⁸ Söderling 2009

Mundspülung vergleichen. Mit der positiven und negativen Kontrolle können die Ergebnisse des Testgels eingeordnet werden. Die Studie wurde daher eingeschlossen. Die Resultate sind etwas unübersichtlich dargestellt. Zum Plaque Surface Score sind die Rohdaten nicht angegeben.

Nicht eingeschlossene Studien

Erstautor/Jahr	Hur M.-H., 2007
Titel	Reduction of mouth malodour and volatile sulphur compounds in intensive care patients using an essential oil mouthwash
Ausschlusskriterium	Die getestete Mundspüllösung war ein Kombinationspräparat aus Melaleuca alternifolia, Mentha piperita und Citrus limon (2:1:2, verdünnt auf 0.125%). Melaleuca alternifolia alleine wurde nicht untersucht.

Erstautor/Jahr	Lauten, 2005
Titel	A clinical study: Melaleuca, Manuka, Calendula and green tea mouth rinse
Ausschlusskriterium	Die Testspülung war ein Gemisch aus Melaleuca alternifolia, Leptospermum scoparium, Calendula officinalis und Camellia sinensis. Melaleuca alternifolia alleine wurde nicht untersucht.

Erstautor/Jahr	Kang, 2010
Titel	Effects of oral care with essential oil on improvement in oral health status of hospice patients
Ausschlusskriterium	Die Testspülung war ein Gemisch aus Teebaum, Geranium, Lavendel und Pfefferminze.

5.3.3 In-vitro-Studien zur anti-bakteriellen Wirkung von Melaleuca alternifolia

Die drei aufgeführten Studien untersuchen die minimale Hemmkonzentration und bakterizide Konzentration von Teebaumöl in vitro. Sie werden aus den in der Einleitung erwähnten Gründen nicht eingeschlossen.

Erstautor/Jahr	Takarada K., 2004
Titel	A comparison of the antibacterial efficacies of essential oils against oral pathogens
Ausschlusskriterien	Im ersten Teil wurden die minimale Hemmkonzentration und minimale bakterizide Konzentration bestimmt. Weiter wurde der Effekt von ätherischen Ölen auf die Adhäsion von P. gingivalis und S. mutans untersucht, aber ohne Biofilmmodell.

Erstautor/Jahr	Hammer K. A., 2003
Titel	Susceptibility of oral bacteria to Melaleuca alternifolia (tea tree) oil in vitro
Ausschlusskriterien	Im ersten Teil wurde die minimale Hemmkonzentration bestimmt. In der zweiten Untersuchung wurden die time kill assays (Bestimmung der CFU-Reduktion 30 s, 5 und 10 min nach Teebaumölbehandlung) bestimmt. Es wurde allerdings kein polyspezies Biofilm verwendet sondern zwei Bakterienarten (S. mutans und L. rhamnosus).

Erstautor/Jahr	Kulik E., 2000
Titel	Antimikrobielle Wirkung von Teebaumöl (<i>Melaleuca alternifolia</i>) auf orale Mikroorganismen
Ausschlusskriterien	Es wurden die minimale Hemmkonzentration und die minimale bakterizide Konzentration bestimmt.

Zusätzlich durch Handsuche gefunden:

Erstautor/Jahr	Filoché S. K., 2005
Titel	Antimicrobial effects of essential oils in combination with chlorhexidine digluconate
Ausschlusskriterien	Es wurde das ätherische Öl von <i>Melaleuca alternifolia</i> gegen planktonische Bakterien und gegen Biofilmkulturen von <i>Streptococcus mutans</i> und <i>Lactobacillus plantarum</i> getestet. Es wurden keine polyspezies Biofilme verwendet.

Erstautor/Jahr	Takarada K., 2005
Titel	The effects of essential oils on periodontopathic bacteria and oral halitosis
Ausschlusskriterien	Im ersten Teil wurden die minimale Hemmkonzentration und minimale bakterizide Konzentration bestimmt. Es wurde nur der bakterielle Teil herangezogen.

5.3.4 Reviews zu *Melaleuca alternifolia*

Folgende Reviews wurden als Quelle für die Handsuche herangezogen.

Erstautor/Jahr	Allaker R. P., 2009
Titel	Novel anti-microbial therapies for dental plaque-related diseases
Zitierte Studien zum Thema	<i>Takarada K., 2004</i> : siehe In-vitro-Studien <i>Shapiro S., 1994</i> : zur minimalen Hemmkonzentration von ätherischen Ölen <i>Fine D. H., 1988</i> : zu Listerine <i>Fine D. H., 1996</i> : zu Listerine <i>Santos A., 2003</i> : zu Listerine
Davon eingeschlossene Studien	-

Erstautor/Jahr	Alviano D. S., 2009
Titel	Plant extracts: Search for new alternatives to treat microbial diseases
Zitierte Studien zum Thema	<i>Hammer K. A., 2003</i> : siehe In-vitro-Studien
Davon eingeschlossene Studien	-

Erstautor/Jahr	Carson C. F., 2006
Titel	<i>Melaleuca alternifolia</i> (tea tree) oil: A review of antimicrobial and other medicinal properties

Zitierte Studien zum Thema	<i>Arweiler N. B., 2000: siehe In-vivo-Studien</i> <i>Carson C. F., 1993: Review, MIC-Studien zitiert</i> <i>Grosso F. C., 2002: siehe In-vivo-Studien</i> <i>Hammer K. A., 2003: siehe In-vitro-Studien</i> <i>Soukoulis S., 2004: siehe In-vivo-Studien</i> <i>Takarada K., 2005: siehe In-vitro-Studien</i>
Davon eingeschlossene Studien	<i>Arweiler N. B., 2000</i> <i>Grosso F. C., 2002</i> <i>Soukoulis S., 2004</i>

Erstautor/Jahr	Carson C. F., 1994
Titel	The antimicrobial activity of tea tree oil
Zitierte Studien zum Thema	Abstract nicht verfügbar, neuerer Review Carson C. F. 2006 verfügbar (siehe oben)
Davon eingeschlossene Studien	-

Erstautor/Jahr	Edris A. E., 2007
Titel	Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: A review
Zitierte Studien zum Thema	<i>Carson C. F., 2006: siehe oben</i> <i>Yengopal V., 2004: zu Listerine</i> <i>Alviano D. S., 2005: siehe oben</i> <i>Charles C., 2004: zu Listerine</i> <i>Hennessy B., 2004: Umfrage zu Listerine</i> <i>Ouhayoun J-P., 2003: zu Listerine</i> <i>Seymour R., 2003: zu Listerine</i>
Davon eingeschlossene Studien	-

Erstautor/Jahr	Ghedira, 2008
Titel	Melaleuca alternifolia Cheel. (Myrtaceae).
Zitierte Studien zum Thema	<i>Carson C. F., 2006: siehe oben</i> <i>Filoché S. K., 2005: siehe In-vitro-Studie</i> <i>Saxer U. P., 2003: siehe In-vivo-Studien</i>
Davon eingeschlossene Studien	<i>Saxer U. P., 2003</i>

Erstautor/Jahr	Halberstein 2008, siehe Reviews Kamille
----------------	---

Erstautor/Jahr	Islam B., 2007
Titel	Dental caries: From infection to prevention
Zitierte Studien zum Thema	<i>Filoché S. K., 2005: siehe In-vitro-Studie Melaleuca alternifolia</i>

Davon eingeschlossene Studien	-
-------------------------------	---

Erstautor/Jahr	Reichling J., 2006
Titel	Australisches Teebaumöl (Melaleuca aetheroleum). Pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Toxizität
Zitierte Studien zum Thema	<i>Jandourek A., 1998</i> , Efficacy of Melaleuca oral solution for the treatment of fluconazole refractory oral candidiasis <i>Walsh L. J., 1987</i> , The antimicrobial effects of an essential oil on selected oral pathogens, in-vitro-Studie wahrscheinlich ohne Biofilm
Davon eingeschlossene Studien	-

Erstautor/Jahr	Reichling J., 2009, siehe Reviews Salbei
----------------	--

Erstautor/Jahr	Reichling J., 1996
Titel	Australian tea tree oil
Zitierte Studien zum Thema	Abstract nicht verfügbar, aber aktuellere Studie von 2006 siehe oben

6 Extrahierte Daten

Die extrahierten Daten sollen eine kurze Zusammenfassung der eingeschlossenen Untersuchungen sein, wobei die wichtigsten Punkte der einzelnen Studien nochmals aufgeführt sind. Anhand dieser Daten sollen die Resultate der Untersuchungen besprochen, verglichen und falls möglich eine Bilanz daraus gezogen werden.

6.1 Extrahierte Daten aus eingeschlossenen Studien zu *Matricaria chamomilla*

Erstautor/Jahr	Renggli H. H. 1988	Modesto A., 2000
Studiendesign	In vivo, offene nicht randomisierte Vergleichsstudie	In vitro, kontrolliert
Prüfpräparate (im Kontext dieses systematischen Reviews)	Original Parodontax® Echinaceatinktur, Kamilletinktur, Myrrhetinktur (keine Angaben zum Mengenverhältnis)	Aufguss von <i>Matricaria chamomilla</i> (1 g getrocknete Blüten/250 ml Wasser)
Plaqueswachstumsbestimmung/ Bakterienbestimmung	Messung der Veränderung der Rate der Bakterien: Kokken zu Stäbchen beweglich zu nicht beweglich gram-positiv zu gram-negativ pO ₂ -Messung	Biofilm, Auszählen der CFU (Colony forming units)
Patientenzahl/ Studienabbrüche	Anzahl mit Kamilletinktur behandelter Taschen: 31 gesalzte, 27 ungesalzte (Anzahl Patienten nicht angegeben)	Plaque- und Speichelproben von 20 Kinder

Intervention/ Therapiedauer	Applikation von 0.3 ml Testlösung 1x/Tag in gereinigte und ungereinigte Taschen, während 60 d	Aussetzen des Biofilms an Testlösung für 1 oder 3 min
Bakterienspektrum	Kokken/Stäbchen beweglich/nicht beweglich gram-positiv/gram-negativ	keine
Untersuchungs- methode	Bakterienproben: gereinigte Taschen: Tag 0, Tag 20, Tag 40 und Tag 60 ungereinigte Taschen: Tag 0, Tag 10 und Tag 30 gleichzeitig pO ₂ -Messung	Herstellung von oralen Biofilmen aus Speichel- und Plaqueproben, Aussetzen des Biofilms an Testlösung, Bestimmung der verbliebenen CFU
Ausgangswert	Verhältnisse der Bakterienarten in gereinigten bzw. nicht gereinigten Taschen	Zahl der CFU bei Test mit Kontrolllösung
Ergebnisse	Kamilletinktur Gereinigte Taschen: Balance zu Gunsten der nicht-pathogenen Mikroorganismen erhalten für 60 d Nicht gereinigte Taschen: Verschiebung der Verhältnisse Kokken/Stäbchen und beweglich/nicht beweglich zu Gunsten der nicht-pathogenen Mikroorganismen (signifikanter Unterschied P < 0.01 zu Tag 0)	Kamillenlösung Nicht signifikante (p>0.05) Reduktion der Zahl der lebenden Mikroorganismen im Biofilm
Nebenwirkungen	Keine beschrieben	nicht in vivo getestet
Bewertungs- kriterien	+ klare Anfangsbedingungen, Bakterienproben zu bestimmten Zeitpunkten - Nicht randomisiert, nicht verblindet, Konzentrationen in Tinktur unklar, keine Kontrolllösungen	+ In-vitro-Studie mit Biofilmmodell, Kontrolllösungen, genaue Beschreibung der Testlösungen - keine klinische Studie

Kommentar:

Renggli et al. kommen zum Schluss, dass Kamillentinktur bei der Applikation in parodontale Taschen einen positiven Effekt zu Gunsten der nicht-pathogenen Mikroorganismen hat. In Frage gestellt bleibt der Effekt der eigentlichen Taschenspülung auf die Mikroorganismen. Als Kontrolllösungen wurden verschiedene in Parodontax® enthaltene Tinkturen verwendet. Jedoch wurde keine eigene, etablierte positive oder negative Kontrolllösung oder Placebolösung mitgeführt.

Daher könnte eine in-vitro Studie von Shapiro et al.⁴⁹ herangezogen werden, welche die antibakterielle Wirksamkeit von destilliertem Wasser, Parodontax®, Listerine®, Chlorhexidin und anderen auf ein polyspezies Biofilmmodell untersucht. Es zeigt sich, dass in-vitro alle Mundspüllösungen im Vergleich zu destilliertem Wasser die Zahl der CFUs signifikant reduzieren, dass es jedoch Unterschiede zwischen den Lösungen gibt. Im Vergleich zur Kontrolle reduziert Parodontax® die log₁₀ total CFUs um 0.5, Listerine® um > 3 und Chlorhexidin um 5.

Modesto et al. finden in-vitro keine Reduktion der Bakterienzahl bei der Behandlung eines Modellbiofilms mit einem Kamillenaufguss. Es wurden auch Kontrollen mitgeführt, was das Einordnen des Resultates möglich macht.

Vergleich:

Bei den beiden Studien handelt es sich um eine In-vivo- und eine In-vitro-Untersuchung. Erstere testet eine Tinktur, die zweite einen Aufguss aus Matricaria chamomilla. Ein Vergleich ist schwierig, da der Studienaufbau völlig verschieden ist. Auch bei den weiteren untersuchten Lösungen und Tinkturen gibt es keine, welche in beiden Studien untersucht wurde. Somit muss jede Studie einzeln betrachtet werden.

Ergebnis:

Zur anti-bakteriellen Wirksamkeit wurde für die Kamillentinktur ein positiver Effekt bezüglich der Verschiebung des Verhältnisses pathogener zu nicht-pathogenen Mikroorganismen in

⁴⁹ Shapiro et al.

parodontalen Taschen gefunden, der Kamillenaufguss zeigte keine anti-bakterielle Wirksamkeit. Allerdings gibt es gewisse Kritikpunkte bei der Kamillentinktur-Studie (v. a. Fehlen einer ausreichenden Kontrollgruppe), wodurch das Resultat schwer einzuordnen ist.

6.2 Extrahierte Daten aus eingeschlossenen Studien zu *Salvia officinalis*

Erstautor/Jahr	Lövenich H, 2005	Pitten F.-A., 1998
Studiendesign	Offene Beobachtungsstudie, nicht randomisiert, nicht kontrolliert, nicht verblindet	Kontrolliert, nicht verblindet, nicht randomisiert (oder nicht beschrieben)
Prüfpräparate (im Kontext dieses systematischen Reviews)	Salbeitee Chlorhexidin 1 mg/ml (0.1%) Amphotericin-B 0.4 g oder Nystatin 500.000 IE Povidon-Jod 75 mg/ml	Salbeitee (Kontrolle, Fabrikant Pharmacy of University of Greifswald), destilliertes steriles Wasser (Kontrolle, Fabrikant Pharmacy of University of Greifswald), Corsodyl (Chlorhexidindigluconat 0.2 g /100 ml), u.a.
Plaqueswachstumsbestimmung/ Bakterienbestimmung	Bestimmung der CFU in Speichel und Abstrichen, Bestimmung des Schweregrads der Mukositis	Bestimmung der CFU in 20 ml destilliertem Wasser mit dem 30 s gespült wurde, vor und nach Spülung mit Testlösung
Patientenzahl/ Studienabbrüche	15 Patienten (6 Frauen, 9 Männer), 22-62 Jahre, 10 Patienten erhielten die gesamte prophylaktische Behandlung (Amphotericin B oder Nystatin dazu Povidon-Jod, Chlorhexidin und Salbeitee) 5 Patienten brachen die Prophylaxemaßnahmen frühzeitig ab	Mind. 10 Probanden/ Spüllösung
Intervention/ Therapiedauer	Ciprofloxacin 500 mg b.i.d. und Fluconazol 400 mg q.d. und Anwendung der Spüllösungen mind. 6x/d, für 21 d d -6: Chemotherapie- und Prophylaxebeginn d 0: Stammzelltransplantation d 5-7: i.v. Antibiotikagabe gegen febrile Neutropenie d 13-15: Prophylaxe- und Studienende	30 s Spüldauer, 1x Anwendung, Effektmessung direkt, 10, 30, 60 min nach Spülung
Bakterienspektrum	Einige aerobe Bakterien, gram-neg. Stäbchen (Enterobacteriaceae, Haemophilus spp., Actinobacillus spp.) Lactobacilli, S.mutans, Actinomycetes, E.coli, Klebsiella, Hefe	Keine spezifischen Bakterien untersucht
Untersuchungsmethode	CFU-Messung vor Chemotherapie (d-6), bei Stammzelltransplantation (d 0), d+6, d+14	Basisprobe bei jedem Proband: Mundspülung mit 20 ml destilliertem Wasser für 30 s Proben der Testmundspülungen: 20 ml Testmundspülung für 30 s dann ausspucken und 30 s später gleiches Vorgehen wie Basisprobe, weitere Proben 10, 30 und 60 min nach der Testmundspülung Bestimmung der CFU
Ausgangswert	Zahl der CFU am d -6	Zahl der CFU in Basisprobe
Ergebnisse	keine signifikanten Veränderungen nach Beginn mit Mundspülungen und systemischer Gabe von Ciprofloxacin und Fluconazol (p=0.512), mehr gram-pos. (10x) als gram-neg. Bakterien, nach i.v. Antibiotikatherapie bei febriler Neutropenie signifikante (r=0.049) Reduktion der CFU	Steriles Wasser, Salbeitee und Fluomint-Lysoform: Reduktion < 0.5 log zur Zeit 0 (Reinigungseffekt des Spülens) Hydrogen peroxide (3%), Meridol, Listerine und Lavasept: Soforteffekt von 0.5-1.5 log CFU und < 1.0 log CFU nach 1 h Betaisodona-Lösung, Acriflavine: Soforteffekt von ≥ 1.5 log CFU und < 1.0 log CFU nach 1h Chloramine T, Gurfix, Skinsept mucosa, Corsodyl, Dobendan, Octenisept: Reduktion von mind. 1.0 log nach 1 h
Nebenwirkungen	Schlechter Geschmack bei Amphotericin B (1 Pat.),	Bitterer Geschmack bei Lavasept, ansonsten keine

	keine anderen Nebenwirkungen erwähnt	beschrieben
Bewertungs-kriterien	+ Berücksichtigung der individuellen Mundflora - Salbeitee: unklar aus welcher Droge und welche Qualität, unkontrolliert, Anwendung in Kombination mit anderen Mundspüllösungen	+ Berücksichtigung der oralen Verhältnisse, Kontrolllösungen, realistische Applikationsdauer der Mundspüllösung - Herstellungsart des Salbeitees unklar

Kommentar:

Lövenich et al. finden keine Veränderung der Bakterienzahl nach Beginn der Prophylaxemassnahmen. Abgesehen davon, dass sich die verschiedenen Mundspüllösungen bei paralleler Anwendung gegenseitig beeinflussen könnten, kann angenommen werden, dass die CFU-reduzierende Wirkung im Speichel bei der Anwendung von derart zubereitetem Salbeitee im Mund wohl gering ist.

Pitten et al. finden nach einer einmaligen Mundspülung mit Salbeitee eine geringe Bakterienreduktion vergleichbar mit derjenigen von sterilem Wasser, welche vom Autor auf das eigentliche Spülen zurückgeführt wird. Nach dieser Studie zu schliessen, dürfte Salbeitee, wie üblich hergestellt, als Mundspülung eher wenig anti-bakterielle Wirkung haben.

Vergleich:

In beiden Studien werden die CFU aus Speichelproben bzw. aus Spülproben mit sterilem Wasser bestimmt. Die genauen Zahlen der Basisproben sind bei Pitten et al. nicht aufgeführt, wären jedoch auch nicht vergleichbar wegen der Konzentrationsunterschiede. Bei Lövenich et al. wurden keine Kontrollen mitgeführt, daher ist ein Vergleich schwierig.

Ergebnis:

Abschliessend kann nach dem Studium dieser beiden Untersuchungen gesagt werden, dass Salbeitee bei üblicher Herstellungsart als Mundspülung eher wenig bis keine anti-bakterielle Wirkung hat. Es wurden keine Nebenwirkungen erwähnt.

6.3 Extrahierte Daten aus eingeschlossenen Studien zu Melaleuca alternifolia

Erstautor/Jahr	Arweiler N.B., 1999	Groppo F. C., 2002	Saxer U. P., 2003	Soukoulis S., 2004
Studiendesign	kontrolliert, nicht randomisiert (alle Probanden durchliefen bei gleichem Versuchsablauf die gleichen Versuchsschritte), z.T. verblindet, nicht crossover	Randomisiert, kontrolliert, nicht verblindet, nicht crossover	Randomisiert, einfach verblindet	Randomisiert, doppelblind, longitudinal, nicht crossover
Prüfpräparate (im Kontext dieses systemat. Reviews)	Wasser (Placebolösung) 0.1% Chlorhexidin (Chlorhexamed fluid®) TTO (ten drops of maxim® pure Australian tea tree oil, Maxim GmbH and Co. KG, Cologne), emulgiert mit einem Esslöffel Milch und mit 100 ml warmem Wasser verdünnt → 0.34% Teebaumölkonzentration → 15 ml als Spülung verwendet	0.2% Teebaumöllösung aus 100% pure oil (Imported from Australia by Galena Pharmacy Ltd), verdünnt auf 0.2% mit Vehikellösung und 0.5% Tween 80 0.12% Chlorhexidinlösung, Chlorhexidingluconat (Galena Pharmacy Ltd) 20% verdünnt mit Vehikellösung auf 0.12% Kontrolle: Vehikellösung (destilliertes Wasser, 5% spearmint essence und 2% Sorbitol)	Testmundspülung (Tebodont®): Teebaumöl (1,5%), Xylitol (10%), Sorbitol, Glycerin, Propylen Glycol, Aqua, PEG-40-Hydrogenated Castor Oil, Natrium Saccharinum, Aroma Placebomundspülung: Sorbitol, Glycerin, Aqua, PEG-40-Hydrogenated Castor Oil, Natrium Saccharinum, Aroma	Testgel: 2.5% Teebaumöl enthaltendes Gel, genaue Zusammensetzung unklar Positive Kontrolle: 0.2% Chlorhexidingel (Periogard, Colgate, NSW, Australia) Negative Kontrolle: Placebogel (identisch mit Testgel, aber ohne Teebaumöl)

Plaue- wachstums- bestimmung/ Bakterien- bestimmung	Plaueindex nach Silness und Löe Plaue area Bestimmung an Frontzähnen Plaueproben	Bakterienzahl in Speichelproben	Plaue-Index Sulcusblutungsindex	Gingivaindex (GI), Papillenblutungsindex (PBI) und Plaue Surface Score (PSS, PI modifiziert nach Turesky, Zähne mit Disclogel, Colgate, NSW, Australia angefärbt)
Patientenzahl/ Studien- abbrüche	8 Zahnmedizinstudenten (23-34 J), keine Studienabbrüche	14 Männer, 16 Frauen, 18- 35 Jahre	30 Probanden (18-65 Jahre) von ca. 112 Interessenten ausgewählt, 3 Abmeldungen vor Start, 1 nicht mehr zu Nachfolgeuntersuchung erschienen	58 Probanden, 9 Studienabbrüche, Daten von 49 Probanden (25 Männer, 24 Frauen) verwendet
Intervention/ Therapiedauer	Am Tag 0 von jeder Testwoche professionelle Zahnreinigung, dann 4 Tage keine mechanischen Mundhygienemass- nahmen, aber 2x2 min täglich Mundspülung mit 15 ml der Testlösung, 1. Woche Wasser, dann 10d normale Mundhygiene, dann das gleiche mit Chlorhexidin- und Teebaumölpüllösung	Standardzahnpaste für alle (ohne 1. Woche) 1. Woche: keine Behandlung 2. Woche: 1 min Mundspülung mit 10 ml Vehikellösung, 30 min nach letztem Zähneputzen des Tages 3. Woche: 3 Gruppen, Testmundspülung 10 ml, während 1 min, 30 min nach letztem Zähneputzen des Tages 4. und 5. Woche: Behandlung beendet, Speichelproben jeweils am Morgen des 3. und 6. Tages der Woche	Voruntersuchung, professionelle Zahnreinigung, 3-6 Wochen Reinigung der Zähne mind. 2 mal pro Tag mit Standardzahnbürste und -paste, Basisuntersuchung, professionelle Zahnreinigung, Zuteilung in Test- oder Placebogruppe Während Versuchszeit zusätzlich 3x/ Tag 30min nach täglicher Reinigung mind. 60-90 s Spülung mit je 10 ml Mundwasser	Therapiedauer 8 Wochen, Gel als Zahnpaste, mindestens 2 min 2x/ Tag, während 30 min nach Gelapplikation nicht spülen, essen oder trinken, keine weiteren Mundhygienehilfsmittel, Zahnpasten oder Mundspüllösungen während Studiendauer
Bakterien- spektrum	keine spezifischen Bakterien untersucht	Zahl der Mikroorganismen und Streptococcus mutans	Keine	keine
Untersuch- ungsmethode	Plaueindex nach Silness und Löe am Tag 1-4, Untersucher nicht verblindet, Plaue area an Frontzähnen am Tag 4 fotografiert und durch verblindeten Untersucher beurteilt, Plaueproben an Tagen 1- 4, Vitalitätsbestimmung, mikroskopische Untersuchung durch verblindeten Untersucher	Bestimmung der totalen oralen Mikroorganismenzahl bzw. Zahl an Streptococcus mutans der Speichelproben	Verblindeter Untersucher Diagnostik zu Beginn, nach 3 Wochen und nach 12 Wochen: Safety Assessment, Sulcusblutungsindex, Plaueindex, Fotoaufnahmen, nach 3 Wochen und am Ende Fragebogen zur subjektiven Beurteilung von Veränderungen	GI, PBI und PSS in Woche 0, 4 und 8 gemessen
Ausgangswert	Professionelle Zahnreinigung zu Beginn von jeder Testwoche, keine Plaue	Zahl der oralen Mikroorganismen und Streptococcus mutans in Kontrollwoche (2. Woche)	Anfangswerte Plaueindex, Sulcusblutungsindex	Nicht angegeben
Ergebnisse	TTO-Lösung: keine Reduktion des Plaueindex und der Plaue area, kein signifikanter Effekt auf Vitalität der Plauemikroorganismen, schwache nicht signifikante Reduktion der	Chlorhexidin: Orale Mikroorganismen: keine signifikanten Differenzen ($P > 0.05$) zwischen den Untersuchungswochen, S.mutans: in Mundspülungswoche signifikante Veränderung ($P < 0.05$) in Bezug zu allen	SBI: nach 3 Wochen leicht, nach 3 Monaten stark signifikant reduziert ($p < 0.01$), aber Gruppen nicht signifikant unterschiedlich Plaue-Index: nicht signifikante ($p = 0.06$) Veränderung vom Anfang bis Ende für beide Gruppen	Entsprechend den Indizes am meisten Veränderungen in ersten 4 Wochen PBI: signifikante Veränderung an posterioren Zähnen und Bukkalfächen in Teebaumölgruppe im

	vitalen Bakterien an den Tagen 1, 2 und 4 CHX: starke Reduktion des Plaqueindex an Tag 3 und 4, Plaque area signifikant reduziert (P<0.001) im Vergleich mit Placebo, signifikanter Effekt auf Vitalität der Plaque an allen 4 Tagen (P<0.01)	anderen Wochen (ausser 4. Woche) Teebaumöl: Orale Mikroorganismen: keine signifikante Differenz (P>0.05) zwischen 1. und 2. Woche, keine signifikante Differenz (P>0.05) zwischen 3., 4. und 5. Woche, aber signifikante Differenz (P<0.05) zwischen 1./2. und 3./4./5. Woche, S. mutans: ebenso		Vergleich zu positiver und negativer Kontrolle, Teebaumölgruppe zeigte grösste Besserung GI: Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant PSS: keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen
Nebenwirkungen	Unangenehmer Geschmack der Teebaumölmundspülung	Keine signifikanten Zahnfarbveränderungen und systemischen Nebeneffekte Brennen: CHX: 40%, TTO: 60%, Mundgeruch: CHX: 40%, TTO: 20% unangenehmer Geschmack: CHX: 40%, TTO: 30%	Keine Schleimhautveränderungen, unangenehmer Geschmack der Testlösung von allen Probanden akzeptiert nach 3 Monaten besser als nach 3 Wochen	Keine
Bewertungskriterien	+ professionelle Zahnreinigung zu Beginn jeder Testwoche, Plaquebildung über 4 Tage, Bestimmung von Plaqueindex, Plaque area und Vitalität der Plaque - Milch als Emulgator für TTO, nicht verblindeter Untersucher bei Plaqueindex, nur 8 Probanden	+ Mikroorganismen-/S. Mutans-Zahl in Speichelproben bestimmt, Teebaumöl genau definiert, Kontrolle, randomisiert, Vergleich mit Chlorhexidin - nicht verblindet, nur 10 Probanden pro Mundspülung	+ klare Anfangsbedingungen, Teebaumölkonzentration höher -Tebodont® Mischung mit Xylitol, keine negative oder positive Kontrolllösung	+ Teebaumölkonzentration im Testgel 2.5%, kontrolliert, randomisiert

Kommentar:

Arweiler et al. finden bei der Anwendung einer Teebaumölmundspülung (0.34%) keine signifikante Reduktion des Plaqueindex, der Plaque area und der vitalen Bakterien. Mit Chlorhexidin (0.1%) ergab sich eine starke Reduktion des Plaqueindex, eine signifikante Reduktion der Plaque area und ein signifikanter Effekt auf die Vitalität der Plaque. Nach einer professionellen Zahnreinigung zu Beginn jeder Testwoche wurden keine weiteren Mundhygienemassnahmen ausser der Testspülung angewendet.

Grosso et al. finden bei der Anwendung einer Teebaumölmundspülung (0.2%) eine signifikante, länger andauernde Reduktion der Mikroorganismen und S. mutans im Speichel. Die Anwendung von Chlorhexidin (0.12%) hatte nur eine signifikante Wirkung auf S. mutans, nicht aber auf die gesamten oralen Mikroorganismen. Während der Test- und Kontrollzeit wurde mit einer Standardzahnpaste geputzt.

Soukoulis et al. finden bei der Anwendung eines Teebaumölgels (2.5%) als Zahnpaste eine signifikante Verbesserung des Papillenblutungsindex (posterior und bukkal) im Vergleich zu den Kontrollgruppen und eine Verbesserung des Gingivaindex, aber keinen Unterschied zur Placebogruppe beim Plaque Surface Score.

Saxer et al. finden bei der Anwendung einer Teebaumölmundspülung (1.5%) eine signifikante Reduktion des Sulkusblutungsindex nach 3 Monaten, aber keine signifikante Reduktion des Plaqueindex. Im Vergleich zur Placebolösung gab es jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Vergleich:

Die Testprodukte sind drei Mundspüllösungen mit Teebaumölkonzentrationen von 0.2, 0.34 bzw. 1.5% Teebaumöl. Als Emulgator wurden Tween 80 und Milch zugefügt. Bei Tween 80 wurde in der Untersuchung mit einer zitierten Studie belegt, dass es keine Interaktion mit der antimikrobiellen Eigenschaft des Öls gibt. Bei der Milch ist dies unklar. Die dritte Studie verwendete eine Placebolösung mit den entsprechenden Inhaltsstoffen als Kontrolle.

In der vierten Studie wurde ein Gel mit 2.5% Teebaumöl verwendet. Von der Konzentration her wäre dies höher als bei den Mundspüllösungen. Von der effektiv applizierten Menge an Teebaumöl dürfte das Gel jedoch vergleichbar sein mit den Mundspüllösungen (Annahme 1 g Gel 2.5% versus 10 ml (ca. 10 g) Mundspüllösung 0.2% → gleiche applizierte Menge Teebaumöl ca. 0.025 g). Es könnte sein, dass durch die Stimulation des Speichelflusses beim Zähneputzen eine Verdünnung stattfindet und die effektive Konzentration im Verlauf abnimmt. Die Speichelsekretionsrate bei Stimulation liegt zwischen 1-3 ml/min.⁵⁰

Die Anwendungsdauer der Testprodukte wurde in den Studien verschieden gewählt: mit 10 ml Spüllösung 1 min/d während 1 Woche bei Groppo et al., mit 15 ml Spüllösung 2x2 min/d während 4 Tagen bei Arweiler et al., mit 10 ml Spüllösung 3x 60-90 s/d während 3 Monaten bei Saxer et al., und Zähneputzen mit einem Gel 2x/d mind. 2 min während 8 Wochen bei Soukoulis et al.

Bei drei Studien wurden sowohl eine negative als auch eine positive Kontrolle mitgeführt. Saxer et al. untersucht stattdessen eine Placebolösung mit allen Inhaltsstoffen der Testlösung ausser Teebaumöl und Xylitol.

Als Messparameter wurden bei Groppo et al. die Zahl der oralen Mikroorganismen und die Zahl an *S. mutans* verwendet. Bei Arweiler et al. sind es ein Plaqueindex, die Plaque area und die Vitalitätsbestimmung von Plaqueproben. Saxer et al. nehmen einen Plaqueindex und einen Sulkusblutungsindex. Soukoulis et al. verwenden einen Gingivaindex, einen Papillenblutungsindex und einen Plaque Surface Score.

Die Studien unterscheiden sich auch durch die Anzahl der Probanden (8, 30, 30 und 49).

Der Vergleich der Studien ist schwierig, obwohl die Fragestellungen sehr ähnlich sind. Applikationsdauer und Menge (abgesehen von Saxer et al.) sind vergleichbar, es wurden jedoch verschiedene Masstäbe verwendet. Hilfreich zum Vergleich sind die mitgeführten Kontrollen.

Ergebnis:

Nach den Studien zu schliessen reduziert diese Form der Teebaumölanwendung die Zahl der Mikroorganismen im Speichel, hat aber keinen Einfluss auf die Plaquebildung und reduziert den Papillenblutungsindex. Die widersprüchlichen Ergebnisse von Groppo et al. und Arweiler et al. könnten damit zusammenhängen, dass im ersten Fall die Bakterien im Speichel gemessen wurden und eine mechanische Plaqueentfernung mit Standardzahnpaste stattfand. Im zweiten Fall jedoch wurden ausser der Spülung keine zusätzlichen Mundhygienehilfsmittel verwendet und es wurde die Menge an Plaque gemessen.

Abschliessend kann man sagen, dass in drei Studien mengenmässig wenig Teebaumöl verabreicht wurde. Wie im Kommentar zur Studie von Arweiler et al. erwähnt, müsste die Konzentration von Teebaumöl in einer Mundspüllösung höher gewählt werden um einen möglichen Effekt erwarten zu können. In der Studie von Saxer et al. ist unklar, wie viel Xylitol zu den beobachteten Effekten beigetragen hat.

Als Nebenwirkung wird in drei Studien der unangenehme Geschmack erwähnt, eine Studie berichtet zusätzlich noch von Brennen und von Mundgeruch. Die letzte Studie erwähnt keine Nebenwirkungen.

⁵⁰ Hellwig et al. 2009

7 Diskussion

Fragestellung und Methode

Haben Zubereitungen aus den Drogen *Matricaria chamomilla*, *Salvia officinalis* und *Melaleuca alternifolia* eine anti-bakterielle Wirksamkeit bei der Anwendung als Mundspülung?

Anhand dieser Fragestellung wurde nach Studien in den Datenbanken PubMed/Medline und Embase gesucht, wobei Embase die meisten in PubMed gefundenen Studien auch einschloss. Der Zeitraum wurde ab 1975 gewählt, um in einer möglichst vollständigen Sammlung der Studien suchen zu können. Es ist jedoch möglich, dass neben den gefundenen Studien auch Untersuchungen vorhanden sind, welche in Zeitschriften publiziert wurden, die nicht über Datenbanken zugänglich sind. Deswegen wurden zusätzlich in einer Auswahl an gefundenen Reviews mit Bezug zur Zahnheilkunde per Handsuche nach Studien gesucht. Es wurden zu Kamille und Teebaum noch je 2 Untersuchungen gefunden, welche jedoch aus Gründen des Versuchsaufbaus nicht eingeschlossen werden konnten.

Grundsätzlich wurde nach Monopräparaten gesucht. Wo es keinen Rückschluss auf einzelne Komponenten gab, wurde die Studie ausgeschlossen.

Im Vergleich zur langen Geschichte und gegenwärtigen Popularität von pflanzlichen Arzneimitteln in der Zahnheilkunde finden sich erstaunlich wenig kontrollierte klinische Studien, welche die Wirksamkeit von Monopräparaten untersuchen. Ein nahe liegender Grund ist die Schwierigkeit ein Patentrecht auf ein einfaches pflanzliches Präparat zu bekommen. Eine einfache Zubereitung wie eine Tinktur oder ein Tee ist ausser in Form eines Anwendungspatentes nicht patentierbar. Weiter könnte auch das etwas zögerliche Einbeziehen moderner Testmethoden in der traditionellen Pflanzenheilkunde eine Rolle spielen.⁵¹

Ergebnisse

Unter den Suchergebnissen gab es 15 Reviews, welche bei den einzelnen Pflanzen aufgeführt sind. Es wurden nur Reviews aufgeführt, welche eine Anwendung im Mundbereich erwähnen. 5 Reviews waren Übersichtsarbeiten zu einzelnen Pflanzen oder Drogen.^{52,53,54,55,56} Es gab 6 Reviews zu allgemein pflanzlichen Zubereitungen und deren Anwendung im Mundbereich⁵⁷ oder deren antimikrobieller Wirksamkeit.^{58,59,60,61} Weiter wurden 3 Reviews gefunden, in welchen die gesuchte Pflanze erwähnt wird in Zusammenhang mit einer Problematik im Mundbereich.^{62,63,64} Zwei Reviews hatten keinen Abstract.^{65,66} Es wurde nicht nach weiteren Angaben gesucht, da aktuellere

⁵¹ Martin, Ernst 2003

⁵² McKay, Blumberg 2006

⁵³ *Matricaria chamomilla* (German chamomile), 2008

⁵⁴ Carson et al. 2006

⁵⁵ Ghedira, Goetz 2008

⁵⁶ Reichling et al. 2006

⁵⁷ Groppo et al. 2008b

⁵⁸ Alviano, Alviano 2009

⁵⁹ Edris 2007

⁶⁰ Halberstein 2008

⁶¹ Reichling et al. 2009

⁶² Rodriguez-Fragoso et al. 2008

⁶³ Allaker, Douglas 2009

⁶⁴ Islam et al. 2007

⁶⁵ Carson, Riley 1994

⁶⁶ Reichling, Saller 1996

Artikel von den gleichen Autoren berücksichtigt wurden.

Ein systematischer Review mit der vorliegenden Fragestellung wurde nicht gefunden. Martin et al.⁶⁷ untersuchte in einer kritischen Evaluation von kontrollierten klinischen Untersuchungen pflanzliche Arzneimittel mit anti-bakterieller Aktivität. Darin wurden jedoch bewusst die pflanzlichen Mundspüllösungen für die Mundhygiene ausgeschlossen. In einer sehr ausführlichen Übersichtsarbeit⁶⁸ zu Teebaumöl wurden drei der hier eingeschlossenen In-vivo-Studien ebenfalls aufgeführt. Die Reviews wurden als Quelle für die Handsuche herangezogen.

Weiter gab es 10 In-vitro-Untersuchungen, von welchen jedoch nur jene aufgeführt wurden, die explizit Mundhöhlenbakterien untersuchten.^{69,70,71,72,73,74,75,76,77,78} Unter den In-vitro-Untersuchungen gab es nur eine zum Thema Kamille, welche ein polyspezies Biofilmmodell verwendete. Diese Studie wurde daher auch eingeschlossen.⁷⁹

Bei den In-vivo-Studien wurden 7 Untersuchungen, welche Mischprodukte aus verschiedenen Drogen an Probanden testeten, ausgeschlossen.^{80,81,82,83,84,85,86} Eine Studie wurde gefunden wegen des Produktnamens „Sage Procuts“, Salbei war jedoch nicht enthalten.⁸⁷ In-vivo-Studien, welche allen Einschlusskriterien entsprachen, wurden für *Matricaria chamomilla* eine⁸⁸ gefunden, bei *Salvia officinalis* waren es zwei^{89,90} und bei *Melaleuca alternifolia* vier.^{91,92,93,94}

Bei der Kamille wurden noch 4 Untersuchungen an Mukositispatienten gefunden.^{95,96,97,98}

Matricaria chamomilla

Die eingeschlossenen Studien, eine In-vivo- und eine In-vitro-Untersuchung, sind schwer miteinander vergleichbar. Die Studien werden fürs Erste einzeln betrachtet.

- ⁶⁷ Martin, Ernst 2003
- ⁶⁸ Carson et al. 2006
- ⁶⁹ Sterer, Rubinstein 2006
- ⁷⁰ Lis-Balchin et al. 1998
- ⁷¹ Feres et al. 2005
- ⁷² Osawa et al. 1991
- ⁷³ Sterer et al. 2008
- ⁷⁴ Takarada et al. 2004
- ⁷⁵ Hammer et al. 2003
- ⁷⁶ Kulik et al. 2000
- ⁷⁷ K Takarada 03.03.2005
- ⁷⁸ Filoche et al. 2005
- ⁷⁹ Modesto et al.
- ⁸⁰ Moran et al. 1992
- ⁸¹ Mdinaradze 2006
- ⁸² Pistorius et al. 2003
- ⁸³ Galli 1983
- ⁸⁴ Hur et al. 2007
- ⁸⁵ Lauten et al. 2005
- ⁸⁶ Kang et al. 2010
- ⁸⁷ Shibly et al. 1997
- ⁸⁸ Renggli 1988
- ⁸⁹ Lövenich et al. 2005
- ⁹⁰ Pitten, Kramer 1999
- ⁹¹ Groppo et al. 2002
- ⁹² Arweiler et al. 2000
- ⁹³ Soukoulis, Hirsch 2004
- ⁹⁴ Saxer et al. 2003
- ⁹⁵ Carl, Emrich 1991
- ⁹⁶ Fidler et al. 1996
- ⁹⁷ Shabanloei et al. 2009
- ⁹⁸ Mazokopakis et al. 2005

Das Ziel der Studie von Renggli et al. war, den Effekt von Parodontax® und seinen Inhaltsstoffen in-vivo auf das Verhältnis von pathogenen zu nicht-pathogenen Mikroorganismen in parodontalen Taschen zu untersuchen. Der in-vitro-Teil wurde bedingt durch die Einschlusskriterien nicht herangezogen. Die Autoren kommen zum Schluss dass: *„Irrigation with PM (Parodontax mouthwash, M. B.) was remarkably effective in vivo against the microbial plaque in the pockets as well as against the microorganisms recolonizing scaled pockets. The balance in existing plaque shifted from potentially pathogenic organisms to harmless ones and the newly forming plaque contained only a minute proportion of potential pathogens. ... The combination of echinacin, chamomile and myrrh in PM proved more effective both in vitro and in vivo than any of these preparations alone.“*⁹⁹ In der Studie wurden keine positive (z. B. Chlorhexidin) oder negative (z. B. destilliertes Wasser) Kontrolllösung mitgeführt. Um die Resultate der Studie genauer einordnen zu können, wird die In-vitro Studie mit polyspezies Biofilm von Shapiro et al.¹⁰⁰ herangezogen. Hier zeigt sich, dass Parodontax® im Vergleich zu Listerin®, Chlorhexidin u. a. eine geringe Reduktion der Zahl der CFUs bewirkt. Als Kontrolle wurde destilliertes Wasser mitgeführt. Hiermit werden die Ergebnisse von Renggli et al. etwas relativiert. Es kann vermutet werden, dass die Kamillentinktur welche in der Studie von Renggli eine etwas geringere Wirkung als Parodontax® zeigte, wenig antimikrobielle Wirksamkeit hat.

Die zweite eingeschlossene Studie von Modesto et al.¹⁰¹ hatte zum Ziel den Effekt von verschiedenen von brasilianischen Kinderzahnärzten und Pädiatern empfohlenen Lösungen auf die Mundhygiene von Kindern zu untersuchen. Es wurden verschiedene Lösungen (als Kontrolle physiologische Kochsalzlösung) an einem polyspezies Biofilmmodell getestet. Die Autoren empfehlen: *„In the case of infants that do not show an identified risk for developing caries disease, i. e. Absence of risk factors, we recommend the use of filtered water, normal saline, sodium bicarbonate solution, or camomile solution which, according to the results of this work, did not show an antimicrobial effect on the individual species grown independently, nor on the biofilms produced. We are suggesting this as a possible strategy to maintain the stability and beneficial properties of the natural oral microbiota.“* Die Wirkzeit auf den Biofilm wurde mit 1 bzw. 3 Minuten realistisch gewählt, da die Mundspülung bei der praktischen Anwendung selten länger in der Mundhöhle verbleibt.

Anhand der nur zwei gefundenen Studien ist es schwierig die vorliegende Fragestellung abschliessend zu beantworten. In beiden Studien fehlen eine Reihe von Angaben (z. B. Konzentration der Tinktur, Zubereitungsart, ect.). So kann bei Renggli et al. nur vermutet werden, dass eine Tinktur verwendet wurde, welche im Rahmen der üblichen Konzentration liegen könnte. Bei Modesto et al. gibt es keine Angaben zur Dauer des ziehen Lassens. Je nach dem können Spektrum und Konzentration der Inhaltsstoffe variieren.

Bezüglich Nebenwirkungen wurde in der In-vivo-Studie nichts berichtet.

Bei der Suche zu *Matricaria chamomilla* wurden drei Studien^{102,103,104} und ein Case Report¹⁰⁵ zum Thema Mukositis gefunden. Die Studien wurden ausgeschlossen, da sie den Stomatitisscore bestimmen, jedoch keinen Index oder Nachweis, welcher direkt auf die Menge oder Zahl der

⁹⁹ Renggli 1988

¹⁰⁰ Shapiro et al.

¹⁰¹ Modesto et al.

¹⁰² Carl, Emrich 1991

¹⁰³ Fidler et al. 1996

¹⁰⁴ Shabanloei et al. 2009

¹⁰⁵ Mazokopakis et al. 2005

Bakterien schliessen lässt. Da aber gerade für Patienten mit Mukositis Mundspülungen eine wichtige Behandlungsmöglichkeit sind, wurden die Studien im Kapitel Kamille kurz besprochen. In den verschiedenen Studien wurden kontroverse Resultate gefunden. Eine offene Beobachtungsstudie¹⁰⁶ und eine kontrollierte, randomisierte, doppel-blinde Studie¹⁰⁷ fanden einen positiven Effekt der Kamillenmundspüllösung. Eine Phase III, doppelblind, placebokontrolliert und randomisierte Studie¹⁰⁸ fand keinen Vorteil der Kamillenmundspülung im Vergleich zur Placebolösung.

Zusammengefasst kann man sagen, dass Zubereitungen aus *Matricaria chamomilla* bei der Anwendung als Mundspülung einen positiven Effekt bezüglich Mukositis haben könnten. Da aber, nach den eingeschlossenen Studien zu schliessen, die anti-bakterielle Wirkung wohl eher gering ist, könnte man eine anti-entzündliche Wirksamkeit vermuten.

Salvia officinalis

Es konnten zwei klinische Studien eingeschlossen werden.

Das Ziel der Studie von Lövenich et al.¹⁰⁹ war die Untersuchung der Wirkung von Prophylaxemassnahmen (Salbeitee, Chlorhexidin 0.1%, Amphotericin-B 0.4 g oder Nystatin 500.000 IE, Povidon-Jod 75 mg/ml, Ciprofloxacin 500 mg b.i.d., Fluconazol 400 mg q.d.) auf die Zahl der CFU im Speichel von Patienten mit Chemotherapie. Die Autoren schreiben: *„We found that even through the frequent use of several mouth rinses, the longitudinal impact on bacterial and fungal colonization was negligible. Prophylactic ciprofloxacin and fluconazole as well did not reduce the colonization. Instead, intravenous antibiotic treatment was followed by a significant reduction of the number of CFU. ... Another intention for the use of prophylactic antimicrobial mouth rinses is the prevention of systemic infection. Since mucositis represents a severe damage of the protective anatomical barrier, prophylactic rinsing was hypothesized to lower the rate of bacteremia. The rate of bacteremia was as low as 20% in our patient group. However, since 90% of our patients had febrile neutropenia at some time point during the observation period, the approach evaluated can surely not be recommended as prophylaxis of neutropenic fever.“*¹¹⁰

Bezüglich des Versuchsaufbaus ist die Studie schwierig zu deuten. Alle Patienten erhalten die gesamten Prophylaxemassnahmen zugleich. Es gibt keine Kontrollen im Sinne einer alternativen Therapie. Die Prophylaxemassnahmen werden gleichzeitig mit der Chemotherapie begonnen. Es gibt keine „Kontrollzeit“ mit Prophylaxemassnahmen vor der Chemotherapie (in Anbetracht des Schweregrads der Erkrankung evt. auch nicht verantwortbar). Von daher kann, abgesehen davon, dass die möglichen Wirkungen der verschiedenen Massnahmen nicht abgegrenzt werden können, die Fragestellung in diesem systematischen Review nicht eindeutig beantwortet werden. Weiter wurden in der Studie keine genauen Angaben zur Zubereitung, Qualität und Dosierung des Salbeitees gefunden.

Die zweite eingeschlossene Studie von Pitten et al.¹¹¹ untersucht die antimikrobielle Aktivität von verschiedenen Mundspüllösungen verglichen mit Salbeitee und sterilem Wasser gegen aerobe Bakterien in der Mundhöhle. Die Autoren finden: *„Our results give rise to four categories of mouthrinse solutions ... The first group comprises solutions without any antiseptic effect, except*

¹⁰⁶ Carl, Emrich 1991

¹⁰⁷ Shabanloei et al. 2009

¹⁰⁸ Fidler et al. 1996

¹⁰⁹ Lövenich et al. 2005

¹¹⁰ Lövenich et al. 2005

¹¹¹ Pitten, Kramer 1999

from the mechanical removal of bacteria due to the rinsing itself, which does not exceed 0.5 log cfu. (zu denen sterile water, sage tea und Fluomint-Lysoform® gehören, M. B.)“

Die In-vivo-Studie untersucht verschiedene Lösungen und Kontrolllösungen. Die Resultate lassen sich somit einordnen und mit anderen Studien vergleichen. Die 30 s Spülzeit sind kurz gewählt, jedoch wohl sehr praxisnah. Zum Salbeitee wird der Hersteller angegeben, jedoch nicht die genauen Angaben zur Zubereitung. Es kann angenommen werden, dass die Standardzulassung verwendet wurde. Nach Wichtl¹¹² sind das 2.5 g Salbeiblätter in ca. 100 ml Wasser 10-15 min ziehen gelassen.

Anhand der bislang vorhandenen, nur wenigen Studien kann festgestellt werden, dass Salbeitee in der untersuchten Form, wenn überhaupt, nur eine geringfügige Reduktion der Bakterien bei der Anwendung als Mundspüllösung bewirkt. Es muss beachtet werden, dass zu anderen Zubereitungsformen und Konzentrationen mangels gefundener Studien keine Aussage gemacht werden kann.

Melaleuca alternifolia

Es wurden vier In-vivo-Studien, welche den Einschlusskriterien entsprechen, gefunden.

Arweiler et al. untersuchen den Effekt von Teebaumöl, Wasser und Chlorhexidin auf supragingivale Plaquebildung und Vitalität der Plaquemikroorganismen. Die Autoren schreiben: *„Concerning the obvious difference between the antibacterial action of TTO in vitro [6¹¹³, 7¹¹⁴, 8¹¹⁵, 10¹¹⁶] and its meager efficacy against the plaque biofilm in vivo, it should be kept in mind (1) that the MIC (minimum inhibitory concentration) data did not give direct information about a bactericidal effect, and (2) that the concentrations necessary to affect a bacterial biofilm are much higher (e. g. 100x) than those necessary to kill planctonic bacteria [17¹¹⁷].*

Regarding TTO, the established results cannot be compared with other in vivo studies, because there are no studies dealing with the antibacterial efficacy of TTO on dental plaque in the literature. By comparison with a positive and negative control, however, it was possible to classify the effect of TTO. The results show that TTO – used as simple mouthrinse solution – cannot effectively influence the quantity and quality of supragingival plaque.“

Die Studie entspricht vom Versuchsaufbau her den Einschlusskriterien. Durch die verschiedenen Vergleichslösungen können, wie die Autoren schreiben, die Ergebnisse eingeordnet werden. Zur Verwendung von Milch als Emulgator gibt es keine näheren Erläuterungen in der Studie. Da Milch in der traditionellen Pflanzenheilkunde als ein möglicher Emulgator verwendet werden kann, wurde die Studie eingeschlossen. Die Konzentration an Teebaumöl in der Testmundspülung wurde mit 0.34% gering gewählt. In der Literatur findet man gegen die meisten Bakterien in-vitro eine minimale Hemmkonzentration von 1% oder weniger.¹¹⁸ Wie die Autoren schreiben braucht es aber um einen Bakterienbiofilm zu beeinflussen viel höhere Konzentrationen. Dementsprechend müsste die Teebaumölkonzentration höher gewählt werden um einen möglichen Effekt zu erzielen.

Als Nebenwirkung werden der unangenehme Geschmack der Teebaumölmundspülung erwähnt.

¹¹² Wichtl, Czygan 2002

¹¹³ Carson, Riley 1995

¹¹⁴ Carson et al. 1998

¹¹⁵ Cox et al. 1998

¹¹⁶ Hammer et al. 1998

¹¹⁷ L. Netuschil

¹¹⁸ Carson et al. 2006

Gropo et al.¹¹⁹ untersuchen die antimikrobielle Wirkung von Mundspülungen mit Knoblauch, Teebaumöl und Chlorhexidin anhand der Zahl der Mikroorganismen und Streptococcus mutans im Speichel.

Die Autoren schreiben: „*The emulsifying agent (Tween 80) was used because it does not interfere with the oil antimicrobial properties [17¹²⁰]. The MIC of the tea tree oil against common pathogens ranges from 0.5 to 1.0 per cent [13¹²¹]. MIC against mutans streptococci is lower than 0.0125 per cent and MBC is 0.2 per cent [14¹²²]. Therefore, in the present study, tea tree oil was used as a 0.2 per cent solution. ... In spite of its related toxicity [21¹²³], tea tree oil did not show significant adverse effects, probably due to a low oil concentration. ... Conclusions: Mouthwashes with 2.5 per cent garlic and 0.2 per cent tea tree oil were as able to reduce oral microorganisms as 0.12 per cent chlorhexidine. Mouthwashes with 2.5 per cent garlic and 0.2 per cent tea tree oil showed a greater residual effect against microorganisms than 0.12 per cent chlorhexidine. A garlic mouthwash showed more adverse effects than mouthwashes with 0.2 per cent tea tree oil and 0.12 per cent chlorhexidine.*“¹²⁴

Die Untersuchung hat einen anderen Versuchsaufbau als bei Arweiler et al., entspricht aber auch den Einschlusskriterien. Auch hier wurden verschiedene Vergleichslösungen getestet. Die Wahl der Konzentration von 0.2% Teebaumöl in der Lösung wird damit begründet, dass die minimale bakterizide Konzentration gegen Streptococcus mutans in diesem Bereich liegt. Wie oben erwähnt, braucht es jedoch für die Beeinflussung des Biofilmes im Mund eine viel höhere Konzentration. Trotzdem finden Gropo et al. ein positives Ergebnis nach der Anwendung von Teebaumöl im Vergleich zu Chlorhexidin. Es könnte sein, dass die unterschiedlichen Resultate im Vergleich zur ersten Studie mit dem Versuchsaufbau zusammenhängen. Bei Arweiler et al. werden die Auswirkungen auf die Plaquebildung und die vitalen Bakterien gemessen. Mit einer professionellen Zahnreinigung werden zu Beginn gleiche Anfangsbedingungen geschaffen, danach wird ausser der Mundspülung keine Mundhygiene betrieben. Bei Gropo et al. wird die Zahl der Mikroorganismen im Speichel bestimmt, die Probanden putzen die Zähne weiterhin mit einer Standardzahnpaste. Als Nebenwirkungen wurden unangenehmer Geschmack (30%), Brennen (60%), Mundgeruch (20%) und Brechreiz (10%) gefunden.

Saxer et al.¹²⁵ untersuchen die Wirkung einer Mundspüllösung mit Teebaumöl auf Plaque und Entzündung.

Die Autoren finden: „*Die Daten der Mundspülung zeigten sowohl für den Sulkus-Blutungsindex als auch den Plaqueindex gut interpretierbare, allerdings zwischen den beiden Spüllösungen nicht signifikant unterschiedliche, Resultate. ... Der SBI wurde mit beiden Spüllösungen von Anfang bis nach 3 Monaten deutlich und signifikant reduziert, in der Gruppe mit der Testlösung um 28% etwas ausgeprägter als in der Kontrollgruppe (24%). In der ersten 3-wöchigen Periode hat die professionelle Zahnsteinentfernung zu einer 10%igen resp. 6%igen Reduktion beigetragen aber die Reduktion von 28% resp. 24% nach drei Monaten ist hauptsächlich auf das zusätzliche Spülen zurückzuführen.*

In anderen vergleichbaren Untersuchungen wurden zum Beispiel in 6 Monaten Reduktionen der Entzündung von 1,5 auf 1,3 bei der Testgruppe festgestellt, während die Placebogruppe unverändert blieb. Bei Probandenzahlen von über 100 sind derartige Unterschiede signifikant (Lindhe et al. 1993), obwohl die Reduktion der Gingivitis nur 20% betrug. ... Die Veränderungen des

¹¹⁹ Gropo et al. 2002

¹²⁰ Carson et al. 1995

¹²¹ Altman P M. Australian tea tree oil – a natural antiseptic. Aust J Biotech 1989

¹²² Ramacciato J C et al. Antimicrobial activity of Melaleuca alternifolia against streptococci and S. aureus. J Dent Res 2000

¹²³ Jacobs, Hornfeldt 1994

¹²⁴ Gropo et al. 2002

¹²⁵ Saxer et al. 2003

Plaque-Indexes [...] zeigen in der Testgruppe eine leichte Reduktion von 2,7 auf 2,4 (-9%) und in der Placebogruppe einen Anstieg von 2,5 auf 2,7 (+6%). Die Differenz ist bei dieser geringen Probandenzahl knapp nicht signifikant (p=0,06). ... Verbesserungen der Indices werden zwar im Allgemeinen bei derartigen Studien immer festgestellt, was durch den Partizipationseffekt erklärbar ist. Die tendenzielle Wirkung wird aber an allen Zahnflächen, wo die Zahnbürste im Allgemeinen nicht so gut zukommt bestätigt, dass eine Wirkung durch die Testmundspülung klinisch gesichert ist. Die Darstellung der Daten ... zeigt, dass diese klare Tendenz besteht, welche mit zunehmender Studiendauer oder grösseren Probandengruppen signifikant werden dürfte. ... Aus dem Fragebogen geht klar hervor, welche der beiden Lösungen die Probanden geschmacklich störte. Auffallend ist aber, dass alle Probanden die Testlösung akzeptierten, und zwar nach 3 Monaten deutlich besser als beim 3-Wochen-Termin.“

Die Studie entspricht vom Versuchsaufbau her den Einschlusskriterien, allerdings gibt es auch hier gewisse Unterschiede im Vergleich zu den vorher besprochenen Studien. Hier werden Plaqueindex und Sulcusblutungsindex als Messparameter verwendet. Mit einer professionellen Zahnreinigung werden gleiche Anfangsbedingungen geschaffen. Die Probanden putzen während der gesamten Untersuchungszeit mit einer Standardzahnpaste. Möglicherweise könnten die beobachteten Verbesserungen in der Test- wie auch in der Placebogruppe teilweise mit der Tatsache zusammen hängen, dass die Probanden in einer Studie mit machten und dadurch die Mundhygiene allgemein verbessert wurde. Die Konzentration von 1.5% Teebaumöl in der Mundspüllösung wurde deutlich höher gewählt als bei den anderen beiden Studien. Ein Vergleich mit einer positiven oder negativen Kontrolllösung wäre interessant gewesen, mit der Kontrollzeit nach der professionellen Zahnreinigung bis zum Beginn der Anwendung der Mundspüllösung kann das Resultat jedoch eingeordnet werden. Die Testlösung wurde als Monopräparat eingestuft und eingeschlossen, sie enthält jedoch zusätzlich noch Xylitol. Xylitol ist ein Zuckerersatzstoff und Feuchtigkeitsspender. In vitro haben verschiedene Studien gezeigt, dass Xylitol ein Wachstumshemmungseffekt auf orale Bakterien hat.¹²⁶ Einige Studien zeigen auch eine Plaquereduktion und eine Reduktion der Kariesinzidenz bei effektiven Xylitoldosen bzw. -Anwendungsfrequenzen.^{127,128} Die Auswirkungen auf den Plaqueindex könnten möglicherweise auch (oder teilweise) durch das Xylitol hervorgerufen worden sein.

In einer persönlichen Mitteilung erwähnt Prof. Saxer, dass die Studienanlage bezüglich der Zusammensetzung der Lösungen nicht ideal war, dass die Firma (Hersteller von Tebodont®) diesbezüglich jedoch starken Einfluss genommen hat.

Soukoulis et al.¹²⁹ untersuchen den Effekt von einem Teebaumöl enthaltenden Gel auf die Entzündung der Gingiva und die Plaquequantität.

Die Autoren diskutieren: *„Within the limitations of the study, it was apparent that TTO-containing gel decreased the level of gingival inflammation more so than did the positive and negative controls. Of particular interest, the improvements in PBI in the TTO group were not accompanied by reduced plaque scores. ... The finding in this study that the TTO group and the CHX groups had decreased PBI and GI scores may point to a clinically relevant therapeutic effect because oral hygiene practices were average to poor and subjects had considerable deposits of supragingival/subgingival plaque and calculus throughout the study. ... Information gathered from the current trial and the limited literature indicates that TTO's antibacterial effects, although potent in vitro, do not translate to inhibition of plaque formation in vivo. Few changes occurred in the PPS parameter, including in the CHX group; no changes in PSS reached statistical significance. ... Consistent with the present findings, the majority of treatment effects occurred*

¹²⁶ Saxer et al. 2003

¹²⁷ Mäkinen 2010

¹²⁸ Söderling 2009

¹²⁹ Soukoulis, Hirsch 2004

early in the observation periods (0-4 weeks), possibly indicating decreased compliance later in the studies or that the end point of treatment effects had been reached, i. e., improvements in clinical parameters reached a plateau after which no further improvement was possible. [21¹³⁰, 22¹³¹] ... Since decreased gingival inflammation occurred in subjects who used TTO without a concomitant decrease in plaque scores, its mechanism of activity could have been anti-inflammatory rather than antibacterial.“

Vom Versuchsaufbau her entspricht die Studie den Einschlusskriterien. Es wurde ein 2.5% enthaltendes Teebaumölgel getestet. Eine positive und eine negative Kontrolle wurden mitgeführt. Die Resultate sind unübersichtlich dargestellt. Es wurden nur Rohdaten zum Papillenblutungsindex und zum Gingivaindex aufgeführt, wobei sich interessanterweise die Tabellen für den Papillenblutungsindex bei der Placebogruppe und der Teebaumölgruppe nicht unterscheiden. Gewisse im Text beschriebene Resultate konnten anhand der Tabelle nicht eindeutig nachvollzogen werden.

Zusammengefasst sind die eingeschlossenen in-vivo-Studien bezüglich Versuchsaufbau eine sehr heterogene Gruppe. Bei den Testprodukten wurden verschiedene Zubereitungsformen gewählt, in einigen Studien fehlen die genauen Angaben dazu. Wie in der Einleitung beschrieben, können je nach Zubereitungsart die Konzentration und Zusammensetzung von Inhaltsstoffen einer Droge sehr variieren. Daher sind Angaben zur verwendeten Pflanze, Drogenqualität, Dosierung und Zubereitungsart sehr wichtig. Weiter spielen die verwendeten Konzentrationen der Drogen in den Testlösungen eine grosse Rolle. Gerade bei der Anwendung als Mundspülung müssen die speziellen Verhältnisse in der Mundhöhle berücksichtigt werden. Dazu gehören die Lokalisation der Bakterien in einem Biofilm und die sehr kurze Anwendungsdauer von wenigen Minuten pro Tag. Daher können in-vitro Bestimmungen von minimalen Hemmkonzentrationen nicht direkt für die in-vivo-Situation übernommen werden. Weiter müssen mögliche Nebenwirkungen bei Verwendung höherer Konzentrationen in Betracht gezogen werden. Es könnte sein, dass v. a. bei den Studien zu Teebaumöl die Frage von Geruch, Geschmack und möglicherweise auch von anderen unerwünschten Nebenwirkungen bei der Wahl der Konzentration eine Rolle gespielt haben.

Bei der Anwendung von Teebaumöl stehen in regulatorischer Hinsicht Medizinal- und kosmetische Produkte im Vordergrund. Gemäss einer Stellungnahme des BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung Deutschland) vom 1. September 2003 zur Verwendung von unverdünntem Teebaumöl als kosmetisches Mittel ist Teebaumöl nicht als Arzneimittel zugelassen. Wegen möglichen Hautreizungen und allergischen Hautreaktionen durch unverdünntes oder hochkonzentriertes Teebaumöl insbesondere bei alten Produkten oder Ölen, welche nicht sachgemäss gelagert wurden, empfiehlt das BfR die Konzentration von Teebaumöl in kosmetischen Mitteln auf maximal 1% zu begrenzen. Zur Zeit gibt es im deutschsprachigen Raum kein klinisch zugelassenes humanes Arzneimittel mit Teebaumöl.

Reichling et al.¹³² schreiben zur Dosierung: *„Die Dosisfindung in moderner klinischer Hinsicht ist derzeit noch unvollständig. Herstellerangaben besitzen daher eine gewisse Willkürlichkeit. Für die meisten Anwendungen scheinen verdünnte Zubereitungen hinreichend und angemessen zu sein, z. B. 5 bis 10% Teebaum-Öl, möglicherweise auch noch niedrigere Konzentrationen. Rezepturen mit 5%igem Teebaumöl-Anteil haben den „Australien Therapeutic Goods Act“ für Desinfizienzien und Antiseptika sowie den „British Pharmacopoeia Preservative Efficacy Test“ bestanden.“*

Ein weiterer Punkt, wo sich die verschiedenen Studien unterscheiden, sind die verwendeten Messparameter. Es wurden alle eingeschlossen, welche einen Hinweis auf die Bakterien in der Mundhöhle liefern können. Dazu gehören Plaque-, Gingiva-, und Papillenblutungsindizes, Nachweis

¹³⁰ Hoyos et al. 1977

¹³¹ Joyston-Bechal et al. 1984

¹³² Reichling et al. 2006

der Bakterienzahl oder -arten. Der Vergleich ist jedoch schwierig, da die verschiedenen Indizes nicht korrelieren müssen. (z. B. bei Soukoulis et al.¹³³ oder bei Saxer et al.¹³⁴ zu sehen)

Weiter unterscheiden sich die Applikationsart, -dauer und -frequenz des Testproduktes, die Anfangsbedingungen (mit bzw. ohne professionelle Zahnreinigung), die zusätzlichen oder überhaupt keine Mundhygienemittel während der Testphase und die Probandenzahl.

Bei der Kontrolle gab es auch Unterschiede. Einige Studien verwendeten Chlorhexidin und destilliertes Wasser oder Kochsalzlösung. Andere untersuchten zum Vergleich weitere Inhaltsstoffe eines Fertigproduktes.

Bei den in-vitro-Studien wurde nur eine eingeschlossen, welche zur Untersuchung ein polyspezies Biofilmmodell verwendet. Modesto et al. schreiben: „*The data obtained from biofilm-based studies concerning the antimicrobial susceptibility of oral microorganisms are essential to predict the likely ability of an agent to kill microorganisms in dental plaque or to prevent further plaque growth. Despite the great interest currently being shown in the use of antimicrobial agents for preventing or treating plaque-related diseases, there are few reports of the antimicrobial susceptibility of oral bacteria when they are in the form of biofilms. One possible explanation for this is the more technically demanding nature of biofilm-based determinations compared to the simplicity of minimal inhibitory concentration determination.*“¹³⁵

Einschränkungen

Abgesehen davon, dass evtl. gewisse Studien nicht gefunden wurden, gibt es noch weitere Limitationen. Beim Aussortieren der Suchresultate könnten Fehler unterlaufen sein. Einige Veröffentlichungen hatten keinen Abstract und es wurde teilweise nur anhand des Titels und der Schlagworte sortiert. Einige Veröffentlichungen hätten bei der Grobeinteilung mehreren Gruppen zugeordnet werden können, es wurde jeweils die am meisten entsprechende Zuordnung gewählt. Die Reviews wurden insofern berücksichtigt, als sie mit der Kernfragestellung zu tun hatten. Die Grenze war nicht so klar zu ziehen und es wurde von Review zu Review entschieden. In den aufgeführten Reviews wurde per Handsuche nach weiteren Studien gesucht.

Da nur Studien zu Monopräparaten eingeschlossen wurden, beschränkte sich die Anzahl Untersuchungen sehr und es mussten Studien ausgeschlossen werden, welche vom Versuchsaufbau her den Einschlusskriterien entsprochen hätten. Weiter wurde durch das Kriterium der anti-bakteriellen Wirksamkeit Anwendungen zur Entzündungshemmung oder fungiziden Wirksamkeit ausgeschlossen. Gerade bei diesen zwei Anwendungsgebieten scheint es jedoch für Patienten mit Radio- oder Chemotherapie oder aus anderen Gründen reduzierter Immunabwehr Bedarf für lindernde Mundspüllösungen zu geben.

Wegen der geringen Studienzahl und den sehr unterschiedlichen Versuchsaufbauten ist der Vergleich zwischen den Untersuchungen schwierig und eine abschliessende Beantwortung der Fragestellung nicht möglich.

Bedeutung

Dieser systematische Review kann eine beschränkte Aussage bezüglich der antibakteriellen Wirksamkeit von pflanzlichen Mundspüllösungen bei der in-vivo Anwendung machen. Für die klinische Anwendung ist zu beachten, dass pflanzliche Zubereitungen bei der Anwendung als Mundspüllösung weit verbreitet sind. Allerdings gibt es nur wenige klinische Studien, welche deren

¹³³ Soukoulis, Hirsch 2004

¹³⁴ Saxer et al. 2003

¹³⁵ Wilson 1996

anti-bakterielle Eigenschaften untersuchen oder belegen. In den gefundenen Studien wurden für die drei Pflanzen wenige bis keine Nebenwirkungen gefunden. Die Untersuchung zeigt Ansatzstellen für weiter führende Forschung.

Schlussfolgerung

Um die Effektivität einer Mundspüllösung abschätzen zu können, müssen gewisse spezifische Umstände wie die Biofilmbildung im oralen Milieu und die sehr kurze Anwendungsdauer von nur wenigen Minuten pro Tag berücksichtigt werden. Dementsprechend müssen die Konzentrationen von pflanzlichen Zubereitungen bei in-vivo Anwendungen im Mundbereich entsprechend angepasst werden um eine mögliche Wirkung erwarten zu können.

Anhand der wenigen Studien, welche eingeschlossen werden konnten, kann die Fragestellung dieses systematischen Reviews nicht abschliessend beantwortet werden. Es können jedoch einige Tendenzen festgestellt werden: Zubereitungen aus *Matricaria chamomilla* und *Salvia officinalis* scheinen bei der Anwendung als Mundspüllösung eher wenig anti-bakterielle Wirkung zu haben. Das ätherische Öl aus *Melaleuca alternifolia* scheint in einer Mundspülung bei geringen Konzentrationen eine gewisse anti-entzündliche und anti-bakterielle Wirksamkeit zu zeigen, für höhere Konzentrationen liegen derzeit keine Studien vor.

Aussicht

Um genauere Aussagen machen zu können, bräuchte es weiterführende Studien. Zur Kamille scheint es im Bereich der Mukosistherapie und -prophylaxe Bedarf an therapiebezogenen Untersuchungen zu geben. Anwendungen von Salbeitee als Mundspülung sind verbreitet, jedoch wurden nur sehr wenige Studien dazu gefunden, zudem fehlten oft genauere Angaben zur Zubereitung. Weitere Untersuchungen zum Tee scheinen nicht sehr viel versprechend. Beim Teebaumöl wäre es interessant, etwas höhere Konzentrationen im Bereich 1-2% gegebenenfalls auch noch höhere Konzentrationen zu untersuchen. Allerdings müsste hierbei die Grenze zwischen Wirkung und Nebenwirkung ausgelotet werden. Die Kombination mit Xylitol könnte geschmacklich und von der Wirkung her Vorteile bringen.

In einem nächsten systematischen Review sollten auch Kombinationspräparate untersucht werden. Aus Gründen des Patentrechtes besteht ein grösserer Anreiz Kombinationspräparate zu untersuchen statt Studien zu Monopräparaten wie Teezubereitungen oder ätherischen Ölen zu lancieren.

Weiter scheint es für die Behandlung und Prävention von Mukositis bei Patienten mit Radio- und Chemotherapie noch weiteren Forschungsbedarf bezüglich der Anwendung und Effektivität von Mundspüllösungen zu geben, wobei entzündungshemmende oder anti-fungale Wirkungen von Bedeutung sein können.

8 Abkürzungsverzeichnis

b.i.d.	Bis in diem, zweimal pro Tag
CFU	Colony forming units
CHX	Chlorhexidin (Antiseptikum)
GI	Gingivaindex, zur Beurteilung des Entzündungsgrades der Gingiva
Kamillosan®	Markenname, verschiedene Produkte hergestellt aus der Manzanakamille
Listerine®	Markenname, Mundspüllösung mit pflanzlichen Inhaltsstoffen (Eukalyptus, Wintergrün, Thymian, Pfefferminze)
Parodontax®	Markenname, Mundspüllösung und andere Produkte mit pflanzlichen Inhaltsstoffen (Echinacea, Salbei, Myrrhe, Kamille, Ratanhia)
PBI	Papillenblutungsindex, Beurteilung der Blutung im Papillenbereich
Peridex®	Markenname, Mundspüllösung mit 0.12% Chlorhexidine gluconate
PI	Plaqueindex, zur Beurteilung des Plaquebefalls
Propolis	Von Bienen hergestelltes harzartiges Produkt
q.d.	Quaque diem, jeden Tag
Tebodont®	Markenname, Teebaumöl enthaltende Produkte, wie Zahnpasten, Sprays, Mundspüllösungen usw.
TTO	Tea tree oil

9 Literaturverzeichnis

- Allaker, R. P.; Douglas, C. W. I. (2009): Novel anti-microbial therapies for dental plaque-related diseases. In: *Int. J. Antimicrob. Agents*, Jg. 33, H. 1, S. 8–13.
- Alviano, D. S.; Alviano, C. S. (2009): Plant extracts: Search for new alternatives to treat microbial diseases. In: *Curr. Pharm. Biotechnol.*, Jg. 10, H. 1, S. 106–121. Online verfügbar unter <http://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpb/2009/00000010/00000001/art00008>.
- Arweiler, N. B.; Donos, N.; Netuschil, L.; Reich, E.; Sculean, A. (2000): Clinical and antibacterial effect of tea tree oil--a pilot study. In: *Clin Oral Investig*, Jg. 4, H. 2, S. 70–73.
- Carl, W.; Emrich, L. S. (1991): Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. In: *J Prosthet Dent*, Jg. 66, H. 3, S. 361–369.
- Carson, C. F.; Hammer, K. A.; Riley, T. V. (1995): Broth micro-dilution method for determining the susceptibility of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* to the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). In: *Microbios*, Jg. 82, H. 332, S. 181–185.
- Carson, C. F.; Hammer, K. A.; Riley, T. V. (2006): *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil: A review of antimicrobial and other medicinal properties. In: *Clin. Microbiol. Rev.*, Jg. 19, H. 1, S. 50–62.
- Carson, C. F.; Riley, T. V. (1994): The antimicrobial activity of tea tree oil. In: *The Medical journal of Australia*, Jg. 160, H. 4, S. 236.
- Carson, C. F.; Riley, T. V. (1995): Antimicrobial activity of the major components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. In: *The Journal of applied bacteriology*, Jg. 78, H. 3, S. 264–269.
- Carson, C. F.; Riley, T. V.; Cookson, B. D. (1998): Efficacy and safety of tea tree oil as a topical antimicrobial agent. In: *The Journal of hospital infection*, Jg. 40, H. 3, S. 175–178.
- Cox; Gustafson; Mann; Markham; Liew; Hartland et al. (1998): Tea tree oil causes K⁺ leakage and inhibits respiration in *Escherichia coli*. In: *Letters in Applied Microbiology*, Jg. 26, H. 5, S. 355–358. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1046/j.1472-765X.1998.00348.x>.
- Edris, A. E. (2007): Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: A review. In: *Phytother. Res.*, Jg. 21, H. 4, S. 308–323.
- Eley, B. M. (1999): Antibacterial agents in the control of supragingival plaque--a review. In: *British dental journal*, Jg. 186, H. 6, S. 286–296.
- Feres, Magda; Figueiredo, Luciene Cristina; Barreto, Ilizvania Maroly Quinderé; Coelho, Mary Hellen M.; Araujo, Marcelo Werneck Barata; Cortelli, Sheila Cavalca (2005): In vitro antimicrobial activity of plant extracts and propolis in saliva samples of healthy and periodontally-involved subjects. In: *Journal of the International Academy of Periodontology*, Jg. 7, H. 3, S. 90–96.
- Fidler, P.; Loprinzi, C. L.; O'Fallon, J. R.; Leitch, J. M.; Lee, J. K.; Hayes, D. L. et al. (1996): Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. In: *Cancer*, Jg. 77, H. 3, S. 522–525. Online verfügbar unter doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960201)77:3<522::AID-CNCR14>3.0.CO;2-6.
- Filoche, S. K.; Soma, K.; Sissons, C. H. (2005): Antimicrobial effects of essential oils in combination with chlorhexidine digluconate. In: *Oral Microbiol. Immunol.*, Jg. 20, H. 4, S. 221–225. Online verfügbar unter <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L40868395>.
- Galli, S. (1983): [Organoleptic evaluation and intraoral hygiene effect of the liquid dentifrice Hydrojet for use with irrigation devices]. In: *Prevenzione stomatologica*, Jg. 9, H. 4, S. 25–32.

- Ghedira, K.; Goetz, P. (2008): *Melaleuca alternifolia* Cheel. (Myrtaceae). *Melaleuca alternifolia* Cheel. (Myrtaceae). In: *Phytotherapie*, Jg. 6, H. 6, S. 363–366.
- Grif, K.; Orth, D.; Mayr, A.; Dierich, M. P.; Wurzner, R.; Lass-Flörl, C.; Nogler-Semenitz, E. (2008): Ointments as a source of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* spread. In: *J. Hosp. Infect.*, Jg. 70, H. 2, S. 195–197.
- Grosso, F. C.; Cassia Bergamaschi, C. de; Cogo, K.; Franz-Montan, M.; Motta, R. H. L.; Andrade, E. D. de (2008a): Use of phytotherapy in dentistry. In: *Phytother. Res.*, Jg. 22, H. 8, S. 993–998.
- Grosso, F. C.; Cassia Bergamaschi, C. de; Cogo, K.; Franz-Montan, M.; Motta, R. H. L.; Andrade, E. D. de (2008b): Use of phytotherapy in dentistry. In: *Phytother. Res.*, Jg. 22, H. 8, S. 993–998.
- Grosso, F. C.; Ramacciato, J. C.; Simões, R. P.; Flório, F. M.; Sartoratto, A. (2002): Antimicrobial activity of garlic, tea tree oil, and chlorhexidine against oral microorganisms. In: *International dental journal*, Jg. 52, H. 6, S. 433–437.
- Guggenheim, B.; Giertsen, E.; Schüpbach, P.; Shapiro, S. (2001): Validation of an in vitro biofilm model of supragingival plaque. In: *Journal of dental research*, Jg. 80, H. 1, S. 363–370.
- Guggenheim, Bernhard; Meier, André (2011): In vitro effect of chlorhexidine mouth rinses on polyspecies biofilms. In: *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin = Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie = Rivista mensile svizzera di odontologia e stomatologia / SSO*, Jg. 121, H. 5, S. 432–441.
- Halberstein, R. A. (2008): Botanical medicines for oral health. In: *Nat. Pro. Comm.*, Jg. 3, H. 11, S. 1813–1824. Online verfügbar unter <http://members.naturalproduct.us/Secure/ViewDoc.aspx?docId=1584>.
- Hammer, K. A.; Carson, C. F.; Riley, T. V. (1998): In-vitro activity of essential oils, in particular *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and tea tree oil products, against *Candida* spp. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, Jg. 42, H. 5, S. 591–595.
- Hammer, K. A.; Dry, L.; Johnson, M.; Michalak, E. M.; Carson, C. F.; Riley, T. V. (2003): Susceptibility of oral bacteria to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil in vitro. In: *Oral microbiology and immunology*, Jg. 18, H. 6, S. 389–392.
- Hellwig, E.; Klimek, J.; Attin, T. (2009): Einführung in die Zahnerhaltung. Auflage: 5., überarbeitete und erweiterte Auflage.: Deutscher Ärzte-Verlag.
- Hoyos, D. F.; Murray, J. J.; Shaw, L. (1977): The effect of chlorhexidine gel on plaque and gingivitis in children. In: *British dental journal*, Jg. 142, H. 11, S. 366–369.
- Hur, Myung-Haeng; Park, Joohyang; Maddock-Jennings, Wendy; Kim, Dong Oak; Lee, Myeong Soo (2007): Reduction of mouth malodour and volatile sulphur compounds in intensive care patients using an essential oil mouthwash. In: *Phytotherapy research : PTR*, Jg. 21, H. 7, S. 641–643. Online verfügbar unter doi:10.1002/ptr.2127.
- Islam, B.; Khan, S. N.; Khan, A. U. (2007): Dental caries: From infection to prevention. In: *Med. Sci. Monit.*, Jg. 13, H. 11, S. RA196-RA203. Online verfügbar unter <http://www.medscimonit.com/fulltxt.php?ICID=512939>.
- Jacobs, M. R.; Hornfeldt, C. S. (1994): *Melaleuca* oil poisoning. In: *Journal of toxicology. Clinical toxicology*, Jg. 32, H. 4, S. 461–464.
- Joyston-Bechal, S.; Smales, F. C.; Duckworth, R. (1984): Effect of metronidazole on chronic periodontal disease in subjects using a topically applied chlorhexidine gel. In: *Journal of clinical periodontology*, Jg. 11, H. 1, S. 53–62.

- K Takarada (3 MAR 2005): P29 The effects of essential oils on periodontopathic bacteria and oral halitosis. In: Oral Diseases. Online verfügbar unter http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1601-0825.2005.01105_52.x/abstract.
- Kalbermatten R., Kalbermatten H. (Hg.) (2009): Pflanzliche Urtinkturen Wesen und Anwendung. 4. Auflage: AT Verlag.
- Kang, H. -Y; Na, S. -S; Kim, Y. -K (2010): Effects of oral care with essential oil on improvement in oral health status of hospice patients. In: J. Korean Acad. Nurs., Jg. 40, H. 4, S. 473–481. Online verfügbar unter <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L359698470>.
- Kulik, E.; Lenkeit, K.; Meyer, J. (2000): Antimicrobial effects of tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*) on oral microorganisms. Antimikrobielle Wirkung von Teebaumöl (*Melaleuca alternifolia*) auf orale Mikroorganismen. In: Schweiz Monatsschr Zahnmed, Jg. 110, H. 11, S. 125–130.
- L. Netuschil, T. Rauh P. Riethe: Substantivität und antibakterielle Wirkung von Aminfluorid/Zinnfluorid in situ. In: Parodontologie, Jg. 1997, H. 8: 7-16.
- Lanzós, Isabel; Herrera, David; Santos, Sagrario; O'Connor, Ana; Peña, Carmen; Lanzós, Eduardo; Sanz, Mariano (2010): Mucositis in irradiated cancer patients: effects of an antiseptic mouthrinse. In: Medicina oral, patología oral y cirugía bucal, Jg. 15, H. 5, S. e732-8.
- Lauten, J. D.; Boyd, L.; Hanson, M. B.; Lillie, D.; Gullion, C.; Madden, T. E. (2005): A clinical study: *Melaleuca*, *Manuka*, *Calendula* and green tea mouth rinse. In: Phytoter. Res., Jg. 19, H. 11, S. 951–957.
- Lis-Balchin, M.; Deans, S. G.; Eaglesham, E. (1998): Relationship between bioactivity and chemical composition of commercial essential oils. In: Flavour Fragrance J., Jg. 13, H. 2, S. 98–104. Online verfügbar unter <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L28209778>.
- Lövenich, H.; Schütt-Gerowitt, H.; Keulertz, C.; Waldschmidt, D.; Bethe, U.; Söhngen, D.; Cornely, O. A. (2005): Failure of anti-infective mouth rinses and concomitant antibiotic prophylaxis to decrease oral mucosal colonization in autologous stem cell transplantation. In: Bone marrow transplantation, Jg. 35, H. 10, S. 997–1001. Online verfügbar unter doi:10.1038/sj.bmt.1704933.
- Mäkinen, Kauko K. (2010): Sugar alcohols, caries incidence, and remineralization of caries lesions: a literature review. In: International journal of dentistry, Jg. 2010, S. 981072. Online verfügbar unter doi:10.1155/2010/981072.
- Martin, Karen W.; Ernst, Edzard (2003): Herbal medicines for treatment of bacterial infections: a review of controlled clinical trials. In: The Journal of antimicrobial chemotherapy, Jg. 51, H. 2, S. 241–246.
- (2008): *Matricaria chamomilla* (German chamomile). In: Altern. Med. Rev., Jg. 13, H. 1, S. 58–62.
- Mazokopakis, E. E.; Vrentzos, G. E.; Papadakis, J. A.; Babalis, D. E.; Ganotakis, E. S. (2005): Wild chamomile (*Matricaria recutita* L.) mouthwashes in methotrexate-induced oral mucositis. In: Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology, Jg. 12, H. 1-2, S. 25–27.
- McKay, Diane L.; Blumberg, Jeffrey B. (2006): A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). In: Phytotherapy research : PTR, Jg. 20, H. 7, S. 519–530. Online verfügbar unter doi:10.1002/ptr.1900.

- Mdinaradze, N. (2006): Comprehensive treatment of generalized parodontitis. In: Georgian medical news, H. 135, S. 60–63.
- Modesto, A.; Lima, K. C.; Uzeda, M. de: Effects of solutions used in infants' oral hygiene on biofilms and oral microorganisms. In: ASDC journal of dentistry for children, Jg. 67, H. 5, S. 338-44, 302.
- Moran, J.; Addy, M.; Roberts, S. (1992): A comparison of natural product, triclosan and chlorhexidine mouthrinses on 4-day plaque regrowth. In: Journal of clinical periodontology, Jg. 19, H. 8, S. 578–582.
- Osawa, K.; Matsumoto, T.; Yasuda, H.; Kato, T.; Naito, Y.; Okuda, K. (1991): The inhibitory effect of plant extracts on the collagenolytic activity and cytotoxicity of human gingival fibroblasts by Porphyromonas gingivalis crude enzyme. In: Bull. Tokyo Dent. Coll., Jg. 32, H. 1, S. 1–7.
- Pistorius, A.; Willershäusen, B.; Steinmeier, E. -M; Kreisler, M. (2003): Efficacy of subgingival irrigation using herbal extracts on gingival inflammation. In: J. Periodontol., Jg. 74, H. 5, S. 616–622.
- Pitten, F. A.; Kramer, A. (1999): Antimicrobial efficacy of antiseptic mouthrinse solutions. In: European journal of clinical pharmacology, Jg. 55, H. 2, S. 95–100.
- Reichling, J.; Harkenthal, M.; Saller, R. (2006): Australian tea tree oil (Melaleuca aetheroleum). Pharmaceutical quality, efficacy and toxicity. Australisches Teebaumol (Melaleuca aetheroleum). Pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Toxizität. In: Schweiz. Z. GanzheitsMed., Jg. 18, H. 4, S. 193–200.
- Reichling, J.; Saller, R. (1996): Australian tea tree oil. AUSTRALISCHES TEEBAUM-OL. In: Z. PHYTOTHER., Jg. 17, H. 2, S. 111–112.
- Reichling, J.; Schnitzler, P.; Suschke, U.; Saller, R. (2009): Essential oils of aromatic plants with antibacterial, antifungal, antiviral, and cytotoxic properties - An overview. In: Forsch. Komplementarmed., Jg. 16, H. 2, S. 79–90.
- Renggli, H. H. (1988): The effect of Parodontax mouthwash and its constituents on the microorganisms of subgingival plaque. In: J Clin Dent, Jg. 1 Suppl A, S. A30-33.
- Rodriguez-Fragoso, L.; Reyes-Esparza, J.; Burchiel, S. W.; Herrera-Ruiz, D.; Torres, E. (2008): Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. In: Toxicol. Appl. Pharmacol., Jg. 227, H. 1, S. 125–135.
- Saller, R.; Reichling, J.; Hellenbrecht, D. (Hg.) (1995): Phytotherapie Klinische, pharmakologische und pharmazeutische Grundlagen: Karl F. Haug Verlag Heidelberg.
- Saxer, U. P.; Stauble, A.; Szabo, S. H.; Menghini, G. (2003): Effect of mouthwashing with tea tree oil on plaque and inflammation. Wirkung einer Mundspülung mit Teebaumol auf Plaque und Entzündung. In: Schweiz Monatsschr Zahnmed, Jg. 113, H. 9, S. 985–996.
- Schilcher, H. (Hg.) (1987): Die Kamille Handbuch für Ärzte, Apotheker und andere Naturwissenschaftler: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
- Shabanloei, R.; Ahmadi, F.; Vaez, J.; Ansarin, K.; Hajizadeh, E.; Javadzadeh, Y. et al. (2009): Alloporinol, chamomile and normal saline mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced stomatitis. In: J. Clin. Diagn. Res., Jg. 3, H. 3, S. 1537–1542. Online verfügbar unter <http://www.jcdr.net/articles/PDF/509/397.pdf>.
- Shapiro, S.; Giertsen, E.; Guggenheim, B.: An in vitro oral biofilm model for comparing the efficacy of antimicrobial mouthrinses. In: Caries research, Jg. 36, H. 2, S. 93–100.

- Shibly, O.; Ciancio, S. G.; Kazmierczak, M.; Cohen, R. E.; Mather, M. L.; Ho, A.; Bessinger, M. (1997): Clinical evaluation of the effect of a hydrogen peroxide mouth rinse, sodium bicarbonate dentifrice, and mouth moisturizer on oral health. In: *The Journal of clinical dentistry*, Jg. 8, H. 5, S. 145–149.
- Söderling, E. M. (2009): Xylitol, mutans streptococci, and dental plaque. In: *Advances in dental research*, Jg. 21, H. 1, S. 74–78. Online verfügbar unter doi:10.1177/0895937409335642.
- Soukoulis, S.; Hirsch, R. (2004): The effects of a tea tree oil-containing gel on plaque and chronic gingivitis. In: *Aust. Dent. J.*, Jg. 49, H. 2, S. 78–83.
- Sterer, Nir; Nuas, Shada; Mizrahi, Boaz; Goldenberg, Chen; Weiss, Ervin I.; Domb, Abraham; Davidi, Michael Perez (2008): Oral malodor reduction by a palatal mucoadhesive tablet containing herbal formulation. In: *Journal of dentistry*, Jg. 36, H. 7, S. 535–539. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.jdent.2008.04.001.
- Sterer, Nir; Rubinstein, Yael (2006): Effect of various natural medicinals on salivary protein putrefaction and malodor production. In: *Quintessence international* (Berlin, Germany : 1985), Jg. 37, H. 8, S. 653–658.
- Takarada, K.; Kimizuka, R.; Takahashi, N.; Honma, K.; Okuda, K.; Kato, T. (2004): A comparison of the antibacterial efficacies of essential oils against oral pathogens. In: *Oral Microbiol. Immunol.*, Jg. 19, H. 1, S. 61–64.
- Thrower, Y.; Pinney, R. J.; Wilson, M. (1997): Susceptibilities of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* biofilms to oral antiseptics. In: *J. MED. MICROBIOL.*, Jg. 46, H. 5, S. 425–429. Online verfügbar unter <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L27219793>.
- Wichtl, M. (Hg.) (1984): *Teedrogen Ein Handbuch für Apotheker und Ärzte: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart*.
- Wichtl, M.; Czygan, F. C. (2002): *Teedrogen und Phytopharmaka: ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlage: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft*.
- Wilson, M. (1996): Susceptibility of oral bacterial biofilms to antimicrobial agents. In: *Journal of medical microbiology*, Jg. 44, H. 2, S. 79–87.

10 Danksagung

Ich möchte mich bei allen, die zu dieser Arbeit beigetragen und mich mit Rat und Tat unterstützt haben, herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Reinhard Saller für die Ermöglichung und Betreuung dieser Arbeit. Ein herzliches Dankeschön für den Einblick in ein sehr spannendes Gebiet der Medizin und für die vielen interessanten und lehrreichen Besprechungsstunden.

Frau A. Störl für das Koordinieren und Organisieren der Termine.

Den Professoren R. Gmür, B. Guggenheim und U. P. Saxer für die hilfreichen Inputs von mikrobiologischer bzw. zahnärztlicher Seite.

Meiner Familie insbesondere meinen Eltern für die grosse Unterstützung und das Korrekturlesen der Arbeit.