

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
(Direktor: Prof. Dr. med. T. Schwarz)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**EINFLUSS VON 2,3-DIHYDROFARNESOL AUF DAS
WACHSTUM VON DERMATOPHYTEN**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
FELIX HORTER
aus Minden

Kiel 2013

1. Berichterstatter: Prof. Dr.med. J. Brasch
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Juraj Culman
Tag der mündlichen Prüfung: 05.06.2014
Zum Druck genehmigt, Kiel, den

gez.:

Prof. Dr. U. Mrowietz

Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Dr. med. Jochen Brasch ganz besonders danken für die Themastellung, die hervorragende Betreuung und seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch bin ich sehr dankbar für seine mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Wittko Francke, der einen wichtigen Grundstein für meine Arbeit gelegt hat und mir bei Fragen stets hilfsbereit zur Seite stand.

Besonderen Dank gilt auch dem gesamten Team des mykologisch-diagnostischen Labors der Christian-Albrechts-Universität Kiel für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, stete Hilfsbereitschaft und viele wertvolle Anregungen, die wesentlich zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben.

Bei meiner Familie möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für ihre uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Auch danke ich ihnen sehr für das gewissenhafte Korrekturlesen und den vielen Anmerkungen, die mir neue Perspektiven aufgezeigt haben.

EINLEITUNG	1
1.1. DERMATOPHYTEN.....	1
1.1.1. Klinische Bedeutung.....	2
1.1.2. Virulenzfaktoren.....	4
1.1.3. Therapie.....	4
1.2. CANDIDA ALBICANS.....	6
1.3. FARNESOLE.....	7
1.4. ZIELSETZUNG.....	9
2. MATERIAL UND METHODEN	10
2.1. VERSUCHSKONZEPT.....	10
2.2. DERMATOPHYTEN.....	10
2.3. NÄHRBÖDEN ZUR KULTIVIERUNG DER DERMATOPHYTEN.....	11
2.4. HERSTELLUNG DES 10 MILLIMOLAREN NATRIUMPHOSPHATPUFFERS.....	12
2.5. GEWINNUNG DER KONIDIEN.....	12
2.6. HERSTELLUNG DER SABOURAUD-BOUILLON.....	13
2.7. VORKEIMUNG DER KONIDIEN.....	13
2.8. VERDÜNNUNGSREIHE DER DIHYDROFARNESOLENANTIOMERE UND DES FARNESOLISOMERGEMISCHES.....	14
2.9. VERSUCHSAUFBAU.....	14
2.10. STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	17
3. ERGEBNISSE	18
3.1. TRICHOPHYTON RUBRUM.....	19
3.1.1. Einfluss von R-DHF auf das Wachstum von <i>T. rubrum</i> im Vergleich zu Fluconazol.....	19
3.1.2. Einfluss von S-DHF auf das Wachstum von <i>T. rubrum</i> im Vergleich zu Fluconazol.....	24
3.1.3. Einfluss des F-ols auf das Wachstum von <i>T. rubrum</i> im Vergleich zu Fluconazol.....	29
3.1.4. Vergleich der Wirkung von R-DHF, S-DHF und F-ol auf das Wachstum von <i>T. rubrum</i>	34
3.2. TRICHOPHYTON MENTAGROPHYTES.....	35
3.2.1. Einfluss von R-DHF auf das Wachstum von <i>T. mentagrophytes</i> im Vergleich zu Fluconazol.....	35
3.2.2. Einfluss von S-DHF auf das Wachstum von <i>T. mentagrophytes</i> im Vergleich zu Fluconazol.....	42
3.2.3. Einfluss des F-ols auf das Wachstum von <i>T. mentagrophytes</i> im Vergleich zu Fluconazol.....	48
3.2.4. Vergleich der Wirkung von R-DHF, S-DHF und F-ol auf das Wachstum von <i>T. mentagrophytes</i> ..	54
3.3. MICROSPORUM CANIS.....	55
3.3.1. Einfluss von R-DHF auf das Wachstum von <i>M. canis</i> im Vergleich zu Fluconazol.....	55
3.3.2. Einfluss von S-DHF auf das Wachstum von <i>M. canis</i> im Vergleich zu Fluconazol.....	60
3.3.3. Einfluss des F-ols auf das Wachstum von <i>M. canis</i> im Vergleich zu Fluconazol.....	65
3.3.4. Vergleich der Wirkung von R-DHF, S-DHF und F-ol auf das Wachstum von <i>M. canis</i>	70
3.4. EPIDERMOPHYTON FLOCCOSUM.....	72
3.4.1. Einfluss von R-DHF auf das Wachstum von <i>E. floccosum</i> im Vergleich zu Fluconazol.....	72
3.4.2. Einfluss von S-DHF auf das Wachstum von <i>E. floccosum</i> im Vergleich zu Fluconazol.....	77
3.4.3. Einfluss des F-ols auf das Wachstum von <i>E. floccosum</i> im Vergleich zu Fluconazol.....	81
3.4.4. Vergleich der Wirkung von R-DHF, S-DHF und F-ol auf das Wachstum von <i>E. floccosum</i>	85
3.5. VERGLEICH DER WIRKUNG VON R-DHF, S-DHF UND F-OL AUF <i>T. RUBRUM</i> , <i>T. MENTAGROPHYTES</i> , <i>M. CANIS</i> UND <i>E. FLOCCOSUM</i>	87
3.5.1. Vergleich der Wirkung von R-DHF auf das Wachstum von <i>T. rubrum</i> , <i>T. mentagrophytes</i> , <i>M. canis</i> und <i>E. floccosum</i>	87
3.5.2. Vergleich der Wirkung von S-DHF auf das Wachstum von <i>T. rubrum</i> , <i>T. mentagrophytes</i> , <i>M. canis</i> und <i>E. floccosum</i>	88
3.5.3. Vergleich der Wirkung des F-ols auf das Wachstum von <i>T. rubrum</i> , <i>T. mentagrophytes</i> , <i>M. canis</i> und <i>E. floccosum</i>	89
3.6. TABELLARISCHE ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	91
4. DISKUSSION	93
4.1. R-DHF.....	95
4.2. S-DHF.....	96
4.3. F-OL.....	98
4.4. WEITERFÜHRENDE GEDANKEN.....	99
4.5. SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	101

5.	ZUSAMMENFASSUNG.....	102
6.	LITERATURVERZEICHNIS	104

Einleitung

Unter Pilzen versteht man Eukaryonten, die mindestens einen echten Zellkern sowie ein Cytoskelett aufweisen, jedoch nicht zur Photosynthese fähig sind. Sie stellen ein eigenes Reich dar und werden somit von den Monera, Pflanzen, Protisten und Tieren abgegrenzt. Es wird zwischen den „Unechten Pilzen“, wie Schleimpilzen (Myxomyceten) und cellulosehaltigen „Falschen Mehltaupilzen“ (Oomyzeten), und den „Echten Pilzen“, den Eumyzeten, unterschieden. Diese werden nach morphologischen Kriterien ihrer geschlechtlichen Vermehrungsformen (Teleomorphen) in fünf Abteilungen eingeordnet [20]:

- Fungi imperfecti (Deuteromycota),
- Jochpilze (Zygomycota),
- Schlauchpilze (Ascomycota),
- Ständerpilze (Basidiomycota),
- Töpfchenpilze (Chytridiomycota).

Bei vielen Pilzen, die zu den Fungi imperfecti zählen, ist jedoch wegen einer fehlenden Geschlechtsform keine exakte Klassifizierung möglich, sodass diese nach ihren ungeschlechtlichen, vegetativen Vermehrungsformen als Anamorphen benannt und eingeordnet worden sind. Sie verfügen über vegetative Vermehrungseinheiten (Konidien). In diese Gruppe fallen vor allem humanpathogene Pilze wie Dermatophyten, aber auch die asporogenen Hefen der Gattungen *Candida*, *Cryptococcus*, *Pityrosporum*, *Rhodotorula* und *Trichosporon* sowie die Schimmelpilzgattungen *Aspergillus* und *Scopulariopsis*.

1.1. Dermatophyten

Dermatophyten sind Fadenpilze, die spezifische Hauterkrankungen auslösen können. Derzeit sind knapp 40 verschiedene Arten von pathogenen Dermatophyten bekannt. Diese werden in drei Gattungen unterteilt: *Epidermophyton*, *Microsporum* und *Trichophyton*. Bei etwa 20 Dermatophytenspezies konnten durch Kreuzungsversuche perfekte Formen gefunden werden [19]. Sie besitzen sexuelle

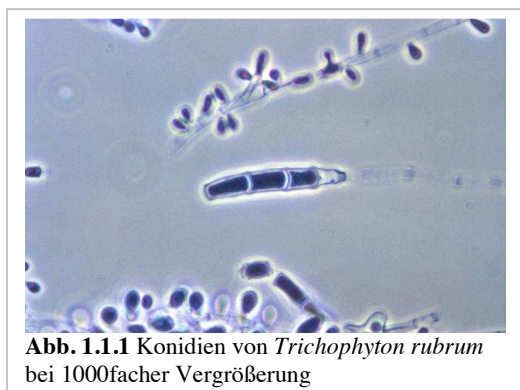


Abb. 1.1.1 Konidien von *Trichophyton rubrum* bei 1000facher Vergrößerung

Sporen, die man als Ascosporen bezeichnet. Sie werden als teleomorphe Formen der Dermatophyten den Ascomyzeten zugeordnet. Die anamorphen Formen, die in der

medizinischen Mykologie jedoch weitaus häufiger vorkommen, zählen hingegen zu den Deuteromyceten. Da sich eine systematische Einteilung der Pilze in der medizinischen Mykologie oft nicht als geeignet erwiesen hat, wird auf eine vereinfachte Unterteilung nach dem DHS-System nach Rieth [45] zurückgegriffen, das die häufiger vorkommenden humanpathogenen Pilze in die drei Gruppen Dermatophyten, Hefepilze und Schimmelpilze unterteilt.

Dermatophyten werden nach ihrem Erregerreservoir und Hauptwirt in anthropophile –



Abb. 1.1.2 Konidien von *Mikrosporium persicolor* bei 500facher Vergrößerung

(Hauptwirt Mensch, übertragen von Mensch zu Mensch), zoophile (Hauptwirt ein Tier, Übertragung vom Tier auf den Menschen oder von Mensch zu Mensch) und geophile Dermatophyten (Reservoir im Erdboden, Übertragung meist durch den Kontakt mit dem Erdboden) eingeteilt. Zoophile und geophile Dermatophyten verursachen in der Regel stärkere Entzündungsreaktionen [20].

Der Infektionsweg läuft dabei über den Kontakt mit kontaminiertem Material, wie zum Beispiel Haaren, Erde oder Hautschuppen, ab [34].

Die Konidien der Gattung *Trichophyton* sind durch rundliche, glatte, einzellige Mikrokonidien und glatte, zylinder- bis gurkenförmige, mehrzellige Makrokonidien gekennzeichnet (Abb. 1.1.1).

Bei *Mikrosporium* fallen neben den glatten, einzelligen Mikrokonidien die dicken, rauhwandigen, mehrzelligen, spindel- bis zylinderförmigen Makrokonidien auf (Abb. 1.1.2).

In der Gattung *Epidermophyton* gibt es nur glatte, mehrzellige Makrokonidien und Chlamydosporen, jedoch keine Mikrokonidien (Abb. 1.1.3).



Abb. 1.1.3 Konidien von *Epidermophyton floccosum*

1.1.1. Klinische Bedeutung

Die Tinea der freien Haut, eine durch Dermatophyten verursachte entzündliche Hauterkrankung, betrifft die Epidermis. Aufgrund klinischer, therapeutischer und

diagnostischer Besonderheiten werden Tineaformen nach ihrer Lokalisation unterteilt. Damit gehen Unterschiede in Bezug auf die klinischen Erscheinungsformen, die Therapie und auf die Häufigkeit, mit der die unterschiedlichen Dermatophyten bei diesen Erkrankungen nachgewiesen werden, einher. So wird die Tinea pedis, eine Mykose der Fußsohle und Zehenzwischenräume, sowie die Tinea manuum, eine oberflächliche Pilzinfektion der Hände, vor allem durch *Trichophyton rubrum* verursacht [51]. In Studien wurde nachgewiesen, dass die Prävalenz von Tinea pedis in der Normalbevölkerung je nach Region 2,9 bis 8,1% beträgt [27; 41]. In einer großen europäischen Studie fand man eine Prävalenz der Tinea bei Patienten, die von Dermatologen hinsichtlich anderer Erkrankungen gesehen wurden, von sogar 22% [46]. Der am häufigsten bei der Tinea inguinalis nachgewiesene Erreger ist ebenfalls *Trichophyton rubrum*, gefolgt von *Trichophyton mentagrophytes* und *Epidermophyton floccosum*. Die Tinea corporis et faciei, eine Mykose der lanugobehaarten Haut und des Gesichts, kann hingegen von fast allen Dermatophyten verursacht werden, wobei *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Mikrosporum canis* und *Epidermophyton floccosum* am häufigsten bei Erkrankten nachgewiesen werden konnten. Die Tinea capitis, eine Pilzinfektion, die vor allem im Kindesalter auftritt, wird länderspezifisch vor allem durch *Microsporum canis* oder *Trichophyton tonsurans* verursacht, gefolgt von *Trichophyton mentagrophytes*. In anderen Ländern ist *Trichophyton violaceum* der Hauptverursacher [5]. Die Tinea unguium, die die Nägel betrifft (Onychomykose), hat in der Normalbevölkerung eine Prävalenz, die je nach Region bei 2,1 und 6,9% liegt [27; 41]. Eine andere Studie berichtet von einer Prävalenz bei dermatologisch anderweitig erkrankten Patienten von sogar 23% [46]. Dabei macht 84% der Dermatophytenisolate *Trichophyton rubrum* aus, gefolgt von *Trichophyton mentagrophytes*, *E. floccosum* und *M. canis* [50]. Unbehandelt kann eine Onychomykose sich auch über den Nagel hinaus ausbreiten und so zu Tinea pedis bzw. zur Tinea manuum führen.

Die Tinea ist demnach eine Infektionskrankheit mit hoher Prävalenz und weltweiter Verbreitung. Sie imponiert zumeist je nach Lokalisation durch anuläre, erythematöse Hautläsionen mit randständiger Schuppung. Im Kindesalter kommt es nicht selten zu einem pustulösen Erscheinungsbild mit Rötungen und in intertriginösen Hautarealen zu Mazerationen. Oftmals kommt solchen Pilzinfektionen nur geringe Aufmerksamkeit zu und sie werden primär nur als lästig wahrgenommen. Jedoch handelt es sich bei diesen Infektionen keinesfalls nur um ästhetische Probleme. Sie können auch stark entzündlich verlaufen, weitere Erkrankungen nach sich ziehen [15] oder zu einer erheblichen Minderung der Lebensqualität führen [13; 14; 53].

1.1.2. Virulenzfaktoren

Es sind einige Faktoren bei Dermatophyten bekannt, die für ihre Pathogenität und Virulenz von großer Bedeutung sind.

1. Ein wichtiger Virulenzfaktor ist die Sekretion unspezifischer Proteasen [17; 36]. Im Initialstadium der Infektion leiten Dermatophyten die Expression von Adhesinen sowie von unspezifischen Proteasen und Keratinasen ein, die ein pH-Optimum im sauren Bereich haben [54]. Dies kommt wahrscheinlich daher, dass auch die menschliche Haut auf ihrer Oberfläche einen solchen sauren pH-Bereich aufweist [7]. Die abgegebenen Enzyme sind zum einen in der Lage die Verbindungen im verhornten Gewebe zu lösen, zum anderen lösen sie eine Entzündungsreaktion aus. Daraus resultiert ein Gewebeschaden, der nicht nur durch die Enzymaktivität der Dermatophyten, sondern auch durch eine entzündliche Abwehrreaktion hervorgerufen wird [24].
2. Durch das Sezernieren antibiotisch wirksamer Substanzen sind einige Dermatophyten in der Lage, sich einen Vorteil gegenüber Mikroorganismen der Hautflora zu verschaffen [56]. Dabei konnte die Produktion von β -Lactam-Antibiotika bei *T. mentagrophytis* und *M. canis*, speziell auch die Sekretion von Penicillin G und Penicillin X nachgewiesen werden [6; 30; 57; 58].
3. Nach dem Eindringen in die Haut bilden Dermatophyten anders als *in vitro* keine Mikro- oder Makrokonidien, sondern stattdessen überwiegend Hyphen und Arthrokonidien [47]. Diese Arthrokonidien können über lange Zeiträume hinweg infektiös bleiben und weisen eine erhöhte Resistenz gegenüber einigen Antimykotika auf [18].
4. Bei chronischen Dermatomykosen konnte eine immunsuppressive Wirkung von Mannan-Strukturen der Erreger aufgezeigt werden. Bestimmte Mannane reduzieren die Lymphozytentransformation und Keratinozytenproliferation des Wirtes. Dieser Mechanismus ist in ausgeprägter Form bei *T. rubrum* vorhanden [11].

1.1.3. Therapie

Die Therapie einer Tinea erfolgt je nach Lokalisation und Ausbreitung der Infektion entweder lokal, systemisch oder in Kombination. Dazu steht eine Vielzahl von verschiedenen Medikamenten aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen zur Verfügung [4; 26]. Dabei wirken die meisten fungistatisch und hemmen das Pilzwachstum. Andere haben fungizide Eigenschaften, die zum Absterben von Pilzen führen. Bei einer Therapie solcher

Pilzinfektionen müssen außerdem die Resistenzlage des Pilzes sowie die Tatsache beachtet werden, dass an der Lokalisation der Pilzinfektion mindestens die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Antimykotikums erreicht werden muss, um die gewünschte Wirkung zu erzielen.

In der Regel wird zunächst eine topische Therapie angewandt. Das bedeutet, der Wirkstoff wird direkt an der Entzündungsstelle aufgetragen, so dass er lokal begrenzt wirken kann. Dazu werden Azole wie Clotrimazol, Miconazol o. ä., Hydroxypyridone wie Ciclopiroxolamin, Allylamine wie Naftifin und Terbinafin sowie Morpholine wie Amorolfen verwendet. Die Anwendung dieser Wirkstoffe erfolgt in Form von Cremes, Gels, Pasten und Puder. Da selbst nach klinischer Heilung noch immer ruhende Arthrosporen in der Haut verbleiben können, muss eine Therapie je nach Lokalisation der Mykose und des eingesetzten Wirkstoffs bis zu 3 bis 4 Wochen über die klinische Heilung hinaus fortgesetzt werden, um Rezidive zu vermeiden. Die Therapie ist langwierig. Je nach Lokalisation kann sie sich über mehrere Wochen [51] bis hin zu 12 und mehr Monaten bei Onychomykosen [50] erstrecken. Eine systemische Therapie kommt vorrangig dann zum Tragen, wenn es sich um eine besonders schwerwiegende oder stark ausgebreitete Tinea handelt oder wenn die Lokalisation dies erforderlich macht [51]. So ist zum Beispiel bei einer Tinea capitis immer eine systemische Therapie erforderlich [2; 4]. Griseofulvin konnte 1939 durch Oxford et al. erstmalig isoliert werden [38] und stellt somit den ersten antimykotischen Wirkstoff dar. Noch bis heute ist es außerdem das einzige Präparat, das in Deutschland zur systemischen Therapie der Tinea im Kindesalter zugelassen ist [2; 51]. Zu den neueren Präparaten zur systemischen Therapie solcher Mykosen zählen Itraconazol und Fluconazol, die zu den Azolen gehören sowie Terbinafin, ein Allylamin. Sie zeichnen sich durch eine deutlich verkürzte Behandlungsdauer gegenüber Griseofulvin aus [2]. Dennoch stehen derzeit nur Medikamente aus relativ wenigen chemischen Klassen zur Therapie von Pilzinfektionen zur Verfügung und die Resistenzlage führt immer wieder zu Therapiefehlschlägen, so dass die Erweiterung der medikamentösen Möglichkeiten von großer Wichtigkeit ist [33].

Fluconazol

Fluconazol gehört zu den neueren Antimykotika und kommt bei der systemischen Therapie der Tinea der freien Haut zum Einsatz [51]. Es handelt sich dabei um ein wasserlösliches Triazolantimykotikum. Ebenso wie die übrigen Azole und die Allylamine zeichnet sich Fluconazol durch eine deutlich verkürzte Therapiedauer gegenüber dem Griseofulvin aus.

Diese ist vor allem dadurch begründet, dass sich das Medikament selektiv am Ort der Pilzinfektion im Keratin anreichert [37].

Die fungistatische Eigenschaft des Medikaments begründet sich durch eine Inhibition der Ergosterolbiosynthese. Das Ergosterol ist wichtiger Bestandteil der Zellmembran bei Pilzen und dient der Aufrechterhaltung der Membranintegrität [37]. Bei verminderter Ergosterolbildung kommt es zu einer veränderten Membranstruktur und somit zu einem Funktionsverlust. Dadurch, dass die Triazole hinsichtlich der pilzspezifischen Enzyme wesentlich selektiver als die anderen Azole wirken, kommt es seltener zu einer Inhibition der Cytochrom-P450-Enzyme des Menschen. Dies reduziert das Entstehen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und das Auftreten von schweren Arzneimittelinteraktionen [32].

Die Dosierung des Medikaments zur Behandlung der Tinea beläuft sich auf 50 mg pro Woche [51] bis hin zu 150 bis 300 mg pro Woche bei der Onychomykose [50]. Der Behandlungszeitraum differiert je nach Lokalisation stark [50; 51]. Hier erweist sich vor allem die Onychomykose als langsam ansprechend. Deshalb muss von einer Behandlungsdauer von mindestens 3 Monaten bis hin zu mehr als einem Jahr ausgegangen werden [50].

Auch wenn Fluconazol in vivo durchaus gute Ergebnisse in der Behandlung von Dermatomykosen zeigt und dafür in Deutschland zugelassen ist [50; 51], zeigen sich in vitro recht hohe minimale Hemmkonzentrationen. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass diese durch Interaktionen zwischen dem Wirkstoff und spezifischen Medien zustanden kommen [25].

1.2. *Candida albicans*

Als Vertreter der Hefepilze zählt *Candida albicans* zu den Sprosspilzen. Da diese Hefe über keinen sexuellen Vermehrungszyklus verfügt, wird sie den Fungi imperfecti zugeordnet. Die Vermehrung erfolgt durch Sprossung, wobei eine Tochterzelle aus der Mutterzelle herauswächst.

C. albicans ist ein opportunistischer fakultativ pathogener Erreger, der transient beim gesunden Menschen vorkommen kann ohne Krankheitssymptome hervorzurufen, beim Immungeschwächten aber zu schweren Infektionen führen kann [35]. Als Verursacher von etwa dreiviertel aller nosokomialen Pilzinfektionen stellt *C. albicans* den bedeutendsten pathogenen Pilz des Menschen dar [8; 23]. Die durch Candida-Arten hervorgerufenen Infektionen werden als Candidosen bezeichnet. Beim Auftreten im Erwachsenenalter sollte immer nach prädisponierenden Faktoren Ausschau gehalten werden. Die Klinik unterscheidet sich deutlich je nach Lokalisation der Infektion [43; 49; 50].

In den Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft wird zwischen der „Candidose der Haut“ und der „Oralen Candidose“ unterschieden [43; 49].

Die „Candidose der Haut“ wird definiert als „inflammatorische Reaktionen der Haut, vor allem der intertriginösen Bereiche des Körpers, hervorgerufen durch Hefepilze, überwiegend durch *Candida albicans*. Auch Haarfollikel und das Nagelorgan können infiziert und krankhaft verändert sein“ [49]. Dies umfasst neben der Candidosis intertriginosa, welche vor allem dort entstehen kann, wo Haut auf Haut aufliegt und feuchte Kammern bildet, auch die interdigitale Candidose. Weiterhin zählt man dazu die Folliculitis barbae candidomycetica, eine seltene Candidainfektion, die die Haarfollikel betrifft sowie die Candidose des Genitals (Genitalcandidose) und der Nägel (Onychomykosen) [49].

Die „orale Candidose“ hingegen bezeichnet eine „manifeste Infektion der Mundhöhle und/oder im Lippenbereich (meist Mundwinkel) und/oder im Rachenraum mit pathogenen Hefen“ [43]. Dabei ist jedoch zu beachten, dass der alleinige Nachweis einer *Candida sp.* in diesem Bereich ohne manifeste Infektion noch keine „orale Candidose“ definiert, da bei etwa 20 – 50% aller gesunden Individuen eine solche Kolonisation nachgewiesen werden kann. Wichtigster Vertreter der pathogenen Hefen ist auch bei diesen Infektionen *Candida albicans* [43].

Als ein wichtiger Virulenzfaktor trägt dabei der Dimorphismus von *C. albicans* erheblich zur Pathogenität dieses Pilzes bei. Dadurch hat er die Möglichkeit zwischen einem Hefe- (einzelliges Wachstum) und einem Hyphenwachstum (filamentöses Wachstum) umzuschalten. So können Hyphen zum Beispiel gut Epithelien durchwachsen [55] und tragen somit zur Gewebsinvasion bei, während die Hefeform viel besser geeignet ist um sich nach Eintritt in die Blutbahn im gesamten Organismus auszubreiten [9].

Es konnte nachgewiesen werden, dass *Candida albicans* 2,3-Dihydrofarnesol sezerniert [Francke W, Fritsch D, Brasch, J; persönliche Mitteilung], das den Sesquiterpenen zuzuordnen ist. Die Bedeutung dieser Substanz bei Hautinfektionen ist bislang noch nicht geklärt.

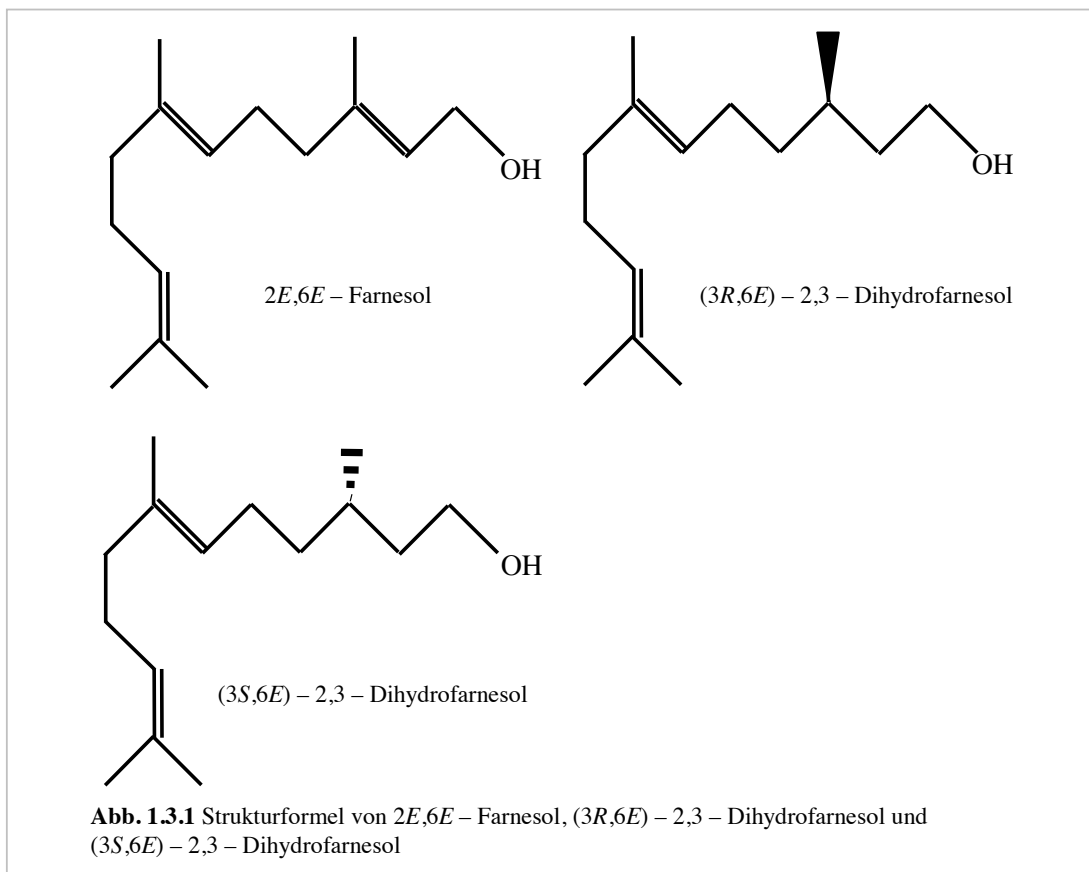
1.3. Farnesole

Bei Farnesolen handelt es sich um azyklische Sesquiterpene (Abb. 1.3.1), welche unter anderem in ätherischen Ölen vorkommen. Sie sind aufgebaut aus drei Isopren-Einheiten (C_5H_8) [31] und werden innerhalb von Zellen durch Dephosphorylierung von Farnesolpyrophosphat (FPP) synthetisiert. Zu den bekannten farnesylierten Proteinen zählt

das GTP-bindende Protein (G Protein), das beim Wachstum, der Differenzierung und der Proliferation von Zellen eine wichtige Rolle spielt [52].

Farnesole finden Verwendung in der Riechstoffindustrie zur Herstellung von Parfümen [31]. Bei Farnesolen ist auch eine hemmende Wirkung auf unterschiedliche Mikroorganismen bekannt [3; 12; 21; 22; 52]. So können Farnesole zum Beispiel beim Schimmelpilz *Aspergillus nidulans* Apoptose, den programmierten Zelltod, auslösen [52]. Außerdem spielen sie über eine negative Kontrolle eine wichtige Rolle bei der Biofilmbildung von *C. albicans*. Biofilme werden vermehrt unter geringen Konzentrationen von Farnesolen gebildet, hohe Konzentrationen hemmen diese hingegen. Somit haben sie einen großen Einfluss auf den Dimorphismus von *C. albicans* [42].

Es kann daher vermutet werden, dass Farnesole eine Bedeutung bei Hautinfektionen mit *C. albicans* haben. Neben einer steuernden Wirkung auf *C. albicans* selbst erscheint vor allem eine potentielle Hemmwirkung auf konkurrierende Organismen denkbar und interessant. Dafür wären unter den Pilzen besonders die Dermatophyten geeignete Zielorganismen.



1.4. Zielsetzung

Da eine antimikrobielle Wirkung von Farnesol bereits bekannt ist [3; 12; 21; 22; 52] und 2,3-Dihydrofarnesol von *C. albicans* sezerniert wird [Francke W, Fritsch D, Brasch, J; persönliche Mitteilung] und somit möglicherweise eine Rolle bei Mischinfektionen des Hefepilzes mit Dermatophyten spielt, ist es das Ziel der Dissertation in vitro den Einfluss von 2,3-Dihydrofarnesol auf das Wachstum unterschiedlicher Dermatophyten zu untersuchen.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchskonzept

Bei den in Deutschland häufigsten Dermatophytenarten sollte getestet werden inwieweit 2,3-Dihydrofarnesol eine wachstumshemmende Wirkung ausübt. Dazu wurden die beiden Enantiomere (*R*)-2,3-Dihydrofarnesol (*R*-DHF) und (*S*)-2,3-Dihydrofarnesol (*S*-DHF) (Abb. 1.3.1) (Synthese durch Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Wittko Francke, Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg) im Vergleich zu einem Gemisch der Farnesolisomere (Gemisch der Isomere: (*E, E*)-, (*E, Z*)-, (*Z, E*)- und (*Z, Z*)- Farnesol, Sigma-Aldrich CHEMIE GmbH, D-89555 Steinheim, ab hier als „F-ol“ abgekürzt) in Konzentrationen von 12,5 bis 50 µg/ml jeweils einzeln getestet.

Um die Beeinflussbarkeit des Wachstums in der Phase der Mycelbildung der Dermatophyten zu prüfen, wurden in den Versuchen nur Konidien verwendet, bei denen bereits eine Keimung eingesetzt hatte. Für die Versuche wurden 96-Well Mikrotiterplatten verwendet, in deren Vertiefungen die Dermatophyten in einer Nährlösung mit den Testsubstanzen inkubiert wurden. Durch die wachstumsabhängig zunehmende Lichtabsorption in den Kulturbrunnen war eine objektive photometrische Auswertung des Wachstums möglich. Bei dem beschriebenen Verfahren zur Testung der antimykotischen Wirkung handelte es sich nicht um ein mikrobiologisch-medizinisches Standardverfahren der Sensitivitätsprüfung von Pilzen wie es für therapeutische Entscheidungen verwendet wird. Die Versuche waren nicht für solche Zwecke geplant, sondern zur Gewinnung grundlegender Erkenntnisse über die Dihydrofarnesolwirkung auf Dermatophyten. Deswegen war es vor allem wichtig, für die Substanz geeignete Bedingungen im Versuch zu schaffen und damit auch die pathogenetisch relevante Mycelbildung der Dermatophyten zu erreichen.

Zum Ausschluss von Verunreinigungen wurden mikroskopische Kontrollen und zum Abschluss bakteriologische kulturelle Kontrollen durchgeführt.

2.2. Dermatophyten

Für die Versuche wurden vier verschiedene Dermatophytenarten der Gattungen *Epidermophyton*, *Microsporum* und *Trichophyton* verwendet. Von jeder Art wurden drei Stämme verwendet, die von unterschiedlichen Patienten isoliert worden waren, um mögliche stammabhängige Variabilitäten zu berücksichtigen und eine statistische Auswertung zu ermöglichen. Alle Dermatophytenstämme stammten aus der Mykothek der Hautklinik des UKSH, Campus Kiel und wiesen in typischer Ausprägung die jeweiligen artspezifischen

Merkmale auf. Die zur Stammbezeichnung verwendeten Nummern sind die in der Mykothek verwendeten Bezeichnungen und dienen dazu, zurückverfolgen zu können von welchem Patienten die Dermatophyten stammen. Folgende Dermatophyten wurden untersucht:

1. *Trichophyton rubrum*

Nr.: I/95, I/129, I/133

2. *Trichophyton mentagrophytes*

Nr.: 187/09, II/83, II/85

3. *Microsporum canis*

Nr.: III/20, III/24, III/27

4. *Epidermophyton floccosum*

Nr.: IV/12, IV/13, IV/14

Trichophyton rubrum ist in Deutschland der häufigste Verursacher von Dermatophytosen beim Menschen. Diese strikt anthropophile Art bildet überwiegend Mikrokonidien und nur wenige Makrokonidien.

Trichophyton metagrophytes gilt als zweithäufigster humanpathogener, aber auch zoophiler Dermatophyt und bildet ähnlich *Trichophyton rubrum* vor allem Mikrokonidien, aber auch Makrokonidien.

Microsporum canis führt als zoophiler Erreger häufig bei Hunden und Katzen, jedoch auch bei Menschen zu Dermatophytosen. Diese Art bildet neben Mikrokonidien meist auch reichlich Makrokonidien.

Epidermophyton floccosum ist ein heute in Deutschland vergleichsweise seltener strikt anthropophiler Dermatophyt und bildet keine Mikrokonidien, aber reichlich Makrokonidien und Chlamydosporen.

2.3. Nährböden zur Kultivierung der Dermatophyten

Die Dermatophytenstämme wurden auf Sabouraud-Agar-Platten kultiviert. Zunächst wurden 36 g Sabouraud 2 Nährsubstrat (SAB2-D, BioMérieux, F-69280 Marcy l'Etoile) zusammen mit 1,5 g Hefeextrakt (Oxoid Yeast Extract, LP0021) in einem sterilen Kolben mit 750 ml destilliertem Wasser gelöst und bei 120°C für 15 Minuten autoklaviert. Anschließend wurde das Gemisch in einem Wasserbad auf etwa 50°C abgekühlt. Zur Vermeidung späterer bakterieller Kontaminierung wurden nun 200 µl Penicillin-G-Lösung (Grünenthal GmbH, 52222 Stolberg), 200 µl Chloramphenicol (Calbiochem, La Jolla, CA 92039-2087, USA) und 400 mg Cycloheximid (AppliChem GmbH, D-64291 Darmstadt) gelöst in einem Milliliter Aceton hinzu gegeben. In Petrischalen wurden jeweils 20 ml der noch warmen Lösung

abgefüllt. Mit einem Bunsenbrenner wurden die Lösung und der Deckel zur Vorbeugung von Verunreinigungen und Vermeidung von größeren Blasen abgeflammt. Nach Verschluss der Schalen und Abkühlung auf Raumtemperatur (21°C) wurden sie im Kühlschrank bei 4°C bis zum Gebrauch gelagert. Die Beimpfung der Platten erfolgte mit Hilfe eines ausgeglühten Platindrahtes; bei anschließender Inkubation im Brutschrank bei 27°C bildeten sich bereits nach 10 bis 14 Tagen ausreichend Konidien für die Versuche.

2.4. Herstellung des 10 millimolaren Natriumphosphatpuffers

Ein Liter destilliertes Wasser wurde in einer sterilen Flasche mit 3,16 ml einmolarer $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ (Merck, 1.06346) und 6,84 ml einmolarer $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (Merck 1.06580.0500) vermischt und bei 120°C für 15 Minuten autoklaviert. Dabei wurde darauf geachtet, dass der pH-Wert zwischen 7,2 und 7,3 lag. Bei Abweichungen wurde dieser durch Zugabe von HCl korrigiert.

Die Lagerung erfolgte im Kühlschrank bei 4°C. Die Pufferlösung kam sowohl bei der Gewinnung der Konidien als auch bei den Versuchsansätzen zum Einsatz.

2.5. Gewinnung der Konidien

Die Dermatophyten mussten mindestens 10 bis 14 Tage auf den Sabouraud-Agar-Platten wachsen, bevor Konidien gewonnen werden konnten. Dazu wurden die Kulturen auf den Platten mit etwa 15 ml des 10 millimolaren Natriumphosphatpuffers geflutet, und Teile des Luftmycels mit den Konidien wurden mechanisch mit einem sterilen Spatel gelöst. Die dadurch auf den Platten entstandene Suspension wurde in sterile, verschließbare Plastikröhrchen überführt und anschließend in ein zweites Röhrchen filtriert, um durch Entfernung der Mycelfragmente eine möglichst mycelfreie Konidien suspension zu erhalten. Die Filtration erfolgte mit Hilfe eines sterilen Trichters und sterilen Mullkompressen, die vierlagig verwendet wurden. Dieses Filtrat wurde bei Raumtemperatur (ca. 21°C) für 10 Minuten bei 2500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Anschließend wurde die Flüssigkeit verworfen, so dass nur ein fester Bodensatz verblieb. Dieser wurde durch ein Vortex-Gerät in Natriumphosphatpuffer gelöst. Unter dem Mikroskop wurde kontrolliert, wie viel Mycel bereits entfernt worden war. Danach wurde entschieden, ob eine weitere Filtration nötig war und ob diese gegebenenfalls mit einer ein-, zwei-, drei- oder vierlagigen Mullkompreße erfolgen sollte. Nach der zweiten Filtration wurde die Suspension erneut für 10 Minuten bei 2500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, der Überstand verworfen und der feste Bodensatz mit Natriumphosphatpuffer aufgefüllt. Anschließend wurde wieder mikroskopisch der Mycelanteil kontrolliert und gegebenenfalls filtriert. Insgesamt wurde der

Vorgang des Zentrifugierens dreimal wiederholt. Filtriert wurde solange bis nur noch Konidien und kein Mycel unter dem Mikroskop zu erkennen waren.

2.6. Herstellung der Sabouraud-Bouillon

In einem sterilen Kolben wurden 22,5 g Sabouraud milieu liquide (SAB B-D, BioMerieux, F-69280 Marcy l'Etoile) mit 750 Millilitern destilliertem Wasser vermischt und bei 120°C über 15 Minuten autoklaviert. Um einer bakteriellen Verunreinigung vorzubeugen, wurden der Lösung nach Abkühlung auf Zimmertemperatur (ca. 21°C) 150 µl Penicillin-G-Lösung (Grünenthal GmbH, 52222 Stolberg) und 150 µl Chloramphenicol (Calbiochem, La Jolla, CA 92039-2087, USA) hinzu gegeben.

Die Lagerung der Lösung erfolgte bis zum Gebrauch im Kühlschrank bei 4°C. Die Sabouraud-Bouillon kam bei der Vorkeimung der Konidien und im Versuchsaufbau zum Einsatz.

2.7. Vorkeimung der Konidien

Etwa 5 ml der Konidien suspension wurden in einem sterilen Erlenmeyer-Kolben mit etwa 25 ml Sabouraud-Bouillon vermischt und in einem Brutschrank bei 26°C für mehrere Stunden zur Keimung inkubiert. Durch mikroskopische Kontrollen wurde die Zeit gemessen, ab der die meisten Konidien eine initiale Keimung zeigten (Vorkeimungszeit).

Folgende Vorkeimungszeiten wurden dabei festgestellt:

- *Trichophyton rubrum* (I/95, I/129, I/133): 12 Stunden,
- *Trichophyton mentagrophytes* (187/09, II/83, II/85): 12 Stunden,
- *Microsporum canis* (III/20, III/24, III/27): 6 Stunden,
- *Epidermophyton floccosum* (IV/12, IV/13, IV/14): 6 Stunden.

Nach Abschluss der Vorkeimung wurden die Konidien, wie bereits unter „Gewinnung der Konidien“ beschrieben, durch Zentrifugieren und Auffüllen mit Natriumphosphatpuffer von der Sabouraud-Bouillon gereinigt. Dabei wurde der Prozess des Zentrifugierens dreimal wiederholt um eine möglichst geringe Verunreinigung zu gewährleisten; eine Filtration war nicht mehr nötig.

Anschließend wurden die Konidien in einer Neubauer-Zählkammer ausgezählt und soweit mit Natriumphosphatpuffer verdünnt, dass schließlich eine Konzentration von 10^5 Konidien pro Milliliter eingestellt war. Bei zu niedriger Konzentration wurde diese durch Zentrifugieren und Auffüllen mit einer geringeren Menge an Puffer korrigiert.

2.8. Verdünnungsreihe der Dihydrofarnesolenantiomere und des Farnesolisomergemisches

Zur Verdünnung der beiden Enantiomere des Dihydrofarnesols und des Farnesolisomergemisches wurde zunächst eine 0,1%ige TWEEN20-Lösung verwendet, da es sich als schwierig erwiesen hatte diese Stoffe in reinem Wasser zu lösen. Die beiden Enantiomere des 2,3-Dihydrofarnesols wurden unter Zugabe der Lösung auf eine Konzentration von 400 $\mu\text{g/ml}$ gebracht. Da sich in einem Vorversuch gezeigt hatte, dass sich das Gemisch aus Farnesolisomeren in dieser Konzentration nicht richtig lösen ließ, wurde dieses Gemisch direkt auf 200 $\mu\text{g/ml}$ verdünnt. Nun wurde eine Verdünnungsreihe mit destilliertem Wasser hergestellt. Dabei erfolgte bei jedem Schritt eine Verdünnung von eins zu eins, so dass sich die Konzentrationen jeweils halbierten. Bei den Enantiomeren wurde dies dreimal, bei dem Gemisch aus Farnesolisomeren nur zweimal durchgeführt. Da nach jedem Schritt jeweils immer nur die Hälfte der entstandenen Lösung weiter verdünnt wurde, ergaben sich bei den Enantiomeren des 2,3-Dihydrofarnesols Konzentrationen von 400 $\mu\text{g/ml}$, 200 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$ und 50 $\mu\text{g/ml}$ und bei dem Gemisch aus Farnesolisomeren Konzentrationen von 200 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$ und 50 $\mu\text{g/ml}$.

2.9. Versuchsaufbau

Pro Dermatophytenstamm wurden jeweils 80 Kavitäten von zwei 96-Well Mikrotiterplatten bestückt. Dies erfolgte in drei Schritten.

Zunächst wurden die 80 Kavitäten mit 50 μl Konidiensuspension des jeweiligen Dermatophytenstammes befüllt. Dabei wurden die Reihen A, B, D, E, F und G vollständig befüllt. In der Reihe C wurden die Spalten 9 bis 12 ausgelassen. Die Reihe H wurde vollständig ausgelassen (Abb. 2.9.1).

Als zweites wurden diese Kavitäten nach folgendem Schema zusätzlich befüllt: In die 12 Kavitäten der Zeilen A wurden jeweils 50 μl Natriumphosphatpuffer (Napp) gefüllt. Die Kavitäten der Zeilen B wurden jeweils mit 50 μl 0,1%iger TWEEN20-Lösung (TWEEN) ergänzt. Die Kavitäten der Zeilen C bis F wurden jeweils mit 50 μl der unterschiedlichen Konzentrationen der beiden Enantiomere des 2,3-Dihydrofarnesols und dem Gemisch aus Farnesolisomeren befüllt. Dabei waren die Spalten 1 bis 4 dem (*R*)-2,3-Dihydrofarnesol (*R*-DHF), die Spalten 5 bis 8 dem (*S*)-2,3-Dihydrofarnesol (*S*-DHF) und die Spalten 9 bis 12 dem Farnesolisomergemisch (F-ol) vorbehalten. F400 steht für die höchste Konzentration der jeweiligen Testsubstanz, also 400 $\mu\text{g/ml}$. F200 steht für eine Konzentration von 200 $\mu\text{g/ml}$, F100 für 100 $\mu\text{g/ml}$ und F50 für 50 $\mu\text{g/ml}$. Wie bereits unter „Verdünnungsreihe der

Dihydrofarnesolenantimere und des Farnesolisomergemisches“ beschrieben, wurde bei dem F-ol auf die Konzentration von 400 $\mu\text{g/ml}$ verzichtet, sodass C9 bis C12 leer blieben. Schließlich wurden die Kavitäten der achten Reihe (G) mit jeweils 50 μl Fluconazol in einer Konzentration von 200 $\mu\text{g/ml}$ befüllt (Abb. 2.9.2).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko
B	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko
C	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	Leer	Leer	Leer	Leer
D	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko
E	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko
F	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko
G	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko	50 μl Ko
H	Leer	Leer	Leer	Leer	Leer	Leer	Leer	Leer	Leer	Leer	Leer	Leer

Abb. 2.9.1: Schema zur Befüllung der 96-Well Mikrotiterplatten mit 50 μl Konidiensuspension (Ko).

Nach Abschluss dieser zweiten Füllung wurde die erste photometrische Messung bei einer Wellenlänge von 620 nm (Photometer: Tecan sunrise, Tecan Group Ltd., 8708 Männedorf, Schweiz) durchgeführt. Die Ergebnisse sollten dabei annähernd den Werten bei einer leeren, unbefüllten Mikrotiterplatte entsprechen und dienten zur Detektion etwaiger Verunreinigungen. Zu diesem Zweck wurde jeweils auch noch eine mikroskopische Kontrolle durchgeführt.

Im dritten Schritt der Befüllung wurden den Kavitäten der Reihen B bis G jeweils 100 μl der Sabouraud-Bouillon als Nährlösung hinzugefügt. In die Kavitäten der Reihe A wurden 100 μl Natriumphosphatpuffer hinzu gegeben, so dass in diesen keine Nährlösung vorhanden war (Abb. 2.9.3). In Reihe A sollte demnach kein Wachstum stimuliert werden. Reihe B diente dazu, das optimale Wachstum aufzuzeigen, das unter den Bedingungen möglich war. TWEEN20-Lösung wurde diesen Kavitäten zugesetzt, da TWEEN20 auch zum Lösen der Dihydrofarnesolenantimere und des F-ols verwendet worden war und ein möglicher Einfluss auf das Dermatophytenwachstum nicht ausgeschlossen werden konnte. Reihe G, bei der den Kavitäten Fluconazol zugegeben worden war, sollte den Vergleich zu einem zuverlässig gegen Dermatophyten wirkenden Antimykotikum herstellen. Dadurch, dass pro 96-Well Mikrotiterplatte sowohl die beiden Enantiomere des Dihydrofarnesols als auch das F-ol synchron im gleichen Ansatz getestet wurden, war sichergestellt, dass die Substanzen

unter absolut gleichen Bedingungen wirken konnten, sodass eine möglichst große Vergleichbarkeit gegeben war.

	R-DHF				S-DHF				F-ol			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	50µl Napp	50µl Napp	50µl Napp	50µl Napp	50µl Napp	50µl Napp	50µl Napp	50µl Napp	50µl Napp	50µl Napp	50µl Napp	50µl Napp
B	50µl TWEEN	50µl TWEEN	50µl TWEEN	50µl TWEEN	50µl TWEEN	50µl TWEEN	50µl TWEEN	50µl TWEEN	50µl TWEEN	50µl TWEEN	50µl TWEEN	50µl TWEEN
C	50µl F400	50µl F400	50µl F400	50µl F400	50µl F400	50µl F400	50µl F400	50µl F400				
D	50µl F200	50µl F200	50µl F200	50µl F200	50µl F200	50µl F200	50µl F200	50µl F200	50µl F200	50µl F200	50µl F200	50µl F200
E	50µl F100	50µl F100	50µl F100	50µl F100	50µl F100	50µl F100	50µl F100	50µl F100	50µl F100	50µl F100	50µl F100	50µl F100
F	50µl F50	50µl F50	50µl F50	50µl F50	50µl F50	50µl F50	50µl F50	50µl F50	50µl F50	50µl F50	50µl F50	50µl F50
G	50µl FI	50µl FI	50µl FI	50µl FI	50µl FI	50µl FI	50µl FI	50µl FI	50µl FI	50µl FI	50µl FI	50µl FI

Abb. 2.9.2: Schema zur Befüllung der 96-Well Mikrotiterplatten mit 50 µl 10 mmol Natriumphosphatpuffer (Napp), mit 50 µl 0,1%er TWEEN20-Lösung (TWEEN) , mit 50 µl Fluconazol in einer Konzentration von 200 µg/ (FI) und mit 2,3-Dihydrofarnesol in seinen beiden Enantiomeren und dem F-ol jeweils in Konzentrationen von 50 µg/ml (F50), 100 µg/ml (F100), 200 µg/ml (F200) und 400 µg/ml (F400).

Nachdem die Kavitäten der Mikrotiterplatten vollständig befüllt waren, wurden die Mikrotiterplatten bei 20°C inkubiert. Das Dermatophytenwachstum wurde dabei photometrisch gemessen. Insgesamt wurden acht Messungen durchgeführt. Die erste erfolgte unmittelbar nach dem kompletten Befüllen der Kavitäten bei Stunde 0. Der nächste Extinktionswert wurde nach 20 Stunden bestimmt. Dann wurden über einen Zeitraum von 30 Stunden alle 6 Stunden Messungen vorgenommen. Die letzte Messung erfolgte weitere 12 Stunden später bei Stunde 62. Nach den Messungen fanden jeweils mikroskopische Kontaminationskontrollen statt.

Nach der letzten Messung erfolgte eine bakteriologische Untersuchung der Kavitäten, um Einflüsse durch Verunreinigungen auf die Messergebnisse auszuschließen. Dafür wurden die Kammerinhalte auf Blutagarplatten ausgestrichen, die über 2 Tage bei 37°C inkubiert wurden. Im Fall einer positiven bakteriologischen Kultur wurden die mit diesem Ansatz erhobenen Messwerte verworfen.

	R-DHF				S-DHF				F-ol			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Ko + Napp + Napp2	Ko + Napp + Napp2	Ko + Napp + Napp2	Ko + Napp + Napp2	Ko + Napp + Napp2	Ko + Napp + Napp2	Ko + Napp + Napp2	Ko + Napp + Napp2	Ko + Napp + Napp2	Ko + Napp + Napp2	Ko + Napp + Napp2	Ko + Napp + Napp2
B	Ko + TWEEN + Sab	Ko + TWEEN + Sab	Ko + TWEEN + Sab	Ko + TWEEN + Sab	Ko + TWEEN + Sab	Ko + TWEEN + Sab	Ko + TWEEN + Sab	Ko + TWEEN + Sab	Ko + TWEEN + Sab	Ko + TWEEN + Sab	Ko + TWEEN + Sab	Ko + TWEEN + Sab
C	Ko + F400 + Sab	Ko + F400 + Sab	Ko + F400 + Sab	Ko + F400 + Sab	Ko + F400 + Sab	Ko + F400 + Sab	Ko + F400 + Sab	Ko + F400 + Sab				
D	Ko + F200 + Sab	Ko + F200 + Sab	Ko + F200 + Sab	Ko + F200 + Sab	Ko + F200 + Sab	Ko + F200 + Sab	Ko + F200 + Sab	Ko + F200 + Sab	Ko + F200 + Sab	Ko + F200 + Sab	Ko + F200 + Sab	Ko + F200 + Sab
E	Ko + F100 + Sab	Ko + F100 + Sab	Ko + F100 + Sab	Ko + F100 + Sab	Ko + F100 + Sab	Ko + F100 + Sab	Ko + F100 + Sab	Ko + F100 + Sab	Ko + F100 + Sab	Ko + F100 + Sab	Ko + F100 + Sab	Ko + F100 + Sab
F	Ko + F50 + Sab	Ko + F50 + Sab	Ko + F50 + Sab	Ko + F50 + Sab	Ko + F50 + Sab	Ko + F50 + Sab	Ko + F50 + Sab	Ko + F50 + Sab	Ko + F50 + Sab	Ko + F50 + Sab	Ko + F50 + Sab	Ko + F50 + Sab
G	Ko + FI + Sab	Ko + FI + Sab	Ko + FI + Sab	Ko + FI + Sab	Ko + FI + Sab	Ko + FI + Sab	Ko + FI + Sab	Ko + FI + Sab	Ko + FI + Sab	Ko + FI + Sab	Ko + FI + Sab	Ko + FI + Sab
H												

Abb. 2.9.3: Befüllungsschema der 96-Well Mikrotiterplatten mit 50 μ l Konidiensuspension (Ko), mit 50 μ l 10 mmol Natriumphosphatpuffer (Napp), mit 100 μ l 10 mmol Natriumphosphatpuffer (Napp2), mit 50 μ l 0,1%er TWEN-20-Lösung (TWEEN), mit 50 μ l Fluconazol in einer Konzentration von 200 μ g/ (FI), mit 100 μ l Sabouraud-Bouillon (Sab) und mit 2,3-Dihydrofarnesol in seinen beiden Enantiomeren und dem F-ol jeweils in Konzentrationen von 50 μ g/ml (F50), 100 μ g/ml (F100), 200 μ g/ml (F200) und 400 μ g/ml (F400).

2.10. Statistische Auswertung

Die Erfassung der ermittelten Extinktionswerte der einzelnen Versuchsreihen erfolgte über Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Anschließend wurden diese Daten nach Beratung durch das Institut für Informatik und Statistik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel über SPSS (IBM Corp., New Orchard Road, Armonk, New York 10504) ausgewertet. Da sich in einer deskriptiven Statistik innerhalb der vier untersuchten Dermatophytenarten keine wesentlichen qualitativen Unterschiede bei den Ergebnissen zeigten, wurden für die Auswertung die verschiedenen Stämme jeder einzelnen Dermatophytenart zusammengefasst. Die statistische Bewertung der Messungen zum Wachstum der Dermatophyten erfolgte zunächst durch eine zweifaktorielle Varianzanalyse (Faktoren: Zeit und beigefügte Substanz (R-DHF, S-DHF und dem F-ol mit jeweils N=24 bzw. 26 sowie Fluconazol und Nährlösung mit jeweils N=76 bzw. 78)). Ergänzend wurden durch die einfaktorielle Varianzanalyse und die anschließenden paarweisen multiplen Vergleiche die Unterschiede zwischen den Wirkungen des R-DHFs, des S-DHFs und des F-ols zu festen Zeitpunkten untersucht (jeweils N=24 bzw. 26). Aufgrund des explorativen Ansatzes dieser Untersuchungen wurde auf eine Adjustierung der p-Werte verzichtet. Die Signifikanzschwelle lag jeweils bei 5%.

3. Ergebnisse

Die ersten vier Abschnitte zeigen die Extinktionswerte der einzelnen Dermatophyten (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum*) unter den verschiedenen Substanzen (*R*-DHF, *S*-DHF und F-ol) in den einzelnen Konzentrationen (12,5 µg/ml, 25 µg/ml und 50 µg/ml). Dabei wird jeweils über eine Varianzanalyse und über eine Betrachtung der jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle der Vergleich zu den Extinktionswerten des Dermatophyten unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung gezogen. Dazu erfolgt eine Gliederung nach den unterschiedlichen Substanzen (*R*-DHF, *S*-DHF und F-ol) mit jeweiliger Unterteilung nach den Konzentrationen (12,5 µg/ml, 25 µg/ml und 50 µg/ml). Abschließend erfolgt ein Vergleich der drei Substanzen (*R*-DHF, *S*-DHF und F-ol) hinsichtlich ihrer Wirkung auf den jeweiligen Dermatophyten (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum*) untereinander. Dabei werden die Extinktionswerte 50 Stunden nach Versuchsbeginn bei einer Substanzkonzentration von 50 µg/ml betrachtet.

Im fünften Abschnitt werden die jeweiligen Wirkungen der einzelnen Substanzen (*R*-DHF, *S*-DHF und F-ol) bei den verschiedenen Dermatophyten (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum*) verglichen. Der Abschnitt gliedert sich nach den einzelnen Dermatophyten (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum*). Der Vergleich wird über eine Varianzanalyse der Extinktionswerte 50 Stunden nach Versuchsbeginn bei einer Substanzkonzentration von 50 µg/ml gezogen.

Im letzten Abschnitt werden Ergebnisse durch Gegenüberstellung der jeweils gemittelten Extinktionen in tabellarischer Form zusammengefasst. Dabei wird nicht nochmal auf die Signifikanz der unterschiedlichen Werte eingegangen.

Die Darstellung der Ergebnisse wird jeweils durch Graphen und Tabellen unterstützt, um wichtige Aspekte in übersichtlicher Form hervorzuheben. Dabei werden die Ergebnisse der Varianzanalyse in den Tabellen durch einen paarigen Vergleich der gemittelten Extinktionswerte der Dermatophyten (*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum*) unter einer der Testsubstanzen (*R*-DHF, *S*-DHF und F-ol) in verschiedenen Konzentrationen (12,5 µg/ml, 25 µg/ml und 50 µg/ml) mit denen des jeweiligen Dermatophyten in Nährlösung und unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) dargestellt. Bei der statistischen Auswertung wurde die erste Vergleichssubstanz des jeweiligen Vergleichspaares mit I, die zweite mit J bezeichnet. Die Differenz der gemittelten Extinktionswerte beider Vergleichssubstanzen über einen Zeitraum von 62 Stunden hinweg

ist der Spalte „mittlere Differenz (I-J)“ zu entnehmen. In den Tabellen zu den durchgeführten Versuchsreihen bezeichnen sowohl „Substanz (I)“ als auch „Substanz (J)“:

1. Wachstum des jeweiligen Dermatophyten unter Einfluss der einzelnen Testsubstanzen (*R*-DHF, *S*-DHF bzw. F-ol)
2. Wachstum des jeweiligen Dermatophyten in Nährlösung
3. Wachstum des jeweiligen Dermatophyten unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml)

Durch die Angabe der p-Werte wird die Signifikanz der jeweiligen Differenz aufgezeigt. Dort, wo Abweichungen der Varianzanalyse von den Vergleichen der 95%-Konfidenzintervalle bestehen, sind diese ebenfalls zu den einzelnen Zeitpunkten der Messungen (0, 20, 26, 32, 28, 44, 50 und 62 Stunden) angegeben. Dort, wo Überlappungen der Konfidenzintervalle bestehen, kann auf diesem Weg jeweils kein signifikanter Unterschied in den Messdaten aufgezeigt werden.

3.1. *Trichophyton rubrum*

3.1.1. Einfluss von *R*-DHF auf das Wachstum von *T. rubrum* im Vergleich zu Fluconazol

Konzentration des *R*-DHF: 12,5 µg/ml

Die Varianzanalyse der Versuchsergebnisse ergibt, dass zwischen den Extinktionswerten von *T. rubrum* in Nährlösung und unter

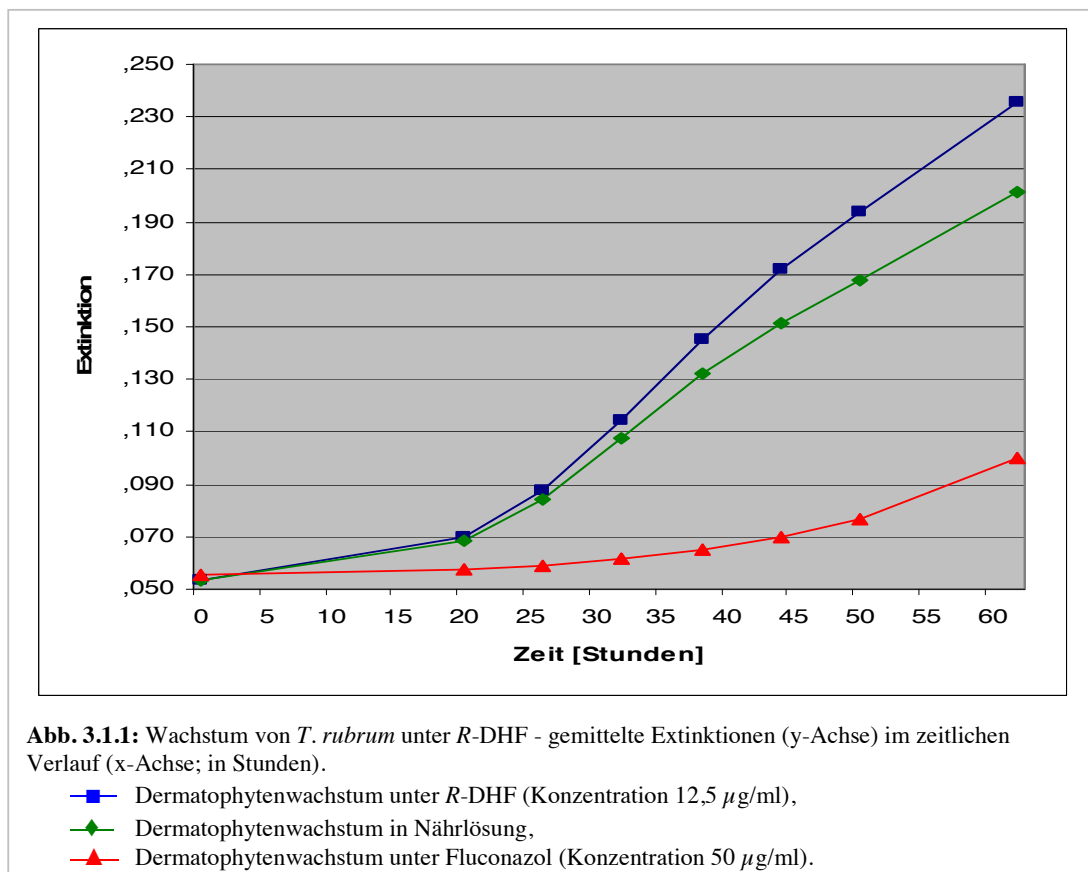
R-DHF in einer Konzentration von 12,5 µg/ml innerhalb von 62 Stunden keine signifikanten Unterschiede bestehen ($p = 0,077$) (Tab. 3.1.1). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. rubrum* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration

Tab. 3.1.1: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* unter *R*-DHF-Einfluss (Konzentration 12,5 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
<i>R</i> -DHF (12,5 µg/ml)	Nährlösung	0,013104	0,077
	Fluconazol	0,065795	<0,001
Nährlösung	<i>R</i> -DHF	-0,013104	0,077
	Fluconazol	0,052691	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	<i>R</i> -DHF	-0,065795	<0,001
	Nährlösung	-0,052691	<0,001

50 µg/ml) oder unter Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml)). Beim Vergleich der Grenzwerte des 95%-Konfidenzintervalls lassen sich hier ab 44 Stunden nach

Versuchsbeginn signifikante Abweichungen darstellen (Untergrenze unter *R*-DHF 0,161, Obergrenze in Nährlösung 0,157) (Tab. 3.1.2, Abb. 3.1.1). Zwischen den Extinktionen des Dermatophyten unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und denen in Nährlösung werden signifikante Unterschiede deutlich ($p < 0,001$). Signifikante Unterschiede ergeben sich auch zwischen den Extinktionen bei *T. rubrum* unter dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und *R*-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml) ($p < 0,001$) (Tab. 3.1.1, Abb. 3.1.1). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. rubrum* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml)).



Unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) kommt es zu einer deutlichen Hemmung des Dermatophytenwachstums, während *R*-DHF in einer Konzentration von 12,5 µg/ml eher einen wachstumsfördernden Einfluss auf *T. rubrum* hat (Abb. 3.1.1).

Tab. 3.1.2: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* unter R-DHF-Einfluss (Konzentration 12,5 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	R-DHF (12,5 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,052	0,055	0,053	0,054	0,055	0,056
20	0,067	0,073	0,067	0,070	0,056	0,059
26	0,082	0,093	0,081	0,087	0,056	0,062
32	0,107	0,122	0,103	0,112	0,057	0,066
38	0,136	0,154	0,127	0,137	0,060	0,070
44	0,161	0,182	0,145	0,157	0,064	0,076
50	0,182	0,206	0,161	0,175	0,070	0,084
62	0,219	0,253	0,191	0,211	0,090	0,110

Konzentration des R-DHF: 25 µg/ml

Bei den Ergebnissen dieser Versuchsreihe zeigen sich innerhalb von 62 Stunden keine signifikanten Unterschiede zwischen den gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* in Nährlösung und denen unter R-DHF in einer Konzentration von 25 µg/ml ($p = 0,987$) (Tab. 3.1.3, Abb. 3.1.2). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. rubrum* in Nährlösung, unter

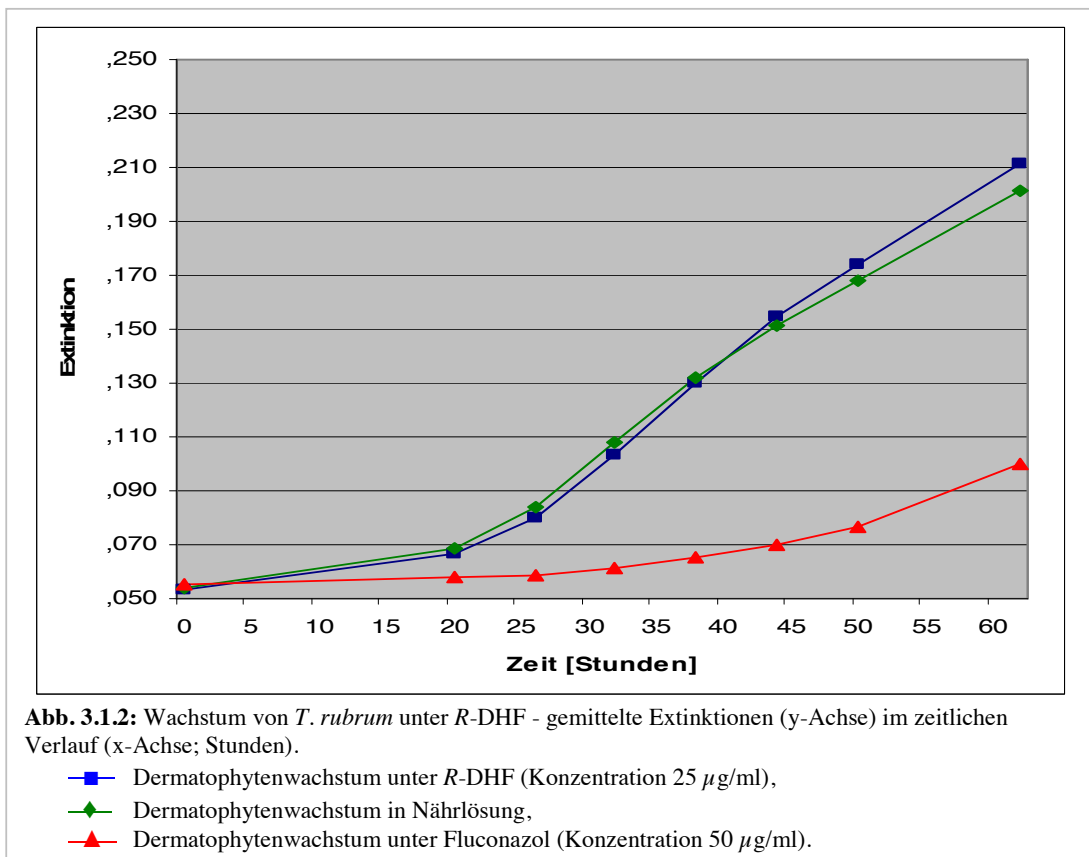
Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von R-DHF (Konzentration 25 µg/ml)). Beim Vergleich des Dermatophyten unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung ergeben

Tab. 3.1.3: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* unter R-DHF-Einfluss (Konzentration 25 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	P
R-DHF (25 µg/ml)	Nährlösung	0,000796	0,987
	Fluconazol	0,053487	<0,001
Nährlösung	R-DHF	-0,000796	0,987
	Fluconazol	0,052691	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	R-DHF	-0,053487	<0,001
	Nährlösung	-0,052691	<0,001

sich, ebenso wie bei dem Vergleich des Dermatophyten unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und unter R-DHF (Konzentration 25 µg/ml) innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede bei den gemittelten Extinktionswerten ($p < 0,001$) (Tab. 3.1.3, Abb. 3.1.2). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. rubrum* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter

Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 25 µg/ml)). Der Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der Substanzen weicht dabei bezüglich der Signifikanz der Unterschiede nicht von den Ergebnissen der Varianzanalyse ab.



Unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) kommt es zu einer deutlichen Hemmung des Dermatophytenwachstums, während *R*-DHF in einer Konzentration von 25 µg/ml keinen Einfluss auf das Wachstum von *T. rubrum* hat (Abb. 3.1.2).

Konzentration des *R*-DHF: 50 µg/ml

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe zeigen zwischen den gemittelten Extinktionswerten von *T. rubrum* in Nährlösung, unter *R*-DHF in einer Konzentration von 50 µg/ml und unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede ($p < 0,001$ bzw. 0,007) (Tab. 3.1.4, Abb. 3.1.3). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. rubrum* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 50 µg/ml)). Beim Vergleich der Grenzwerte der 95%-Konfidenzintervalle der Extinktionen unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und unter *R*-DHF (Konzentration 50 µg/ml) ergeben sich bis 32 Stunden nach Versuchsbeginn keine signifikanten Unterschiede. Nach diesem Zeitpunkt

weichen die Ergebnisse soweit voneinander ab, dass die Differenzen signifikant sind (Untergrenze unter *R*-DHF 0,077, Obergrenze unter Fluconazol 0,70) (Tab. 3.1.5, Abb. 3.1.3).

Unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und unter *R*-DHF in einer Konzentration von 50 µg/ml kommt es zu einer deutlichen Hemmung des Dermatophytenwachstums. Dabei zeigt sich unter dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) eine stärker ausgeprägte Hemmwirkung als unter dem von Farnesol (Abb. 3.1.3).

Tab. 3.1.4: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* unter *R*-DHF-Einfluss (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
<i>R</i> -DHF (50 µg/ml)	Nährlösung	-0,034843	<0,001
	Fluconazol	0,017848	0,007
Nährlösung	<i>R</i> -DHF	0,034843	<0,001
	Fluconazol	0,052691	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	<i>R</i> -DHF	-0,017848	0,007
	Nährlösung	-0,052691	<0,001

Tab. 3.1.5: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* unter *R*-DHF-Einfluss (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	<i>R</i> -DHF (50 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,052	0,055	0,053	0,054	0,054	0,056
20	0,055	0,061	0,067	0,070	0,056	0,059
26	0,058	0,067	0,081	0,087	0,056	0,062
32	0,064	0,077	0,104	0,112	0,058	0,065
38	0,077	0,093	0,127	0,137	0,060	0,070
44	0,092	0,113	0,145	0,157	0,064	0,076
50	0,104	0,129	0,161	0,175	0,070	0,084
62	0,122	0,158	0,191	0,212	0,090	0,110

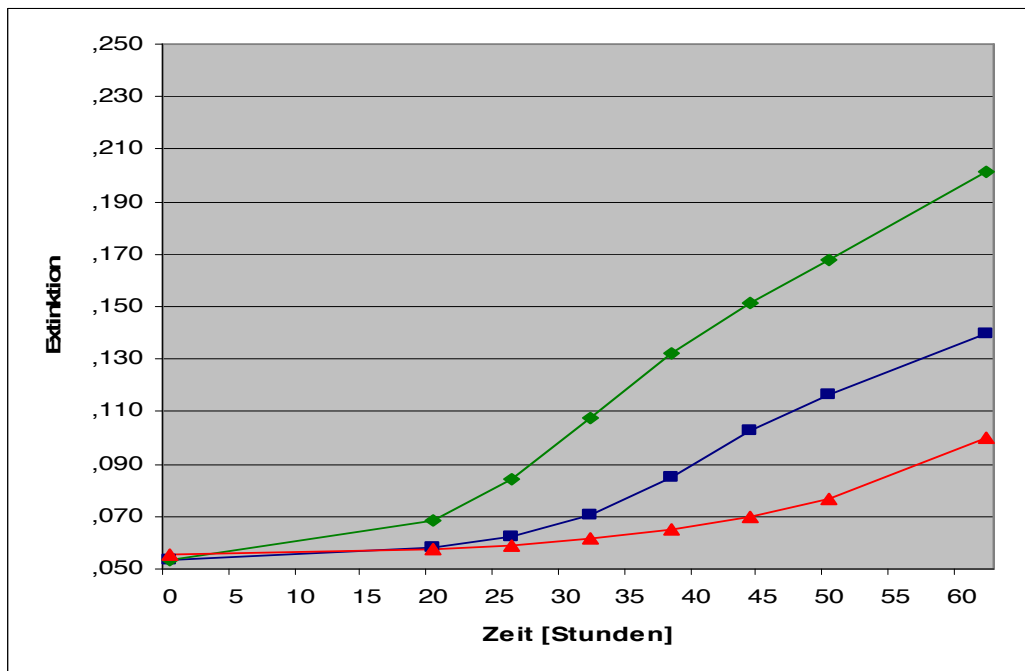


Abb. 3.1.3: Wachstum von *T. rubrum* unter R-DHF - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter R-DHF (Konzentration 50 µg/ml),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml).

3.1.2. Einfluss von S-DHF auf das Wachstum von *T. rubrum* im Vergleich zu Fluconazol

Konzentration des S-DHF: 12,5 µg/ml

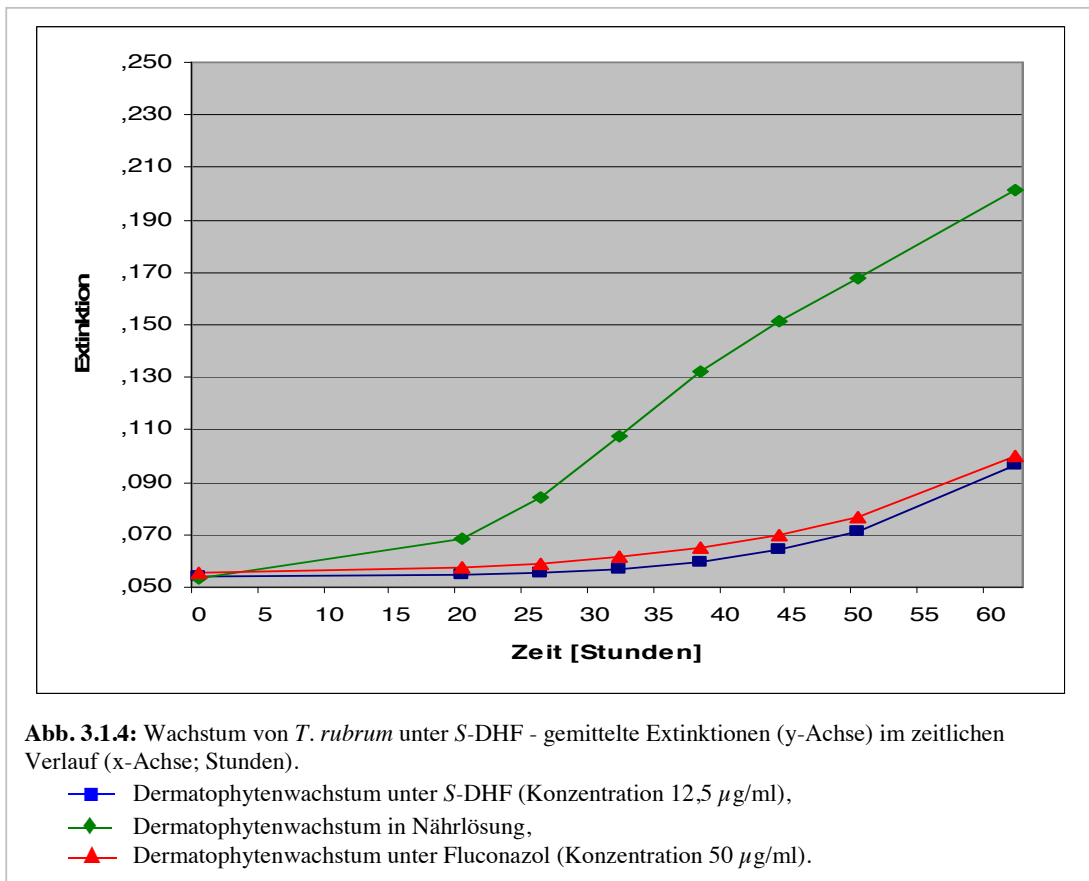
Die Unterschiede zwischen den gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* in Nährlösung und unter S-DHFeinfluss in einer Konzentration von 12,5 µg/ml sowie zwischen denen in Nährlösung und unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) sind innerhalb von 62 Stunden signifikant ($p < 0,001$). Zwischen den Extinktionswerten des Dermatophyten unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und unter

Tab. 3.1.6: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* unter S-DHFeinfluss (Konzentration 12,5 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
S-DHF (12,5 µg/ml)	Nährlösung	-0,056641	<0,001
	Fluconazol	-0,003950	0,240
Nährlösung	S-DHF	0,056641	<0,001
	Fluconazol	0,052691	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	S-DHF	0,003950	0,240
	Nährlösung	-0,052691	<0,001

S-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml) zeigen sich innerhalb von 62 Stunden keine signifikanten Differenzen ($p = 0,24$) (Tab. 3.1.6, Abb. 3.1.4). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. rubrum* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von *S*-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml)). Der Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der Substanzen weicht dabei bezüglich der Signifikanz der Unterschiede nicht von den Ergebnissen der Varianzanalyse ab.

Bei Zugabe von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) bzw. *S*-DHF in einer Konzentration von 12,5 µg/ml kommt es zu einer Hemmung des Dermatophytenwachstums. Dabei bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede in ihrer Wirkung auf *T. rubrum* (Abb. 3.1.4).



Konzentration des *S*-DHF: 25 µg/ml

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe belegen, dass zwischen den Extinktionswerten von *T. rubrum* in Nährlösung, unter *S*-DHF-Einfluss in einer Konzentration von 25 µg/ml und unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede bestehen ($p < 0,001$) (Tab. 3.1.7, Abb. 3.1.5). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die

Bezeichnungen für das Wachstum von *T. rubrum* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von S-DHF (Konzentration 25 µg/ml). Beim Vergleich der Grenzwerte der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen des Dermatophyten unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und unter S-DHF (Konzentration 25 µg/ml) ergeben sich bis 38 Stunden nach

Tab. 3.1.7: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* unter S-DHF-Einfluss (Konzentration 25 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
S-DHF (25 µg/ml)	Nährlösung	-0,064929	<0,001
	Fluconazol	-0,012239	<0,001
Nährlösung	S-DHF	0,064929	<0,001
	Fluconazol	0,052691	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	S-DHF	0,012239	<0,001
	Nährlösung	-0,052691	<0,001

Versuchsbeginn keine signifikanten Unterschiede. Ab 44 Stunden nach Versuchsbeginn sind signifikante Unterschiede darstellbar (Untergrenze unter Fluconazol 0,065, Obergrenze unter S-DHF 0,064) (Tab. 3.1.8, Abb. 3.1.5).

Tab. 3.1.8: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* unter S-DHF-Einfluss (Konzentration 25 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	S-DHF (25 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,053	0,056	0,053	0,054	0,055	0,056
20	0,051	0,056	0,067	0,070	0,056	0,059
26	0,050	0,058	0,081	0,087	0,056	0,061
32	0,048	0,061	0,104	0,111	0,058	0,065
38	0,047	0,062	0,128	0,137	0,061	0,069
44	0,047	0,064	0,146	0,156	0,065	0,075
50	0,047	0,067	0,162	0,174	0,071	0,083
62	0,048	0,078	0,192	0,210	0,091	0,109

Unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und unter dem von S-DHF in einer Konzentration von 25 µg/ml kommt es zu einer signifikanten Hemmung des Dermatophytenwachstums. Dabei ist die Hemmwirkung bei S-DHF (Konzentration 25 µg/ml) ausgeprägter als bei Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) (Abb. 3.1.5).

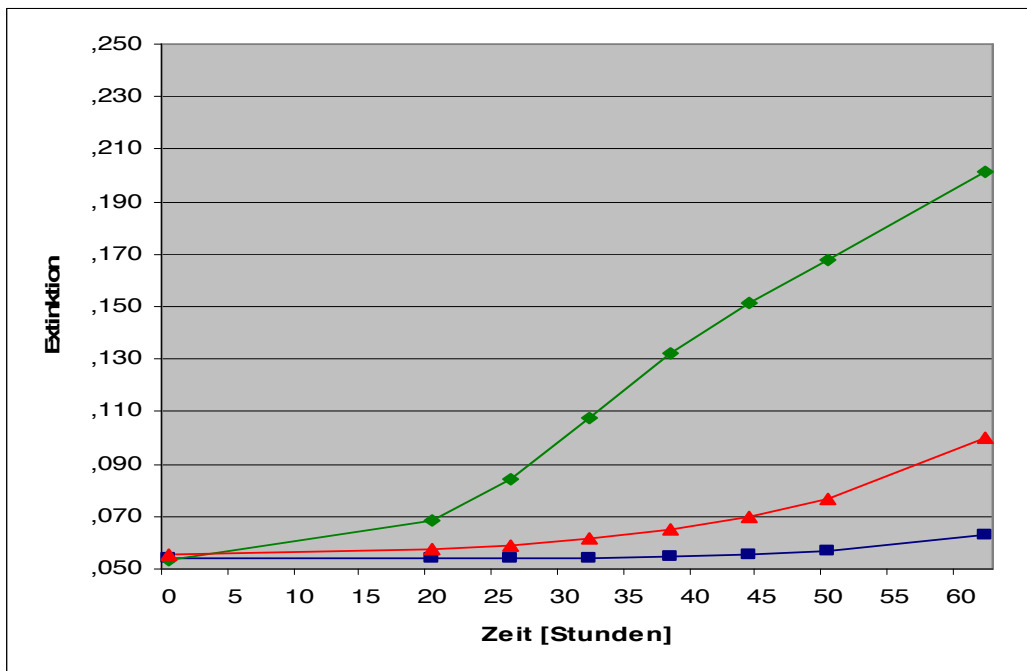


Abb. 3.1.5: Wachstum von *T. rubrum* unter S-DHF - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter S-DHF (Konzentration 25 µg/ml),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml).

Konzentration des S-DHF: 50 µg/ml

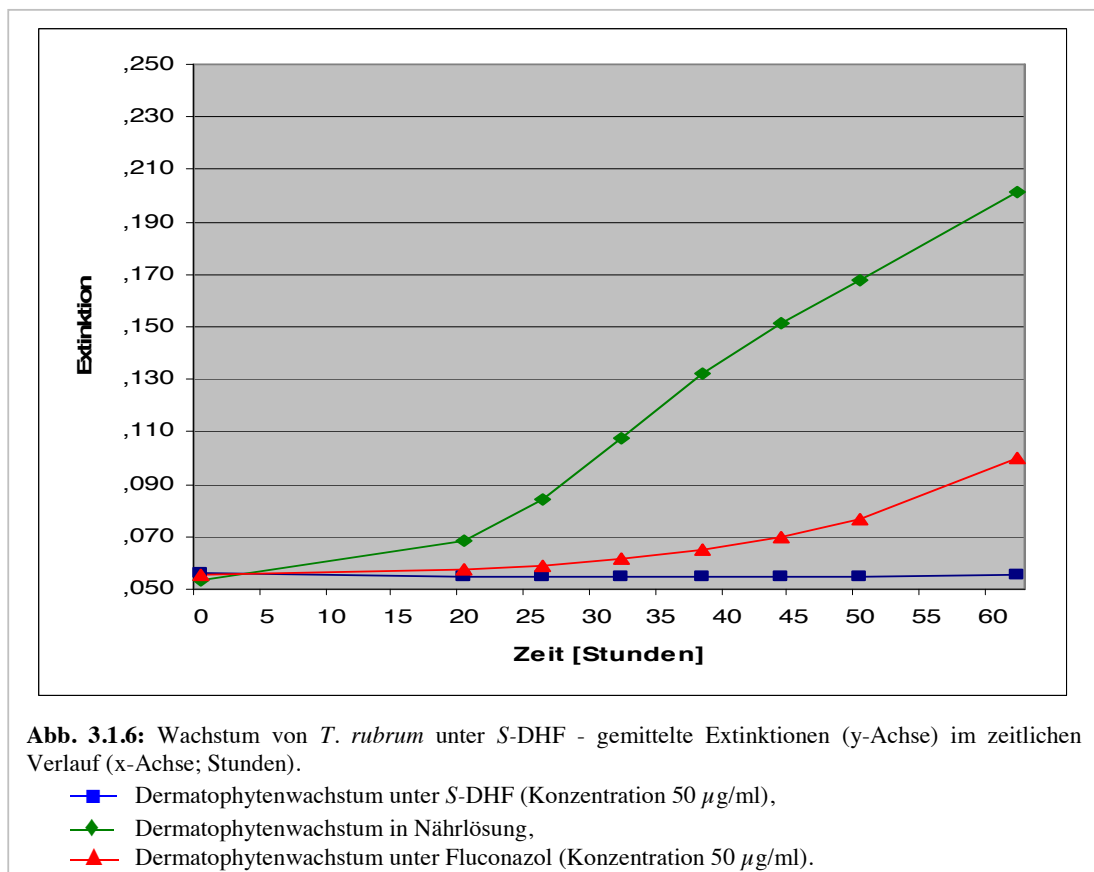
In der Versuchsreihe unter diesen Bedingungen sind durch die Varianzanalyse innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede zwischen den Extinktionswerten von *T. rubrum* in Nährlösung, unter Einfluss von S-DHF in einer Konzentration von 50 µg/ml und unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) nachweisbar ($p < 0,001$) (Tab. 3.1.9, Abb. 3.1.6). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. rubrum* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von S-

Tab. 3.1.9: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* unter S-DHFeinfluss (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
S-DHF (50 µg/ml)	Nährlösung	-0,065862	<0,001
	Fluconazol	-0,013171	<0,001
Nährlösung	S-DHF	0,065862	<0,001
	Fluconazol	0,052691	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	S-DHF	0,013171	<0,001
	Nährlösung	-0,052691	<0,001

DHF (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$). Bei Betrachtung der Grenzwerte der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) und unter dem von *S*-DHF (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) ergeben sich bis 38 Stunden nach Versuchsbeginn keine signifikanten Unterschiede. Nach diesem Zeitpunkt weichen die Ergebnisse signifikant voneinander ab (Untergrenze unter Fluconazol 0,065, Obergrenze unter *S*-DHF 0,063) (Tab. 3.1.10, Abb. 3.1.6).

Das Dermatophytenwachstum wird unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) und unter dem von *S*-DHF in einer Konzentration von 50 $\mu\text{g/ml}$ signifikant gehemmt. Dabei ist die Hemmwirkung von *S*-DHF (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) ausgeprägter als bei Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) (Abb. 3.1.6).



Tab. 3.1.10: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* unter S-DHF-Einfluss (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	S-DHF (50 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,055	0,057	0,053	0,054	0,055	0,056
20	0,052	0,057	0,067	0,070	0,056	0,059
26	0,050	0,059	0,081	0,087	0,056	0,061
32	0,048	0,061	0,104	0,111	0,058	0,065
38	0,047	0,062	0,128	0,137	0,061	0,069
44	0,046	0,063	0,146	0,156	0,065	0,075
50	0,044	0,065	0,162	0,174	0,071	0,083
62	0,040	0,070	0,192	0,210	0,091	0,109

3.1.3. Einfluss des F-ols auf das Wachstum von *T. rubrum* im Vergleich zu Fluconazol

Konzentration des F-ols: 12,5 µg/ml

Die Versuchsergebnisse zeigen, dass zwischen den gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* in Nährlösung, unter Einfluss des F-ols in einer Konzentration von 12,5 µg/ml und unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede bestehen ($p < 0,001$) (Tab. 3.1.11, Abb. 3.1.7). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. rubrum* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss des F-ols (Konzentration 12,5 µg/ml)).

Tab. 3.1.11: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* unter F-ol (Konzentration 12,5 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
F-ol (12,5 µg/ml)	Nährlösung	-0,066718	<0,001
	Fluconazol	-0,014027	<0,001
Nährlösung	F-ol	0,066718	<0,001
	Fluconazol	0,052691	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	F-ol	0,014027	<0,001
	Nährlösung	-0,052691	<0,001

Beim Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle können bis zu einem Zeitpunkt von 38 Stunden keine signifikanten Unterschiede in den Extinktionen nach Zugabe des F-ols (Konzentration 12,5 µg/ml) und Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) dargestellt werden. Ab 44 Stunden lassen sich bei den Grenzwerten der Konfidenzintervalle signifikant geringere Werte unter Einfluss des F-ols

(Konzentration 12,5 $\mu\text{g/ml}$) darstellen als unter Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) (Untergrenze unter Fluconazol 0,065, Obergrenze unter dem F-ol 0,062) (Tab. 3.1.12, Abb. 3.1.7).

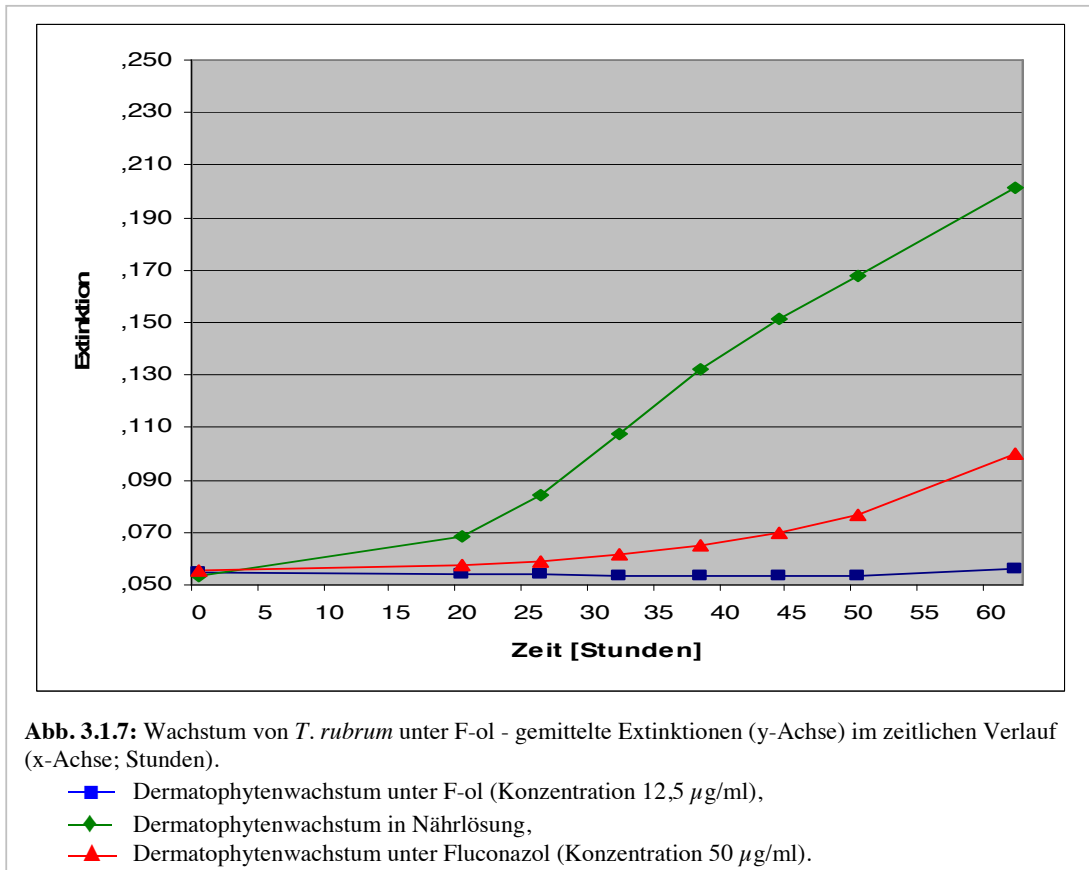


Abb. 3.1.7: Wachstum von *T. rubrum* unter F-ol - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).
 ■ Dermatophytenwachstum unter F-ol (Konzentration 12,5 $\mu\text{g/ml}$),
 ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
 ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$).

Tab. 3.1.12: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* unter dem F-ol (Konzentration 12,5 $\mu\text{g/ml}$), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	F-ol (12,5 $\mu\text{g/ml}$)		Nährlösung		Fluconazol (50 $\mu\text{g/ml}$)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,053	0,056	0,053	0,054	0,055	0,056
20	0,052	0,057	0,067	0,070	0,056	0,059
26	0,050	0,058	0,081	0,087	0,056	0,061
32	0,047	0,060	0,104	0,111	0,058	0,065
38	0,046	0,061	0,128	0,137	0,061	0,069
44	0,045	0,062	0,146	0,156	0,065	0,075
50	0,043	0,064	0,162	0,174	0,071	0,083
62	0,041	0,072	0,192	0,210	0,091	0,109

Unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) und unter dem F-ol in einer Konzentration von 12,5 $\mu\text{g/ml}$ kommt es zu einer deutlichen Hemmung des Wachstums von

T. rubrum. Die hemmende Wirkung des F-ols (Konzentration 12,5 µg/ml) ist deutlicher als die von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) (Abb. 3.1.7).

Konzentration des F-ols: 25 µg/ml

Bei den Ergebnissen dieser Versuchsreihe zeigen sich innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede zwischen den Extinktionen von *T. rubrum* in Nährlösung, unter dem Einfluss

des F-ols in einer Konzentration von 25 µg/ml und unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) ($p < 0,001$) (Tab. 3.1.13, Abb. 3.1.8).

Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. rubrum* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss des

Tab. 3.1.13: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* unter F-ol (Konzentration 25 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	P
F-ol (25 µg/ml)	Nährlösung	-0,067069	<0,001
	Fluconazol	-0,014378	<0,001
Nährlösung	F-ol	0,067069	<0,001
	Fluconazol	0,052691	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	F-ol	0,014378	<0,001
	Nährlösung	-0,052691	<0,001

F-ols (Konzentration 25 µg/ml)). Der Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der Extinktionswerte des Dermatophyten unter dem Einfluss des F-ols (Konzentration 25 µg/ml) und unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) erbringt bis 38 Stunden keine signifikanten Abweichungen. Nach 44 Stunden werden bei den Grenzwerten der Konfidenzintervalle signifikante Unterschiede im Dermatophytenwachstum unter diesen Bedingungen sichtbar (Untergrenze unter Fluconazol 0,065, Obergrenze unter dem F-ol 0,062) (Tab. 3.1.14, Abb. 3.1.8).

Es kommt zu einer signifikanten Wachstumshemmung von *T. rubrum* unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und unter dem F-ol in einer Konzentration von 25 µg/ml. Dabei besteht eine statistisch signifikant höhere Hemmwirkung beim F-ol (Konzentration 25 µg/ml) als bei Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml).

Tab. 3.1.14: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* unter F-ol (Konzentration 25 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	F-ol (25 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,054	0,056	0,053	0,054	0,054	0,056
20	0,051	0,057	0,067	0,070	0,056	0,059
26	0,049	0,058	0,081	0,087	0,056	0,061
32	0,047	0,060	0,104	0,111	0,058	0,065
38	0,046	0,061	0,128	0,137	0,061	0,069
44	0,045	0,062	0,146	0,156	0,065	0,075
50	0,043	0,064	0,162	0,174	0,071	0,083
62	0,038	0,068	0,192	0,210	0,091	0,109

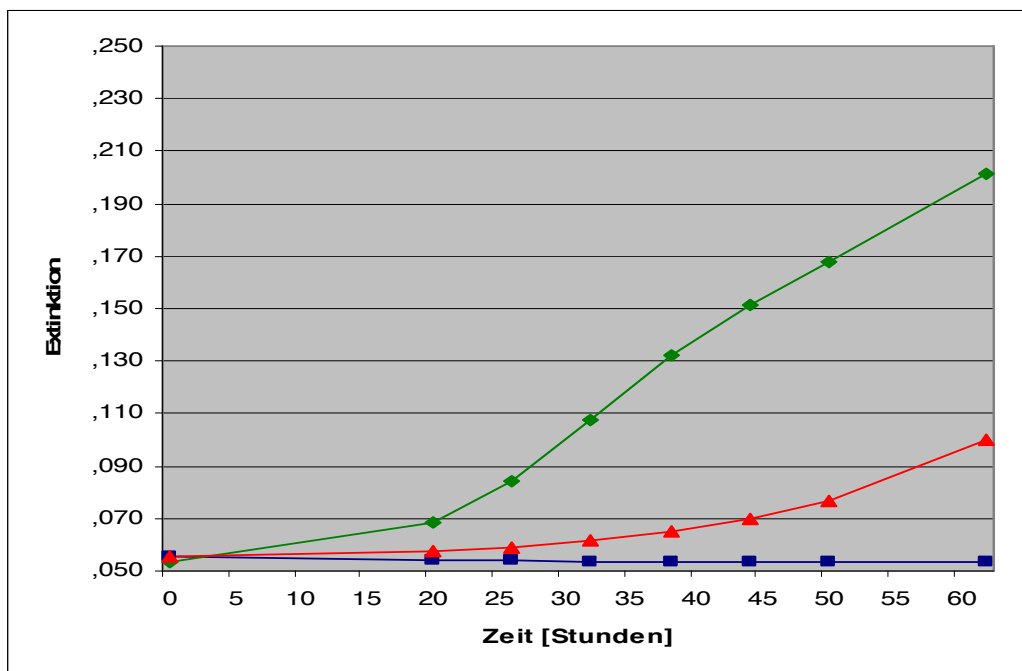


Abb. 3.1.8: Wachstum von *T. rubrum* unter F-ol - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter F-ol (Konzentration 25 µg/ml),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml).

Konzentration des F-ols: 50 µg/ml

Die Versuchsergebnisse unter diesen Bedingungen belegen, dass innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede in den gemittelten Extinktionswerten von *T. rubrum* in Nährlösung, nach Zusatz des F-ols in einer Konzentration von 50 µg/ml und unter dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) bestehen ($p < 0,001$) (Tab. 3.1.15, Abb. 3.1.9). Mit

„Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. rubrum* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss des F-ols (Konzentration 50 µg/ml)). Bei einem Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der Extinktionen des Dermatophyten nach Zusatz des F-ols (Konzentration 50 µg/ml) und des Fluconazols (Konzentration 50

Tab. 3.1.15: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* unter F-ol (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	P
F-ol (50 µg/ml)	Nährlösung	-0,065939	<0,001
	Fluconazol	-0,013248	<0,001
Nährlösung	F-ol	0,065939	<0,001
	Fluconazol	0,052691	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	F-ol	0,013248	<0,001
	Nährlösung	-0,052691	<0,001

µg/ml) treten unter diesen Bedingungen bis 38 Stunden nach Versuchsbeginn keine signifikanten Abweichungen auf. Ab 44 Stunden lassen sich hier signifikante Unterschiede darstellen (Untergrenze unter Fluconazol 0,065, Obergrenze unter dem F-ol 0,063) (Tab. 3.1.16, Abb. 3.1.9).

Tab. 3.1.16: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* unter F-ol (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	F-ol (50 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,055	0,058	0,053	0,055	0,054	0,056
20	0,052	0,058	0,067	0,070	0,056	0,059
26	0,050	0,059	0,081	0,087	0,056	0,062
32	0,049	0,061	0,104	0,112	0,058	0,065
38	0,047	0,062	0,128	0,137	0,061	0,069
44	0,046	0,063	0,146	0,156	0,065	0,075
50	0,044	0,064	0,162	0,174	0,071	0,083
62	0,039	0,069	0,192	0,210	0,091	0,109

T. rubrum wird sowohl durch Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) als auch durch das F-ol in einer Konzentration von 50 µg/ml signifikant gehemmt. Das F-ol (Konzentration 50 µg/ml) weist eine signifikant höhere Hemmwirkung auf das Wachstum des Dermatophyten auf als Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml).

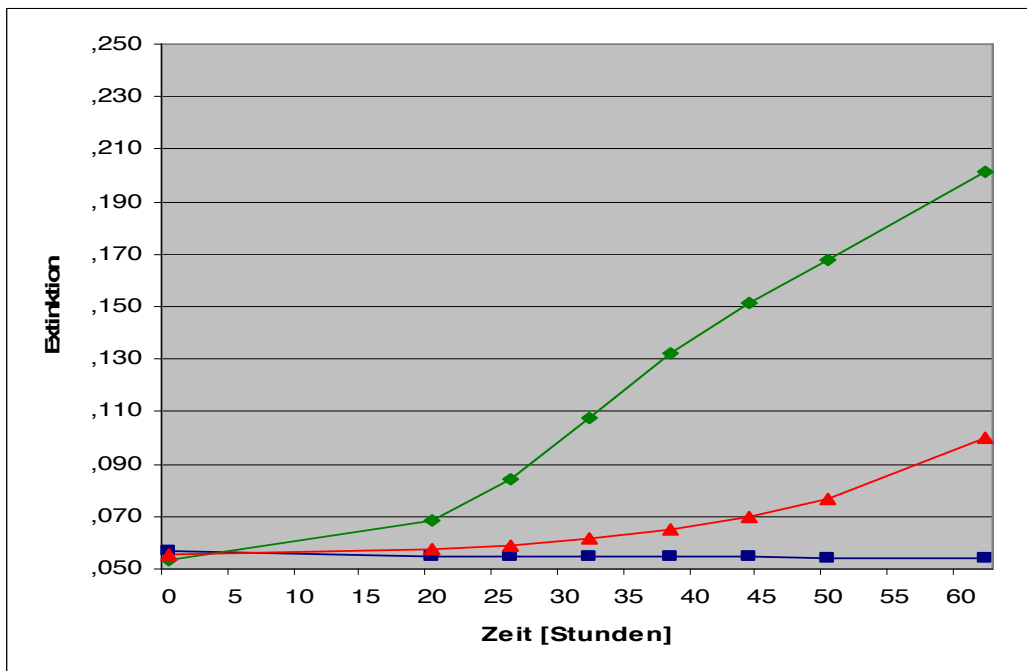


Abb. 3.1.9: Wachstum von *T. rubrum* unter F-ol - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter F-ol (Konzentration 50 µg/ml),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml).

3.1.4. Vergleich der Wirkung von R-DHF, S-DHF und F-ol auf das Wachstum von *T. rubrum*

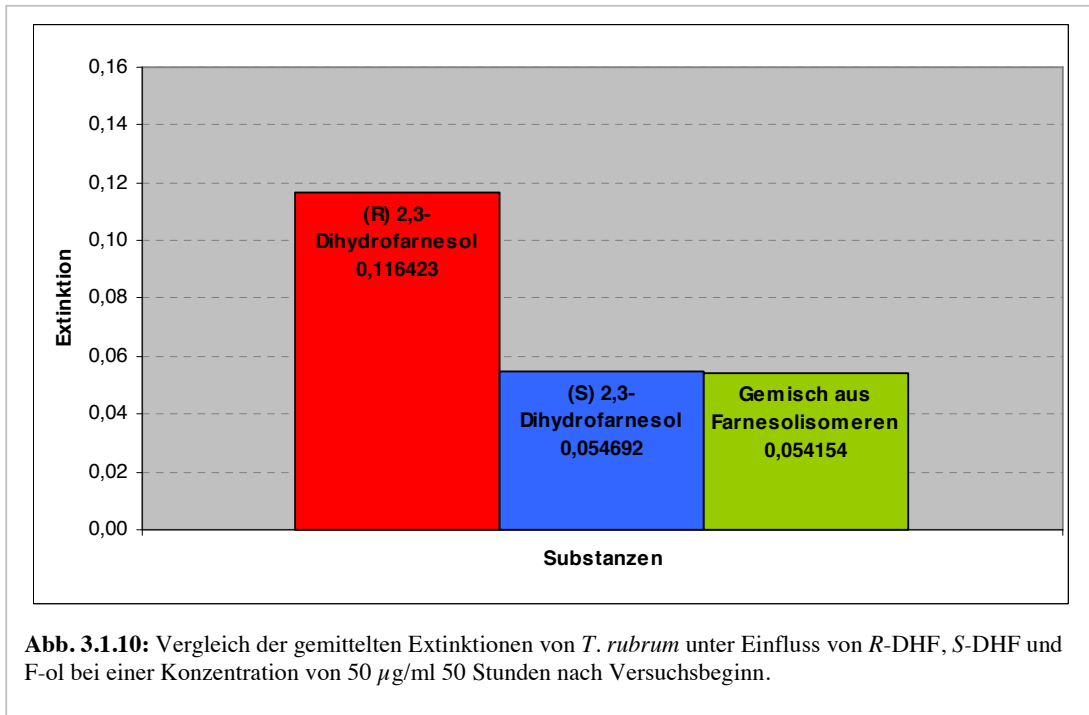
Der Vergleich der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* nach 50 Stunden unter dem Einfluss von S-DHF und unter dem des F-ols bei einer Konzentration von 50 µg/ml zeigt keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,900$). Die Extinktionen beim Dermatophyten nach Zusatz von R-DHF in einer Konzentration von 50 µg/ml weichen hingegen signifikant davon ab ($p < 0,001$) (Tab. 3.1.17). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach

Tab. 3.1.17: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* unter Einfluss von R-DHF, S-DHF und F-ol bei einer Konzentration von 50 µg/ml 50 Stunden nach Versuchsbeginn (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
F-ol (50 µg/ml)	R-DHF	-0,062269	<0,001
	S-DHF	-0,000538	0,900
R-DHF (50 µg/ml)	F-ol	0,062269	<0,001
	S-DHF	0,061731	<0,001
S-DHF (50 µg/ml)	F-ol	0,000538	0,900
	R-DHF	-0,061731	<0,001

Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. rubrum* unter Einfluss von *R*-DHF, *S*-DHF oder des F-ols (jeweilige Konzentration 50 µg/ml).

Unter diesen Bedingungen kommt es unter Einfluss von *S*-DHF (Konzentration 50 µg/ml) und unter dem des F-ols (Konzentration 50 µg/ml) bei *T. rubrum* zu signifikant geringeren Extinktionen (gemittelte Extinktionswerte: 0,0547 bzw. 0,0542) als bei Zusatz von *R*-DHF (Konzentration 50 µg/ml) (gemittelter Extinktionswert: 0,1164) (Abb. 3.1.10).



3.2. *Trichophyton mentagrophytes*

3.2.1. Einfluss von *R*-DHF auf das Wachstum von *T. mentagrophytes* im Vergleich zu Fluconazol

Konzentration des *R*-DHF: 12,5 µg/ml

Durch die Varianzanalyse zeigt sich in den Versuchsergebnissen, dass zwischen den gemittelten Extinktionen bei *T. mentagrophytes* in Nährlösung und nach Zugabe von *R*-DHF in einer Konzentration von 12,5 µg/ml innerhalb von 62 Stunden keine signifikanten Unterschiede bestehen ($p = 0,878$) (Tab. 3.2.1, Abb. 3.2.1). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. mentagrophytes* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml)). Zwischen den Extinktionswerten beim Dermatophyten

Tab. 3.2.1: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. mentagrophytes* unter *R*-DHF-Einfluss (Konzentration 12,5 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
<i>R</i> -DHF (12,5 µg/ml)	Nährlösung	-0,002580	0,878
	Fluconazol	0,014027	0,005
Nährlösung	<i>R</i> -DHF	0,002580	0,878
	Fluconazol	0,016607	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	<i>R</i> -DHF	-0,014027	0,005
	Nährlösung	-0,016607	<0,001

unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und denen in Nährlösung, ebenso wie zwischen denen unter dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und denen unter *R*-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml) treten innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede auf ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,005$) (Tab. 3.2.1, Abb. 3.2.1). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“

der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. mentagrophytes* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml)). Vergleiche der Grenzwerte der 95%-Konfidenzintervalle ergeben bis 38 Stunden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Extinktionen beim Dermatophyten unter Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml), in Nährlösung und nach Zugabe von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml). Nach 44 Stunden zeigen sich signifikante Abweichungen in den Extinktionswerten bei *T. mentagrophytes* in Nährlösung von denen unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) (Untergrenze in Nährlösung 0,060, Obergrenze unter Fluconazol 0,058). Bei den Extinktionen beim Dermatophyten unter Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml) zeigen sich nach 62 Stunden signifikante Unterschiede gegenüber denen unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) (Untergrenze unter *R*-DHF 0,103, Obergrenze unter Nährlösung 0,067) (Tab. 3.2.2).

Unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) kommt es zu einer signifikanten Hemmung des Dermatophytenwachstums. Die Zugabe von *R*-DHF in einer Konzentration von 12,5 µg/ml hat keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Wachstum von *T. mentagrophytes*.

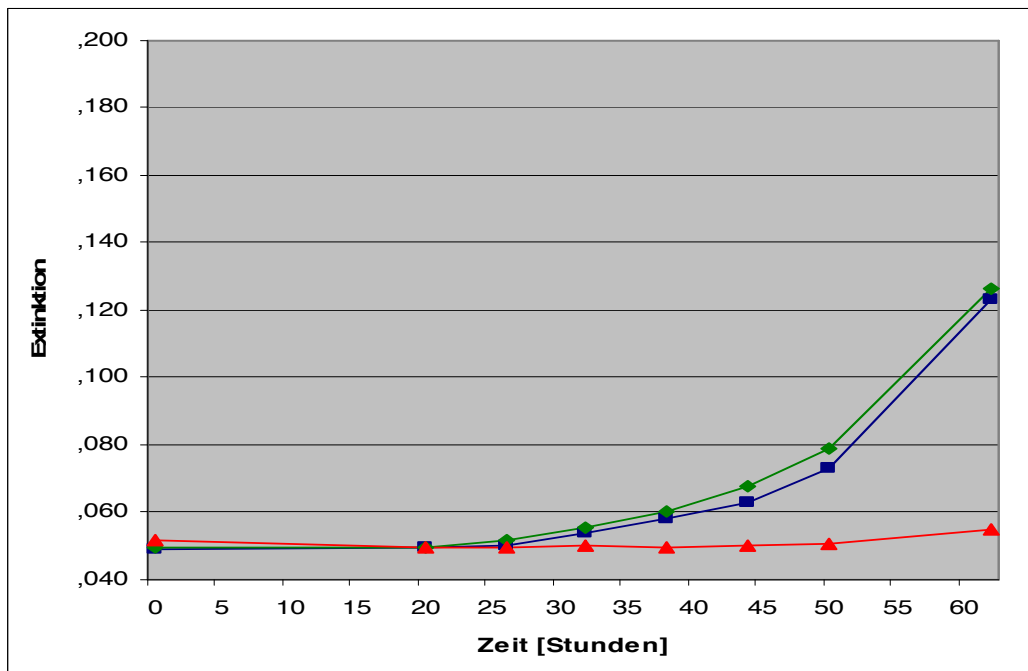


Abb. 3.2.1: Wachstum von *T. mentagrophytes* unter R-DHF - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter R-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml).

Tab. 3.2.2: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *T. mentagrophytes* unter R-DHFeinfluss (Konzentration 12,5 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	R-DHF (12,5 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,048	0,050	0,049	0,050	0,051	0,052
20	0,048	0,051	0,049	0,051	0,049	0,051
26	0,047	0,054	0,050	0,054	0,048	0,052
32	0,047	0,060	0,052	0,059	0,046	0,054
38	0,048	0,068	0,054	0,066	0,044	0,056
44	0,050	0,076	0,060	0,075	0,042	0,058
50	0,057	0,089	0,070	0,088	0,042	0,060
62	0,103	0,143	0,115	0,138	0,044	0,067

Konzentration des R-DHF: 25 µg/ml

Bei der Varianzanalyse der Versuchsergebnisse unter diesen Bedingungen ergeben sich innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede in den gemittelten Extinktionen bei *T. mentagrophytes* in Nährlösung, unter Einfluss von R-DHF in einer Konzentration von 25 µg/ml und unter dem von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) ($p < 0,001$ bzw. 0,013) (Tab. 3.2.3, Abb. 3.2.2). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit

„Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. mentagrophytes* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 25 µg/ml)). Durch einen Vergleich der Konfidenzintervalle können die signifikanten Unterschiede zwischen den Extinktionswerten beim Dermatophyten unter *R*-DHFeinfluss

Tab. 3.2.3: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. mentagrophytes* unter *R*-DHFeinfluss (Konzentration 25 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
<i>R</i> -DHF (25 µg/ml)	Nährlösung	-0,010402	0,013
	Fluconazol	0,006205	<0,001
Nährlösung	<i>R</i> -DHF	0,010402	0,013
	Fluconazol	0,016607	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	<i>R</i> -DHF	-0,006205	<0,001
	Nährlösung	-0,016607	<0,001

(Konzentration 25 µg/ml) und in Nährlösung innerhalb von 62 Stunden nicht dargestellt werden. Die Konfidenzintervalle überlappen zu jedem Zeitpunkt (Tab. 3.2.4). Dies resultiert daraus, dass die Varianzanalyse mit multiplen Vergleichen eine höhere Power aufweist und auch dort signifikante Unterschiede aufzeigen kann, wo das beim Vergleich der Konfidenzintervalle nicht möglich ist. Durch weitere Vergleiche in den 95%-Konfidenzintervallen wird ab 44 Stunden nach Versuchsbeginn ein signifikanter Unterschied bei den Extinktionswerten bei *T. mentagrophytes* in Nährlösung und unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) deutlich (Untergrenze in Nährlösung 0,060, Obergrenze unter Fluconazol 0,057). Zwischen den Extinktionswerten bei dem Dermatophyten unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und unter *R*-DHFeinfluss (Konzentration 25 µg/ml) tritt bei Betrachtung der Grenzwerte der Konfidenzintervalle nach 62 Stunden ein signifikanter Unterschied auf (Untergrenze unter *R*-DHF 0,080, Obergrenze unter Fluconazol 0,066) (Tab. 3.2.4).

Bei einer Konzentration von 25 µg/ml kommt es unter *R*-DHFeinfluss zu einer signifikanten Hemmung des Wachstums von *T. mentagrophytes*. Sie ist geringer als unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) (Abb. 3.2.2).

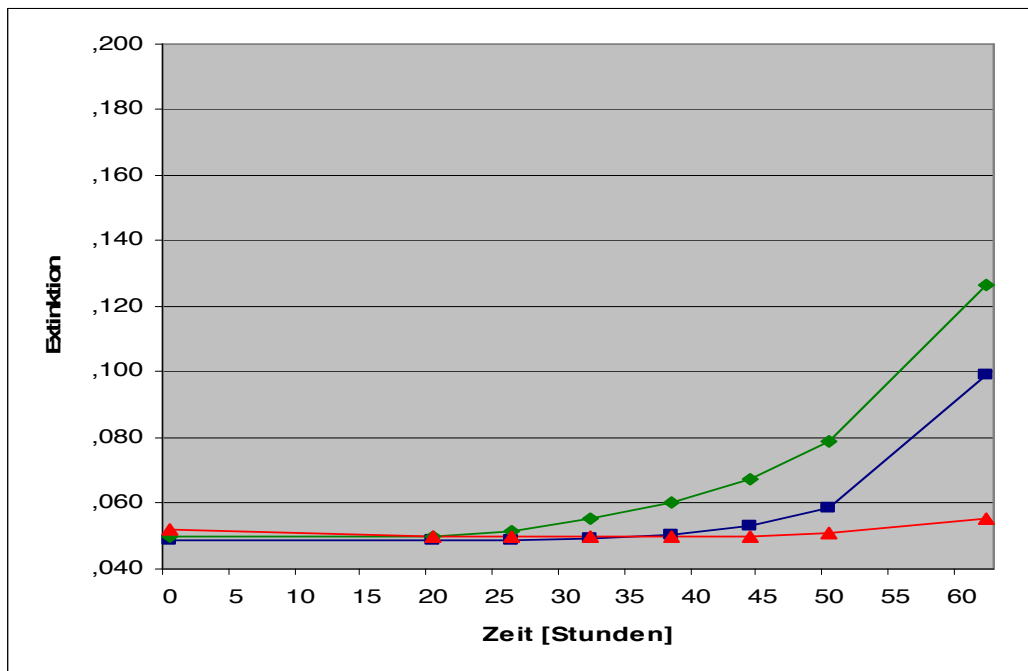


Abb. 3.2.2: Wachstum von *T. mentagrophytes* unter R-DHF - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter R-DHF (Konzentration 25 µg/ml),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml).

Tab. 3.2.4: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *T. mentagrophytes* unter R-DHFeinfluss (Konzentration 25 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	R-DHF (25 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,048	0,050	0,049	0,050	0,051	0,052
20	0,047	0,050	0,049	0,051	0,049	0,051
26	0,045	0,052	0,050	0,054	0,048	0,052
32	0,043	0,056	0,052	0,059	0,046	0,054
38	0,041	0,060	0,055	0,065	0,044	0,055
44	0,041	0,065	0,060	0,075	0,043	0,057
50	0,044	0,074	0,070	0,088	0,042	0,060
62	0,080	0,118	0,115	0,138	0,044	0,066

Konzentration des R-DHF: 50 µg/ml

Unter diesen Bedingungen zeigen sich bei der Varianzanalyse innerhalb von 62 Stunden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Extinktionswerten bei *T. mentagrophytes* unter R-DHFeinfluss in einer Konzentration von 50 µg/ml und in Nährlösung bzw. unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) ($p = 0,395$ bzw. $p = 0,656$) (Tab. 3.2.5). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der

zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. mentagrophytes* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 50 µg/ml)). Bei dem Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle ergibt sich nach 62 Stunden eine signifikant geringere Extinktion beim Dermatophyten unter *R*-DHF einfluss (Konzentration 50 µg/ml) im

Tab. 3.2.5: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. mentagrophytes* unter *R*-DHF einfluss (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
<i>R</i> -DHF (50 µg/ml)	Nährlösung	-0,010369	0,395
	Fluconazol	0,006239	0,656
Nährlösung	<i>R</i> -DHF	0,010369	0,395
	Fluconazol	0,016607	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	<i>R</i> -DHF	-0,006239	0,656
	Nährlösung	-0,016607	<0,001

Vergleich zu der in Nährlösung (Untergrenze unter Nährlösung 0,113, Obergrenze unter *R*-DHF 0,100) (Tab. 3.2.6, Abb. 3.2.3). Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) weist unter diesen Bedingungen beim Vergleich mit den Extinktionswerten bei *T. mentagrophytes* in Nährlösung einen signifikanten Einfluss auf die Extinktionswerte auf ($p < 0,001$) (Tab. 3.2.5, Abb. 3.2.3). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. mentagrophytes* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 50 µg/ml)).

In den 95%-Konfidenzintervallen wird ab 50 Stunden nach Versuchsbeginn ein signifikanter Unterschied zwischen den Extinktionen des Dermatophyten in Nährlösung und unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) deutlich (Untergrenze in Nährlösung 0,069, Obergrenze unter Fluconazol 0,061) (Tab. 3.2.6).

Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) hat eine deutliche Hemmwirkung auf das Wachstum von *T. mentagrophytes*, aber unter Einfluss von *R*-DHF in einer Konzentration von 50 µg/ml ließ sich mit der Varianzanalyse keine signifikante Hemmung des Dermatophytenwachstums nachweisen. Im Verlauf zeigt sich eine hemmende Wirkung des Farnesols (Konzentration 50 µg/ml) auf das Dermatophytenwachstum.

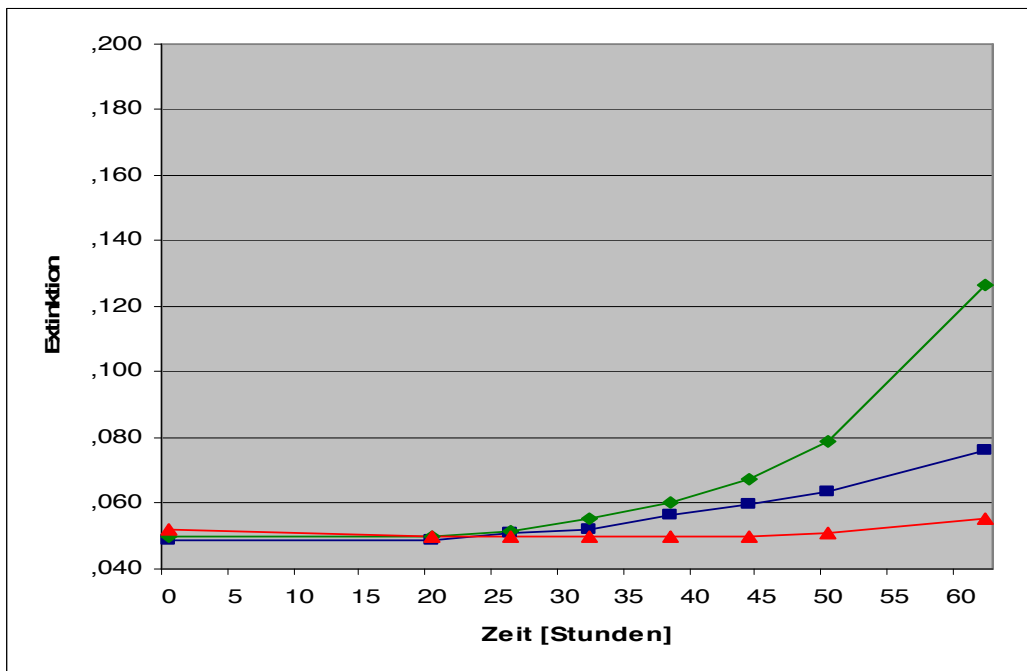


Abb. 3.2.3: Wachstum von *T. mentagrophytes* unter R-DHF - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter R-DHF (Konzentration 50 µg/ml),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml).

Tab. 3.2.6: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *T. mentagrophytes* unter R-DHFeinfluss (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	R-DHF (50 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,048	0,050	0,049	0,050	0,051	0,052
20	0,048	0,050	0,049	0,051	0,049	0,051
26	0,047	0,055	0,049	0,054	0,048	0,052
32	0,045	0,059	0,052	0,059	0,046	0,054
38	0,046	0,067	0,054	0,066	0,044	0,056
44	0,045	0,075	0,059	0,076	0,042	0,059
50	0,046	0,082	0,069	0,089	0,040	0,061
62	0,052	0,100	0,113	0,140	0,041	0,069

3.2.2. Einfluss von S-DHF auf das Wachstum von *T. mentagrophytes* im Vergleich zu Fluconazol

Konzentration des S-DHF: 12,5 µg/ml

Die Versuchsergebnisse zeigen, dass zwischen den gemittelten Extinktionen bei *T. rubrum* in Nährlösung und unter Einfluss von S-DHF in einer Konzentration von 12,5 µg/ml und zwischen den gemittelten Extinktionen bei dem Dermatophyten in Nährlösung und unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede bestehen ($p < 0,001$) (Tab. 3.2.7, Abb. 3.2.4). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil

Tab. 3.2.7: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. mentagrophytes* unter S-DHFeinfluss (Konzentration 12,5 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
S-DHF (12,5 µg/ml)	Nährlösung	-0,016840	<0,001
	Fluconazol	-0,000232	0,802
Nährlösung	S-DHF	0,016840	<0,001
	Fluconazol	0,016607	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	S-DHF	0,000232	0,802
	Nährlösung	-0,016607	<0,001

bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. mentagrophytes* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von S-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml)). Beim Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle können diese signifikanten Unterschiede ab 44 Stunden (Untergrenze in Nährlösung 0,060, Obergrenze unter Fluconazol 0,057) bzw. nach 50 Stunden (Untergrenze in Nährlösung 0,070, Obergrenze unter S-DHF 0,066) nachgewiesen werden. Vor diesem Zeitpunkt ist es auf diese Weise nicht möglich eine Signifikanz darzustellen (Tab. 3.2.8). Zwischen den Extinktionswerten bei dem Dermatophyten unter Fluconazol- (Konzentration 50 µg/ml) und unter S-DHFeinfluss (Konzentration 12,5 µg/ml) zeigen sich innerhalb von 62 Stunden unter diesen Bedingungen keine signifikanten Abweichungen ($p = 0,802$) (Tab. 3.2.7, Abb. 3.2.4). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. mentagrophytes* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von S-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml)).

Unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und unter S-DHFeinfluss in einer Konzentration von 12,5 µg/ml kommt es zu einer deutlichen Hemmung des Dermatophytenwachstums. Dabei bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen der

Wirkung von Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) und der Wirkung des Farnesols (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) auf das Wachstum von *T. mentagrophytes*.

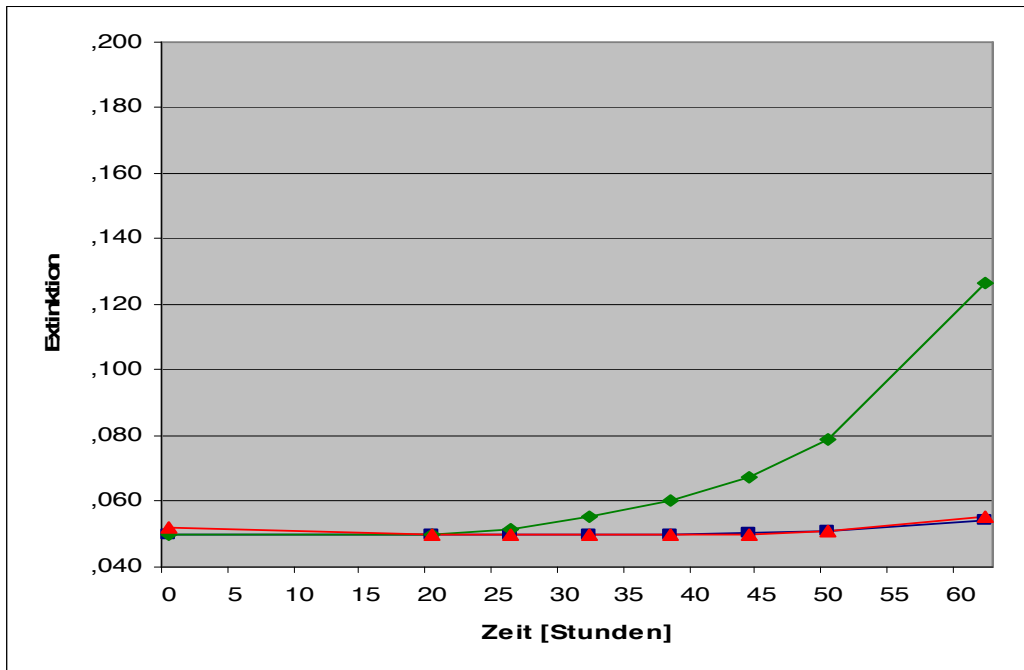


Abb. 3.2.4: Wachstum von *T. mentagrophytes* unter S-DHF - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter S-DHF (Konzentration 12,5 $\mu\text{g/ml}$),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$).

Tab. 3.2.8: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *T. mentagrophytes* unter S-DHFeinfluss (Konzentration 12,5 $\mu\text{g/ml}$), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	S-DHF (12,5 $\mu\text{g/ml}$)		Nährlösung		Fluconazol (50 $\mu\text{g/ml}$)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,049	0,051	0,049	0,050	0,051	0,052
20	0,049	0,051	0,049	0,051	0,049	0,051
26	0,046	0,053	0,050	0,054	0,048	0,052
32	0,044	0,056	0,052	0,059	0,046	0,053
38	0,041	0,059	0,055	0,065	0,044	0,055
44	0,038	0,063	0,060	0,075	0,043	0,057
50	0,036	0,066	0,070	0,088	0,042	0,060
62	0,035	0,073	0,116	0,138	0,044	0,066

Konzentration des S-DHF: 25 µg/ml

Bei den Ergebnissen dieser Versuchsreihe zeigen sich innerhalb von 62 Stunden signifikante

Unterschiede zwischen den gemittelten Extinktionen bei *T. mentagrophytes* in Nährlösung, unter S-DHF-Einfluss in einer Konzentration von 25 µg/ml und unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,015$) (Tab. 3.2.9, Abb. 3.2.5). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das

Tab. 3.2.9: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. mentagrophytes* unter S-DHF-Einfluss (Konzentration 25 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
S-DHF (25 µg/ml)	Nährlösung	-0,017571	<0,001
	Fluconazol	-0,000963	0,015
Nährlösung	S-DHF	0,017571	<0,001
	Fluconazol	0,016607	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	S-DHF	0,000963	0,015
	Nährlösung	-0,016607	<0,001

Wachstum von *T. mentagrophytes* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von S-DHF (Konzentration 25 µg/ml)). Beim Vergleich der Konfidenzintervalle können keine signifikanten Abweichungen bei den Extinktionswerten bei dem Dermatophyten unter S-DHF-Einfluss (Konzentration 25 µg/ml) und unter Fluconazoleinwirkung (Konzentration 50 µg/ml) dargestellt werden. Die Intervalle überlappen sich zu jedem Zeitpunkt (Tab. 3.2.10). Dies resultiert aus einer höheren Power der Varianzanalyse mit multiplen Vergleichen. Sie kann auch dort signifikante Unterschiede aufzeigen, wo der Vergleich der einzelnen Konfidenzintervalle solche nicht aufzeigt. Bei weiteren Vergleichen der 95%-Konfidenzintervalle werden 44 Stunden nach Versuchsbeginn signifikante Unterschiede zwischen den gemittelten Extinktionen bei dem Dermatophyten in Nährlösung und denen unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) deutlich (Untergrenze in Nährlösung 0,060, Obergrenze unter Fluconazol 0,057). Zwischen den Extinktionen bei *T. mentagrophytes* in Nährlösung und unter Einfluss von S-DHF (Konzentration 25 µg/ml) ist nach 50 Stunden ein signifikanter Unterschied nachweisbar (Untergrenze in Nährlösung 0,070, Obergrenze unter S-DHF 0,065) (Tab. 3.2.10).

Es kommt zu einer signifikanten Wachstumshemmung bei *T. mentagrophytes* unter Fluconazol- (Konzentration 50 µg/ml) und unter S-DHF-Einfluss in einer Konzentration von 25 µg/ml. Die Hemmwirkung durch das Farnesol (Konzentration 25 µg/ml) ist unter diesen Bedingungen signifikant höher als durch Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) (Abb. 3.2.5).

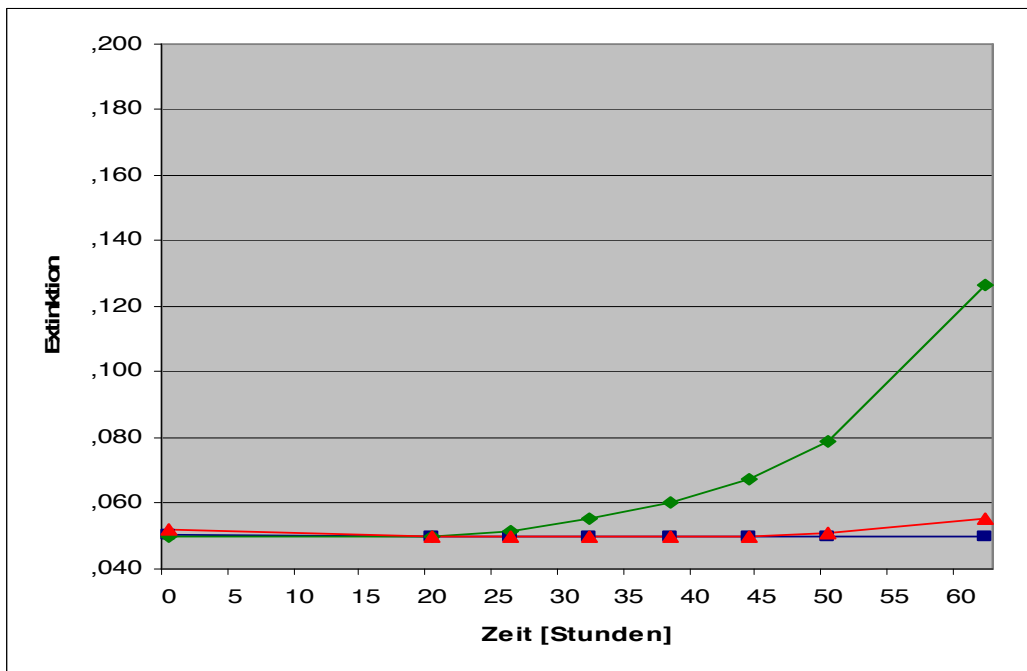


Abb. 3.2.5: Wachstum von *T. mentagrophytes* unter S-DHF - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter S-DHF (Konzentration 25 µg/ml),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml).

Tab. 3.2.10: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *T. mentagrophytes* unter S-DHF-Einfluss (Konzentration 25 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	S-DHF (25 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,050	0,051	0,049	0,050	0,051	0,052
20	0,049	0,051	0,049	0,051	0,049	0,051
26	0,046	0,053	0,050	0,054	0,048	0,052
32	0,044	0,056	0,052	0,059	0,046	0,053
38	0,041	0,059	0,055	0,065	0,044	0,055
44	0,038	0,062	0,060	0,075	0,043	0,057
50	0,035	0,065	0,070	0,088	0,042	0,060
62	0,031	0,069	0,116	0,138	0,044	0,066

Konzentration des S-DHF: 50 µg/ml

Die Varianzanalyse ergibt innerhalb von 62 Stunden keine signifikanten Unterschiede zwischen den gemittelten Extinktionen bei *T. mentagrophytes* unter S-DHF-Einfluss in einer Konzentration von 50 µg/ml und in Nährlösung bzw. unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) ($p = 0,063$ bzw. $p = 0,697$) (Tab. 3.2.11). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je

nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. mentagrophytes* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von *S*-DHF (Konzentration 50 µg/ml). Bei dem Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle wird nach 62 Stunden eine signifikante Abweichung in den Extinktionswerten bei dem Dermatophyten unter *S*-DHF-Einfluss

Tab. 3.2.11: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. mentagrophytes* unter *S*-DHF-Einfluss (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
S-DHF (50 µg/ml)	Nährlösung	-0,012902	0,063
	Fluconazol	0,003705	0,679
Nährlösung	S-DHF	0,012902	0,063
	Fluconazol	0,016607	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	S-DHF	-0,003705	0,679
	Nährlösung	-0,016607	<0,001

im Vergleich zu denen in Nährlösung deutlich (Untergrenze unter Nährlösung 0,115, Obergrenze unter *S*-DHF 0,081) (Tab. 3.2.12, Abb. 3.2.6). Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) weist unter diesen Bedingungen einen signifikanten Einfluss auf den Anstieg der Extinktionswerte auf im Vergleich mit den Extinktionswerten bei *T. mentagrophytes* in Nährlösung ($p < 0,001$) (Tab. 3.2.11, Abb. 3.2.6). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. mentagrophytes* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von *S*-DHF (Konzentration 50 µg/ml)). In den 95%-Konfidenzintervallen tritt dieser signifikante Unterschied nach 44 Stunden auf (Untergrenze in Nährlösung 0,060, Obergrenze unter Fluconazol 0,058) (Tab. 3.2.12).

Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) hat eine signifikant hemmende Wirkung auf das Wachstum von *T. mentagrophytes*. Bei *S*-DHF in einer Konzentration von 50 µg/ml weist die Varianzanalyse keine signifikante Hemmung nach. Der Vergleich der Konfidenzintervalle zeigt jedoch ab 62 Stunden eine signifikante Hemmung des Dermatophytenwachstums.

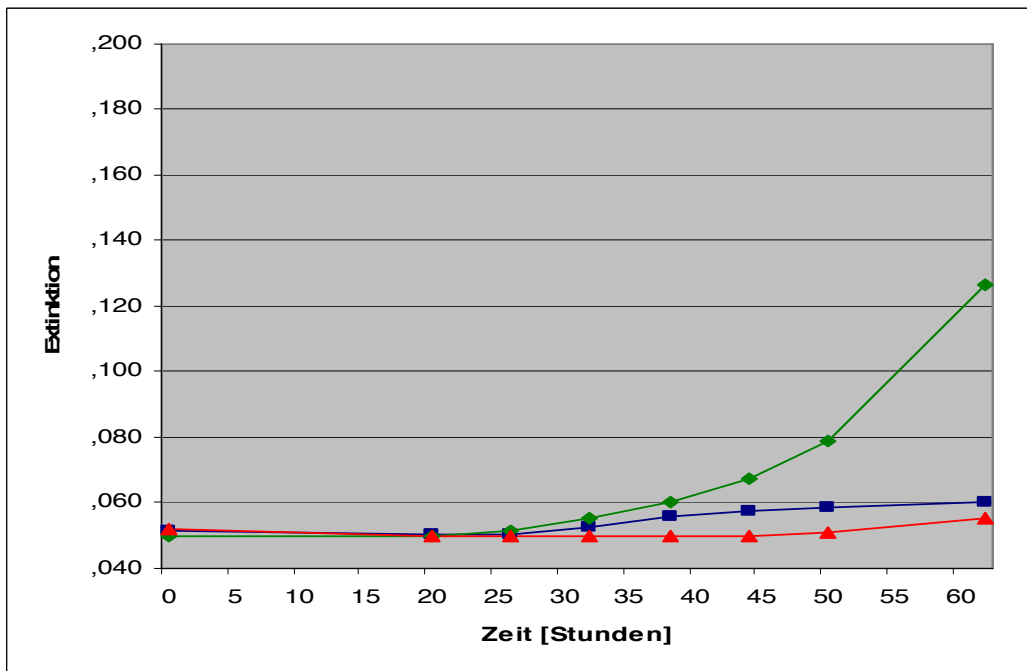


Abb. 3.2.6: Wachstum von *T. mentagrophytes* unter S-DHF - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter S-DHF (Konzentration 50 µg/ml),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml).

Tab. 3.2.12: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *T. mentagrophytes* unter S-DHFeinfluss (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	S-DHF (50 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,050	0,052	0,049	0,050	0,051	0,052
20	0,049	0,052	0,049	0,051	0,049	0,051
26	0,047	0,054	0,050	0,054	0,048	0,052
32	0,046	0,059	0,052	0,059	0,046	0,054
38	0,046	0,066	0,054	0,066	0,044	0,056
44	0,044	0,071	0,060	0,075	0,042	0,058
50	0,042	0,075	0,069	0,088	0,041	0,060
62	0,040	0,081	0,115	0,138	0,043	0,067

3.2.3. Einfluss des F-ols auf das Wachstum von *T. mentagrophytes* im Vergleich zu Fluconazol

Konzentration des F-ols: 12,5 µg/ml

Die Varianzanalyse zeigt innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede zwischen den gemittelten Extinktionen bei *T.*

mentagrophytes in Nährlösung, unter Einfluss des F-ols in einer Konzentration von 12,5 µg/ml und unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,018$) (Tab. 3.2.13, Abb. 3.2.7). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum

Tab. 3.2.13: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. mentagrophytes* unter F-ol (Konzentration 12,5 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
F-ol (12,5 µg/ml)	Nährlösung	-0,017518	<0,001
	Fluconazol	-0,000910	0,018
Nährlösung	F-ol	0,017518	<0,001
	Fluconazol	0,016607	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	F-ol	0,000910	0,018
	Nährlösung	-0,016607	<0,001

von *T. mentagrophytes* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss des F-ols (Konzentration 12,5 µg/ml)). Bei einem Vergleich der Konfidenzintervalle ist es nicht möglich einen signifikanten Unterschied zwischen den Extinktionen bei dem Dermatophyten unter dem Einfluss des F-ols (Konzentration 12,5 µg/ml) und nach Zugabe von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) darzustellen. Die Intervalle überlappen sich zu jedem Zeitpunkt (Tab. 3.2.14). Die Varianzanalyse mit multiplen Vergleichen weist eine höhere Power auf und es ist mit ihr möglich, signifikante Unterschiede auch da darzustellen, wo dies im Vergleich der Konfidenzintervalle nicht möglich ist. Weitere Vergleiche der 95%-Konfidenzintervalle zeigen ab 44 Stunden signifikante Unterschiede zwischen den Extinktionen bei dem Dermatophyten in Nährlösung und unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) (Untergrenze in Nährlösung 0,060, Obergrenze unter Fluconazol 0,057). Zwischen den Extinktionswerten bei *T. mentagrophytes* in Nährlösung und in dem F-ol (Konzentration 12,5 µg/ml) wird ab 50 Stunden ein signifikanter Unterschied nachweisbar (Untergrenze unter Nährlösung 0,070, Obergrenze unter dem F-ol 0,065) (Tab. 3.2.14).

Sowohl Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) als auch das F-ol in einer Konzentration von 12,5 µg/ml führen zu einer signifikanten Hemmung des Wachstums von *T. mentagrophytes*.

Die Varianzanalyse ergibt, dass das F-ol (Konzentration 12,5 $\mu\text{g/ml}$) eine signifikant größere Hemmwirkung hat als Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$).

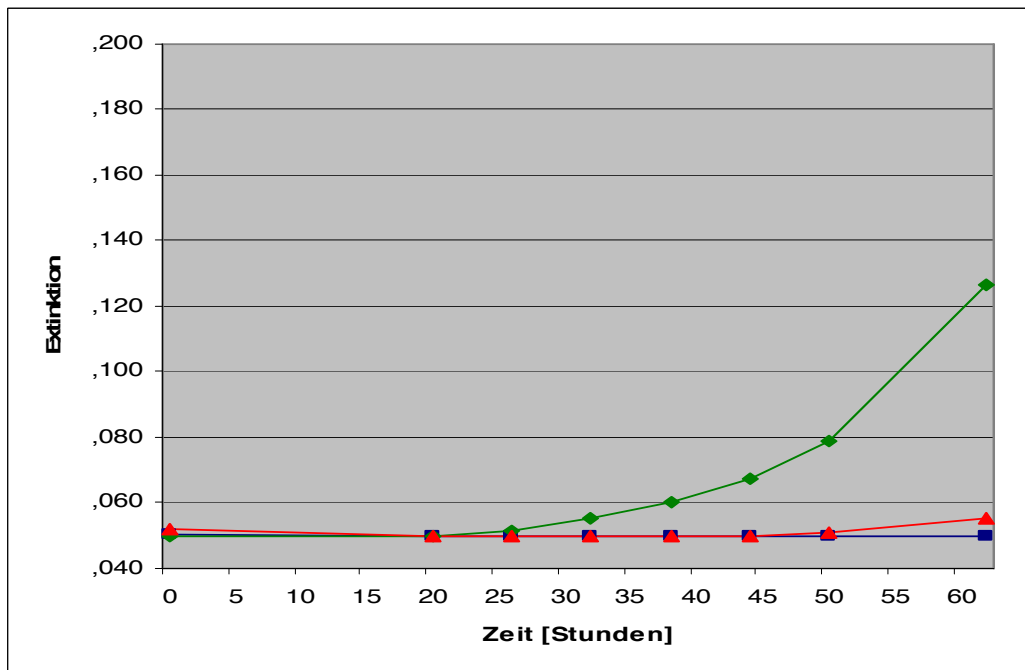


Abb. 3.2.7: Wachstum von *T. mentagrophytes* unter F-ol - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter F-ol (Konzentration 12,5 $\mu\text{g/ml}$),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$).

Tab. 3.2.14: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *T. mentagrophytes* unter F-ol (Konzentration 12,5 $\mu\text{g/ml}$), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	F-ol (12,5 $\mu\text{g/ml}$)		Nährlösung		Fluconazol (50 $\mu\text{g/ml}$)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,050	0,051	0,049	0,050	0,051	0,052
20	0,049	0,051	0,049	0,051	0,049	0,051
26	0,046	0,054	0,050	0,054	0,048	0,052
32	0,044	0,056	0,052	0,059	0,046	0,053
38	0,041	0,059	0,055	0,065	0,044	0,055
44	0,037	0,062	0,060	0,075	0,043	0,057
50	0,035	0,065	0,070	0,088	0,042	0,060
62	0,031	0,069	0,116	0,138	0,044	0,066

Konzentration des F-ols: 25 µg/ml

Bei der Varianzanalyse ergeben sich innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede zwischen den gemittelten Extinktionen bei *T. mentagrophytes* in Nährlösung, unter dem Einfluss des F-ols in einer Konzentration von 25 µg/ml und unter dem von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,019$) (Tab. 3.2.15, Abb. 3.2.8). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. mentagrophytes* in Nährlösung, unter

Tab. 3.2.15: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. mentagrophytes* unter F-ol (Konzentration 25 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
F-ol (25 µg/ml)	Nährlösung	-0,017479	<0,001
	Fluconazol	-0,000872	0,019
Nährlösung	F-ol	0,017479	<0,001
	Fluconazol	0,016607	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	F-ol	0,000872	0,019
	Nährlösung	-0,016607	<0,001

Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss des F-ols (Konzentration 25 µg/ml)). Beim Vergleich der Konfidenzintervalle sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Extinktionswerten bei dem Dermatophyten unter dem Einfluss des F-ols (Konzentration 25 µg/ml) und unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) darstellbar. Die Intervalle überlappen sich zu jedem Zeitpunkt (Tab. 3.2.16). Die Varianzanalyse mit multiplen Vergleichen weist eine höhere Power auf als der Vergleich der Konfidenzintervalle untereinander. Sie kann auch dort signifikante Unterschiede aufzeigen, wo beim Vergleich der Konfidenzintervalle keine erkennbar werden. Vergleiche der 95%-Konfidenzintervalle zeigen 44 Stunden nach Versuchsbeginn einen signifikanten Unterschied zwischen den Extinktionen bei *T. mentagrophytes* in Nährlösung und unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) (Untergrenze in Nährlösung 0,060, Obergrenze unter Fluconazol 0,057). Zwischen den Extinktionen beim Dermatophyten in Nährlösung und unter dem Einfluss des F-ols (Konzentration 25 µg/ml) ist im Vergleich der Konfidenzintervalle ab 50 Stunden ein signifikanter Unterschied nachweisbar (Untergrenze in Nährlösung 0,070, Obergrenze unter dem F-ol 0,065) (Tab. 3.2.16).

Es kommt zu einer signifikanten Wachstumshemmung von *T. mentagrophytes* unter dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und unter dem Einfluss des F-ols in einer Konzentration von 25 µg/ml. Die Hemmwirkung durch das F-ol (Konzentration 25 µg/ml) ist

unter diesen Bedingungen statistisch signifikant höher als durch Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$).

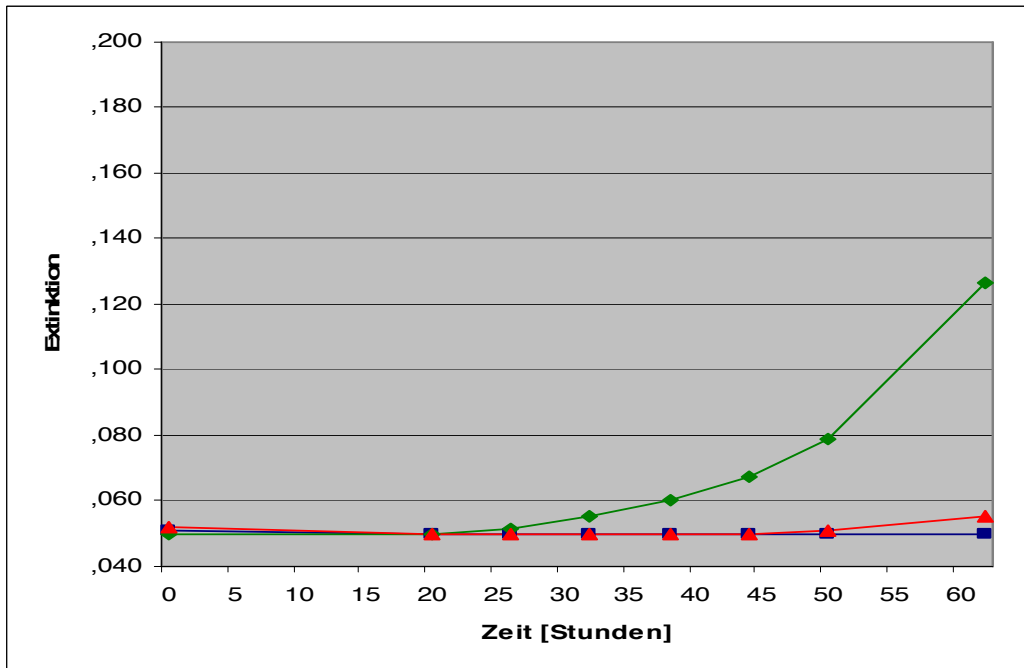


Abb. 3.2.8: Wachstum von *T. mentagrophytes* unter F-ol - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter F-ol (Konzentration 25 $\mu\text{g/ml}$),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$).

Tab. 3.2.16: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *T. mentagrophytes* unter F-ol (Konzentration 25 $\mu\text{g/ml}$), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	F-ol (25 $\mu\text{g/ml}$)		Nährlösung		Fluconazol (50 $\mu\text{g/ml}$)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,050	0,052	0,049	0,050	0,051	0,052
20	0,049	0,051	0,049	0,051	0,049	0,051
26	0,046	0,054	0,050	0,054	0,048	0,052
32	0,044	0,056	0,052	0,059	0,046	0,053
38	0,041	0,059	0,055	0,065	0,044	0,055
44	0,037	0,062	0,060	0,075	0,043	0,057
50	0,035	0,065	0,070	0,088	0,042	0,060
62	0,031	0,069	0,116	0,138	0,044	0,066

Konzentration des F-ols: 50 µg/ml

In diesen Versuchsergebnissen zeigen sich bei Anwendung der Varianzanalyse innerhalb von 62 Stunden keine signifikanten Unterschiede zwischen den gemittelten Extinktionen bei *T.*

Tab. 3.2.17: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. mentagrophytes* unter F-ol (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
F-ol (50 µg/ml)	Nährlösung	-0,009378	0,434
	Fluconazol	0,007229	0,532
Nährlösung	F-ol	0,009378	0,434
	Fluconazol	0,016607	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	F-ol	-0,007229	0,532
	Nährlösung	-0,016607	<0,001

mentagrophytes nach Zusatz des F-ols in einer Konzentration von 50 µg/ml und in Nährlösung bzw. unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) ($p = 0,434$ bzw. $p = 0,532$) (Tab. 3.2.17). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. mentagrophytes* in

Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss des F-ols (Konzentration 50 µg/ml)). Bei dem Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle ist ab 62 Stunden bei Einsatz des F-ols (Konzentration 50 µg/ml) eine signifikant geringere Extinktion nachweisbar als nach Wachstum in Nährlösung (Untergrenze unter Nährlösung 0,113, Obergrenze unter dem F-ol 0,094) (Tab. 3.2.18, Abb. 3.2.9). Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) weist unter diesen Bedingungen im Vergleich zu den Extinktionswerten bei *T. mentagrophytes* in Nährlösung einen signifikanten Einfluss auf ($p < 0,001$) (Tab. 3.2.17, Abb. 3.2.9). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. mentagrophytes* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss des F-ols (Konzentration 50 µg/ml)). In den 95%-Konfidenzintervallen wird hier ab 44 Stunden nach Versuchsbeginn ein signifikanter Unterschied sichtbar (Untergrenze in Nährlösung 0,059, Obergrenze unter Fluconazol 0,058) (Tab. 3.2.18).

Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) hat eine deutliche Hemmwirkung auf das Wachstum von *T. mentagrophytes*. Bei Einsatz des F-ols in einer Konzentration von 50 µg/ml tritt eine deutliche Hemmung auf (Abb. 3.2.9). Bei Anwendung der Varianzanalyse ist jedoch kein

signifikanter Einfluss auf das Dermatophytenwachstum durch Einsatz dieser Substanz nachweisbar.

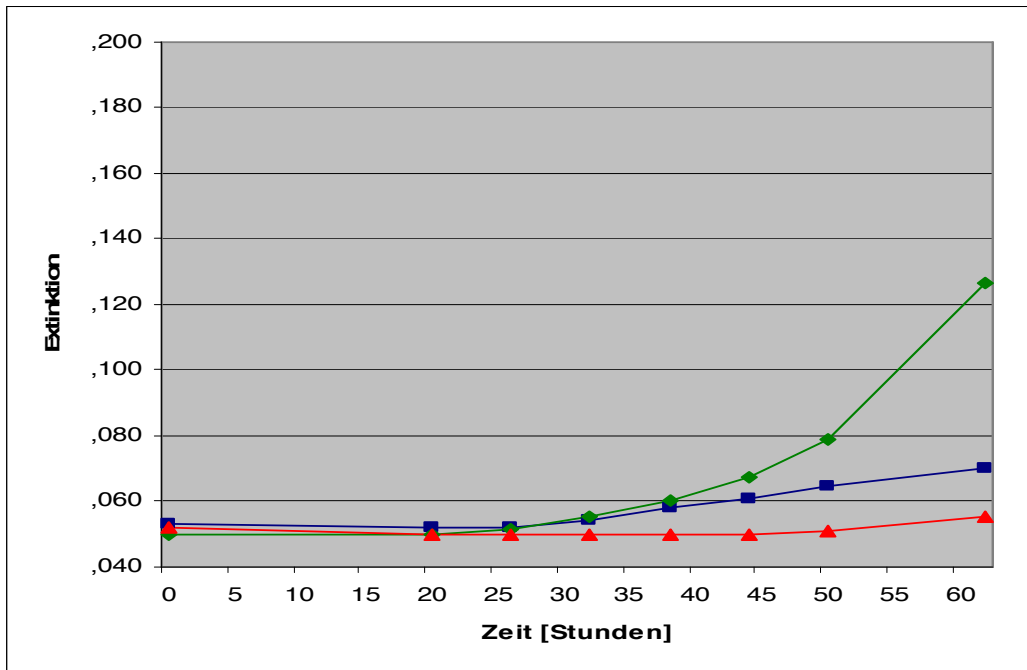


Abb. 3.2.9: Wachstum von *T. mentagrophytes* unter F-ol - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter F-ol (Konzentration 50 µg/ml),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml).

Tab. 3.2.18: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *T. mentagrophytes* unter F-ol (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	F-ol (50 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,052	0,054	0,049	0,050	0,051	0,052
20	0,051	0,053	0,049	0,051	0,049	0,051
26	0,049	0,056	0,050	0,054	0,048	0,052
32	0,048	0,061	0,052	0,059	0,046	0,054
38	0,048	0,068	0,054	0,066	0,044	0,056
44	0,047	0,075	0,059	0,076	0,042	0,058
50	0,046	0,083	0,069	0,089	0,040	0,061
62	0,046	0,094	0,113	0,140	0,041	0,069

3.2.4. Vergleich der Wirkung von *R*-DHF, *S*-DHF und F-ol auf das Wachstum von *T. mentagrophytes*

Der Vergleich der gemittelten Extinktionswerte bei *T. mentagrophytes* nach 50 Stunden unter *R*-DHF, *S*-DHF und unter F-ol in einer Konzentration von 50 µg/ml zeigt keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,999$ bzw. $p = 0,929$ bzw. $p = 0,944$) (Tab. 3.2.19, Abb. 3.2.10).

Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. mentagrophytes* unter Einfluss von *R*-DHF, *S*-DHF oder F-ol (jeweilige Konzentration

Tab. 3.2.19: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum* unter Einfluss von *R*-DHF, *S*-DHF und F-ol bei einer Konzentration von 50 µg/ml 50 Stunden nach Versuchsbeginn (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
F-ol (50 µg/ml)	<i>R</i> -DHF	0,000692	0,999
	<i>S</i> -DHF	0,005885	0,929
<i>R</i> -DHF (50 µg/ml)	F-ol	-0,000692	0,999
	<i>S</i> -DHF	0,005192	0,944
<i>S</i> -DHF (50 µg/ml)	F-ol	-0,005885	0,929
	<i>R</i> -DHF	-0,005192	0,944

50 µg/ml)). Unter diesen Bedingungen weicht die Hemmwirkung der drei Substanzen auf das Dermatophytenwachstum nicht signifikant voneinander ab (gemittelte Extinktionswerte: 0,0637, 0,0585 bzw. 0,0644) (Abb. 3.2.10).

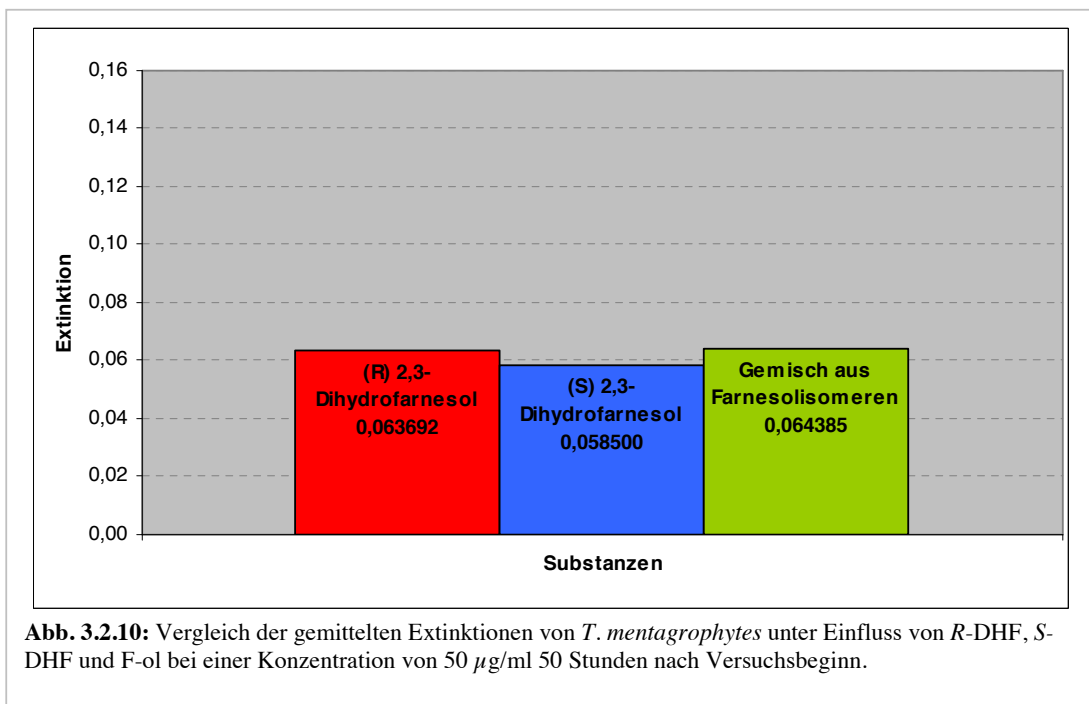


Abb. 3.2.10: Vergleich der gemittelten Extinktionen von *T. mentagrophytes* unter Einfluss von *R*-DHF, *S*-DHF und F-ol bei einer Konzentration von 50 µg/ml 50 Stunden nach Versuchsbeginn.

3.3. *Microsporium canis*

3.3.1. Einfluss von *R*-DHF auf das Wachstum von *M. canis* im Vergleich zu Fluconazol

Konzentration des *R*-DHF: 12,5 µg/ml

Bei Anwendung der Varianzanalyse ergeben sich in dieser Versuchsreihe innerhalb von 62 Stunden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten der gemittelten Extinktionen bei *M. canis* in Nährlösung und unter *R*-DHF in einer Konzentration von 12,5 µg/ml ($p < 0,340$) (Tab. 3.3.1, Abb. 3.3.1). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *M. canis* in Nährlösung, unter

Tab. 3.3.1: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter *R*-DHF-Einfluss (Konzentration 12,5 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
<i>R</i> -DHF (12,5 µg/ml)	Nährlösung	0,008770	0,340
	Fluconazol	0,035538	<0,001
Nährlösung	<i>R</i> -DHF	-0,008770	0,340
	Fluconazol	0,026769	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	<i>R</i> -DHF	-0,035538	<0,001
	Nährlösung	-0,026769	<0,001

Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml)). Ein Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle erweist eine signifikante Abweichung der Extinktionswerte bei dem Dermatophyten unter dem Einfluss des Farnesols (Konzentration 12,5 µg/ml) im Vergleich zu denen in Nährlösung nach 62 Stunden (Untergrenze unter *R*-DHF 0,239, Obergrenze in Nährlösung 0,236) (Tab. 3.3.2, Abb. 3.3.1). Die Extinktionswerte bei *M. canis* unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) weichen innerhalb von 62 Stunden signifikant von denen unter *R*-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml) und denen in Nährlösung ab ($p < 0,001$) (Tab. 3.3.1, Abb. 3.3.1). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *M. canis* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml)). Bei dem Abgleich der Konfidenzintervalle lassen sich bis 50 Stunden signifikante Unterschiede zwischen den Extinktionswerten beim Dermatophyten unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung darstellen. Bei einem

Zeitpunkt von 62 Stunden ist diese Darstellung der signifikanten Abweichungen nicht möglich (Untergrenze in Nährlösung 0,212, Obergrenze unter Fluconazol 0,222) (Tab. 3.3.2). Es kommt zu einer deutlichen Wachstumshemmung von *M. canis* durch Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml). *R*-DHF in einer Konzentration von 12,5 µg/ml hemmt das Dermatophytenwachstum jedoch nicht und scheint es sogar zu verstärken (Abb. 3.3.1).

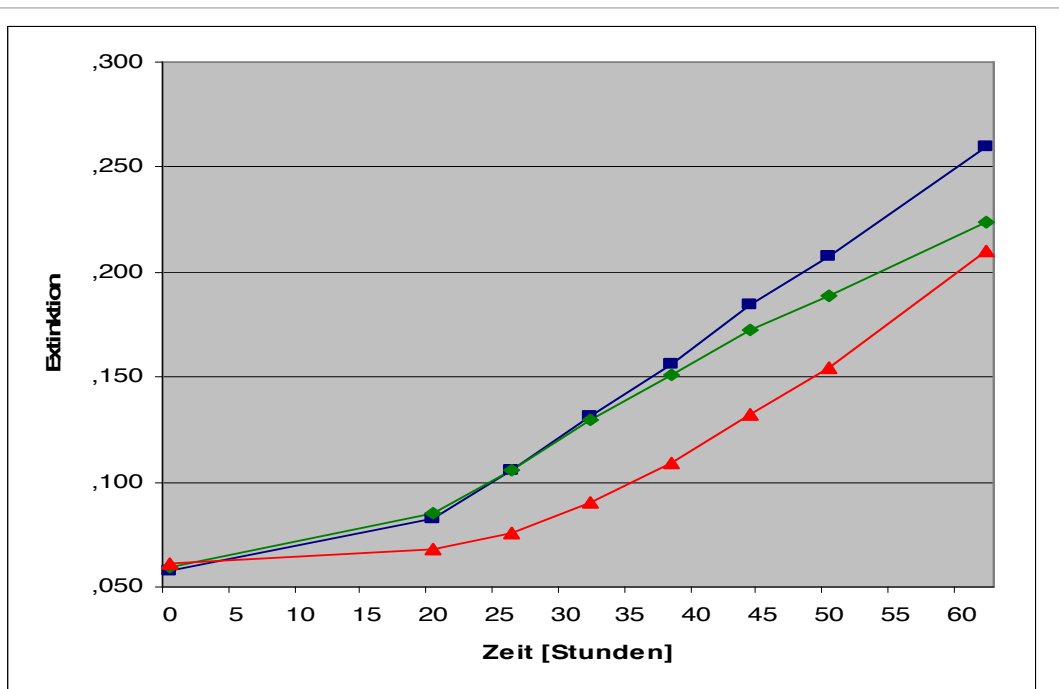


Abb. 3.3.1: Wachstum von *M. canis* unter *R*-DHF - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter *R*-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml).

Tab. 3.3.2: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter *R*-DHF-Einfluss (Konzentration 12,5 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	<i>R</i> -DHF (12,5 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,056	0,060	0,058	0,061	0,060	0,062
20	0,074	0,090	0,080	0,089	0,064	0,073
26	0,095	0,116	0,100	0,112	0,070	0,082
32	0,120	0,143	0,123	0,137	0,084	0,097
38	0,142	0,170	0,143	0,159	0,101	0,117
44	0,168	0,201	0,163	0,181	0,123	0,142
50	0,189	0,226	0,178	0,199	0,144	0,165
62	0,239	0,281	0,212	0,236	0,198	0,222

Konzentration des *R*-DHF: 25 µg/ml

Die Versuchsergebnisse zeigen, dass zwischen den Extinktionswerten bei *M. canis* in Nährlösung und unter *R*-DHF in einer Konzentration von 25 µg/ml innerhalb von 62 Stunden keine signifikanten Unterschiede bestehen ($p = 1,000$). Zwischen den Extinktionswerten bei dem Dermatophyten unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung bzw. denen unter dem Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 25 µg/ml), treten in diesem Zeitraum signifikante Unterschiede auf ($p < 0,001$) (Tab. 3.3.3, Abb. 3.3.2). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *M. canis* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 25 µg/ml)).

Tab. 3.3.3: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter *R*-DHF-Einfluss (Konzentration 25 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

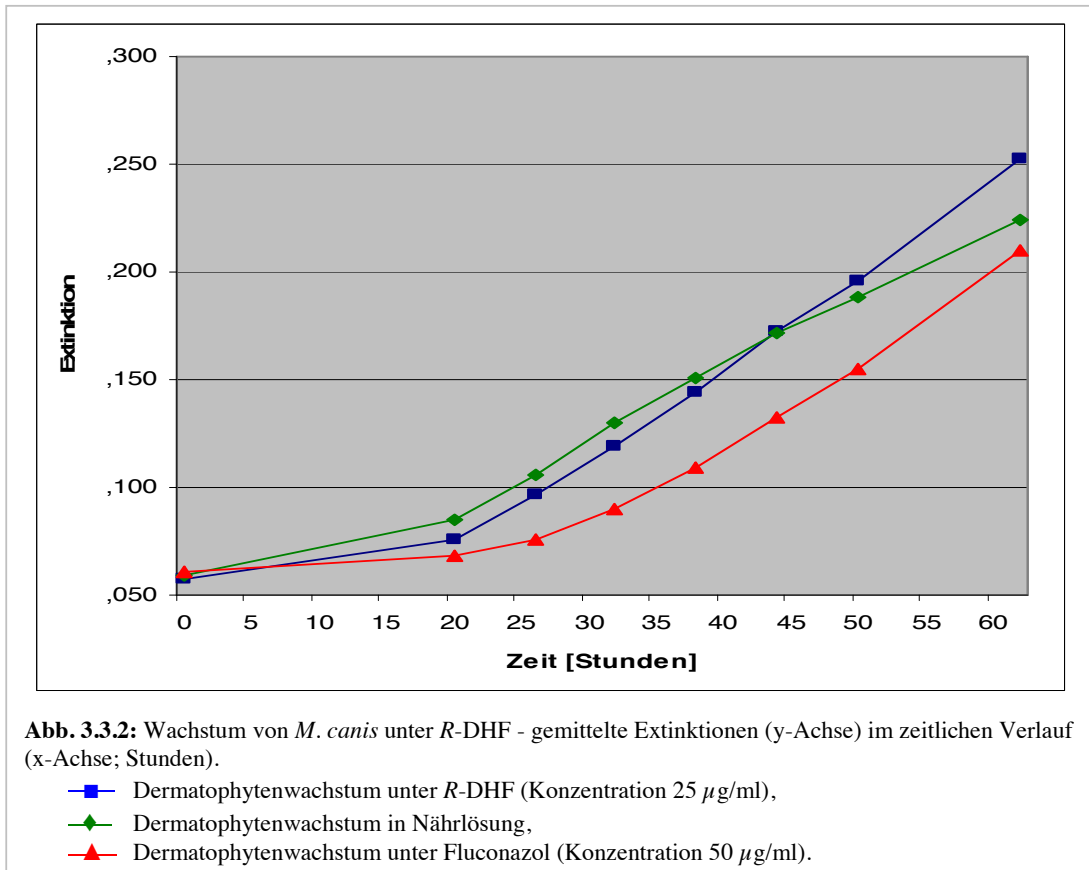
Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
<i>R</i> -DHF (25 µg/ml)	Nährlösung	-0,000188	1,000
	Fluconazol	0,026580	<0,001
Nährlösung	<i>R</i> -DHF	0,000188	1,000
	Fluconazol	0,026769	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	<i>R</i> -DHF	-0,026580	<0,001
	Nährlösung	-0,026769	<0,001

Tab. 3.3.4: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter *R*-DHF-Einfluss (Konzentration 25 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	<i>R</i> -DHF (25 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,055	0,060	0,058	0,061	0,060	0,062
20	0,068	0,084	0,080	0,089	0,064	0,073
26	0,086	0,106	0,100	0,112	0,070	0,082
32	0,108	0,132	0,123	0,137	0,083	0,097
38	0,130	0,159	0,143	0,159	0,101	0,117
44	0,156	0,189	0,163	0,181	0,123	0,142
50	0,177	0,214	0,178	0,199	0,144	0,165
62	0,231	0,274	0,212	0,236	0,198	0,223

Der Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle zeigt bis 50 Stunden signifikante Unterschiede zwischen den Extinktionswerten bei dem Dermatophyten unter dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung. Bei 62 Stunden ist es nicht möglich diesen signifikanten Unterschied durch einen Vergleich der Konfidenzintervalle darzustellen (Untergrenze in Nährlösung 0,212, Obergrenze unter Fluconazol 0,223) (Tab. 3.3.4).

Unter Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) kommt es zu einer deutlichen Hemmung des Dermatophytenwachstums. *R*-DHF hat in einer Konzentration von 25 $\mu\text{g/ml}$ keinen signifikanten Einfluss auf das Wachstum von *M. canis* (Abb. 3.3.2).



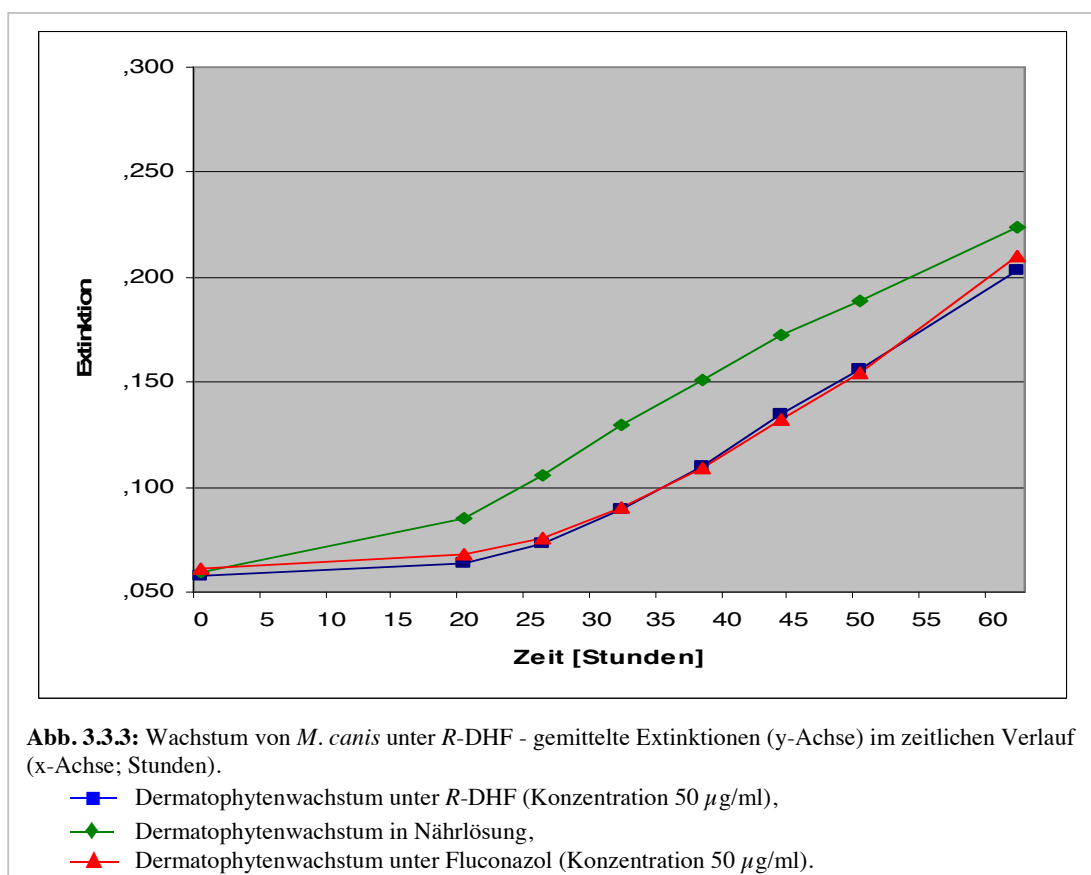
Konzentration des *R*-DHF: 50 $\mu\text{g/ml}$

Aus den Ergebnissen der Versuchsreihe unter diesen Bedingungen wird ersichtlich, dass zwischen den gemittelten Extinktionswerten bei *M. canis* in Nährlösung und unter *R*-DHF-Einfluss in einer Konzentration von 50 $\mu\text{g/ml}$ innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede bestehen ($p < 0,001$). Signifikante Unterschiede bestehen in diesem Zeitraum auch zwischen den

Tab. 3.3.5: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter *R*-DHF-Einfluss (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
<i>R</i> -DHF (50 $\mu\text{g/ml}$)	Nährlösung	-0,028548	<0,001
	Fluconazol	-0,001779	0,957
Nährlösung	<i>R</i> -DHF	0,028548	<0,001
	Fluconazol	0,026769	<0,001
Fluconazol (50 $\mu\text{g/ml}$)	<i>R</i> -DHF	0,001779	0,957
	Nährlösung	-0,026769	<0,001

gemittelten Extinktionswerten beim Dermatophyten in Nährlösung und unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration $50 \mu\text{g/ml}$) ($p < 0,001$) (Tab. 3.3.5, Abb. 3.3.3). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *M. canis* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration $50 \mu\text{g/ml}$) oder unter Einfluss von *R*-DHF (Konzentration $50 \mu\text{g/ml}$)). Beim Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle können diese signifikanten Unterschiede bis 50 Stunden nachvollzogen werden. Nach 62 Stunden ist keine Signifikanz mehr nachweisbar (Untergrenze in Nährlösung 0,212, Obergrenze unter Fluconazol 0,222, Obergrenze unter *R*-DHF 0,225) (Tab. 3.3.6).



Unter Einsatz von Fluconazol (Konzentration $50 \mu\text{g/ml}$) und *R*-DHF in einer Konzentration von $50 \mu\text{g/ml}$ besteht eine signifikante Hemmwirkung auf das Wachstum von *M. canis*. Die Wirkung der beiden Substanzen unterscheidet sich nicht signifikant voneinander (Abb. 3.3.3).

Tab. 3.3.6: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter R-DHF-Einfluss (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	R-DHF (50 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,055	0,060	0,058	0,061	0,060	0,062
20	0,056	0,071	0,081	0,089	0,064	0,072
26	0,063	0,083	0,100	0,111	0,070	0,082
32	0,078	0,101	0,123	0,137	0,084	0,097
38	0,095	0,124	0,143	0,159	0,101	0,117
44	0,118	0,151	0,163	0,182	0,123	0,142
50	0,138	0,175	0,178	0,199	0,144	0,165
62	0,182	0,225	0,212	0,236	0,198	0,222

3.3.2. Einfluss von S-DHF auf das Wachstum von *M. canis* im Vergleich zu Fluconazol

Konzentration des S-DHF: 12,5 µg/ml

In dieser Versuchsreihe zeigen sich innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede zwischen den gemittelten Extinktionswerten bei *M. canis* in Nährlösung, unter Einfluss von S-DHF in einer Konzentration von 12,5 µg/ml und unter dem von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,012$) (Tab. 3.3.7, Abb. 3.3.4). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *M. canis* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration

Tab. 3.3.7: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter S-DHF-Einfluss (Konzentration 12,5 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
S-DHF (12,5 µg/ml)	Nährlösung	-0,044854	<0,001
	Fluconazol	-0,018085	0,012
Nährlösung	S-DHF	0,044854	<0,001
	Fluconazol	0,026769	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	S-DHF	0,018085	0,012
	Nährlösung	-0,026769	<0,001

50 µg/ml) oder unter Einfluss von S-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml)). Beim Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der Extinktionen bei *M. canis* unter S-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml) und unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) werden nach 50 Stunden signifikante Unterschiede sichtbar (Untergrenze unter Fluconazol 0,144, Obergrenze unter S-DHF 0,142)

(Tab. 3.3.8). Die signifikanten Unterschiede zwischen den Extinktionswerten bei *M. canis* in Nährlösung und unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) sind beim Vergleich der Konfidenzintervalle bis 50 Stunden nachweisbar, bei 62 Stunden nicht mehr (Untergrenze in Nährlösung 0,212, Obergrenze unter Fluconazol 0,223) (Tab. 3.3.8).

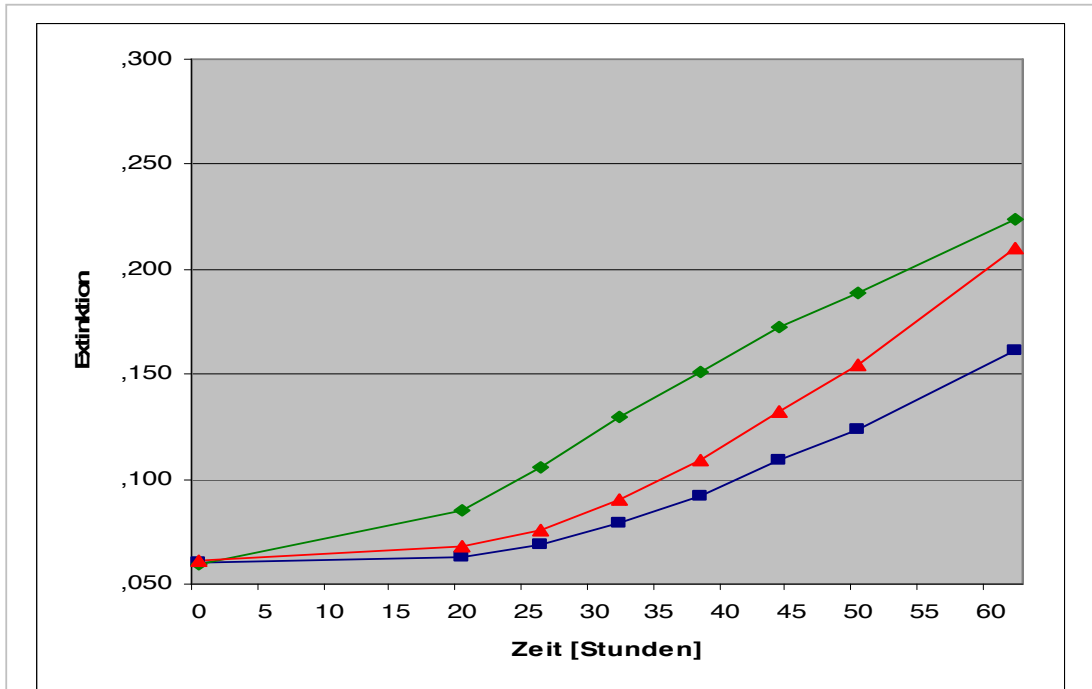


Abb. 3.3.4: Wachstum von *M. canis* unter S-DHF - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter S-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml).

Tab. 3.3.8: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter S-DHF-Einfluss (Konzentration 12,5 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	S-DHF (12,5 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,058	0,062	0,058	0,061	0,059	0,062
20	0,056	0,070	0,081	0,089	0,064	0,072
26	0,059	0,078	0,100	0,111	0,070	0,082
32	0,068	0,090	0,123	0,137	0,084	0,097
38	0,078	0,105	0,143	0,159	0,101	0,117
44	0,093	0,125	0,163	0,182	0,123	0,142
50	0,106	0,142	0,178	0,199	0,144	0,165
62	0,141	0,182	0,212	0,236	0,198	0,223

Es kommt zu einer Wachstumshemmung bei *M. canis* unter Einwirkung von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und unter S-DHF in einer Konzentration von 12,5 µg/ml. Dabei ist

die Hemmwirkung von S-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml) signifikant höher als von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) (Abb. 3.3.4).

Konzentration des S-DHF: 25 µg/ml

Bei den gemittelten Extinktionswerten bei *M. canis* in Nährlösung, unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und unter S-DHF in einer Konzentration von 25 µg/ml bestehen innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) (Tab. 3.3.9, Abb. 3.3.5). Mit

„Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *M. canis* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von S-DHF (Konzentration 50 µg/ml)). Der Vergleich der Konfidenzintervalle zeigt bis 26 Stunden nach Versuchsbeginn keine signifikanten

Tab. 3.3.9: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter S-DHFeinfluss (Konzentration 25 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
S-DHF (25 µg/ml)	Nährlösung	-0,062431	<0,001
	Fluconazol	-0,035662	<0,001
Nährlösung	S-DHF	0,062431	<0,001
	Fluconazol	0,026769	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	S-DHF	0,035662	<0,001
	Nährlösung	-0,026769	<0,001

Unterschiede bei den Extinktionen bei *M. canis* bei Zusatz dieser beiden Substanzen. Nach 32 Stunden werden die Unterschiede erstmalig sichtbar (Untergrenze unter Fluconazol 0,084, Obergrenze unter S-DHF 0,076) (Tab. 3.3.10).

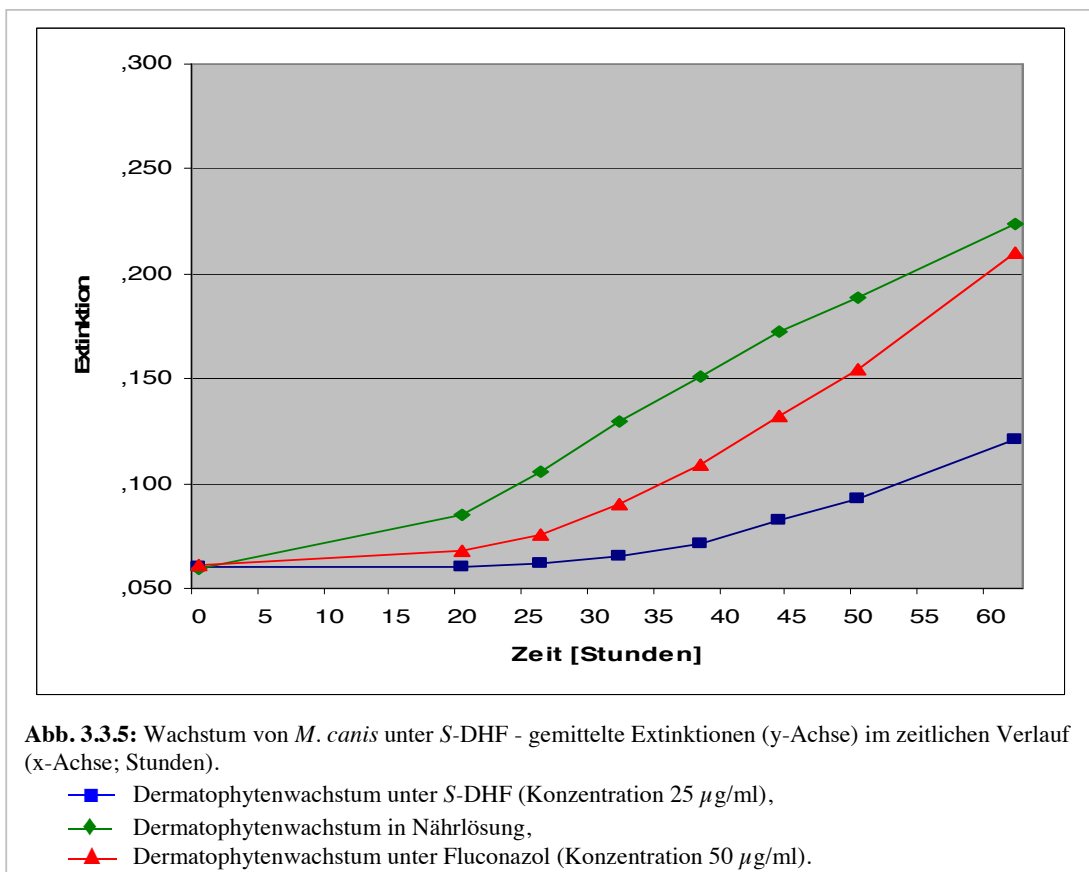
Tab. 3.3.10: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter S-DHFeinfluss (Konzentration 25 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	S-DHF (25 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,058	0,063	0,058	0,061	0,060	0,062
20	0,054	0,068	0,081	0,089	0,064	0,072
26	0,053	0,071	0,100	0,111	0,071	0,081
32	0,054	0,076	0,124	0,136	0,084	0,097
38	0,059	0,085	0,143	0,158	0,101	0,117
44	0,067	0,098	0,163	0,181	0,123	0,142
50	0,075	0,110	0,178	0,199	0,145	0,165
62	0,100	0,141	0,212	0,236	0,198	0,222

Bei den Extinktionswerten des Dermatophyten in Nährlösung und unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) sind die Unterschiede bei einem Vergleich der Konfidenzintervalle

bis 50 Stunden signifikant. Danach ist keine Signifikanz in den Unterschieden nachweisbar (Untergrenze in Nährlösung 0,212, Obergrenze unter Fluconazol 0,222) (Tab. 3.3.10).

Das Wachstum von *M. canis* wird unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und unter S-DHF in einer Konzentration von 25 µg/ml signifikant gehemmt. Die Hemmwirkung von S-DHF (Konzentration 25 µg/ml) ist unter diesen Bedingungen deutlich höher (Abb. 3.3.5).



Konzentration des S-DHF: 50 µg/ml

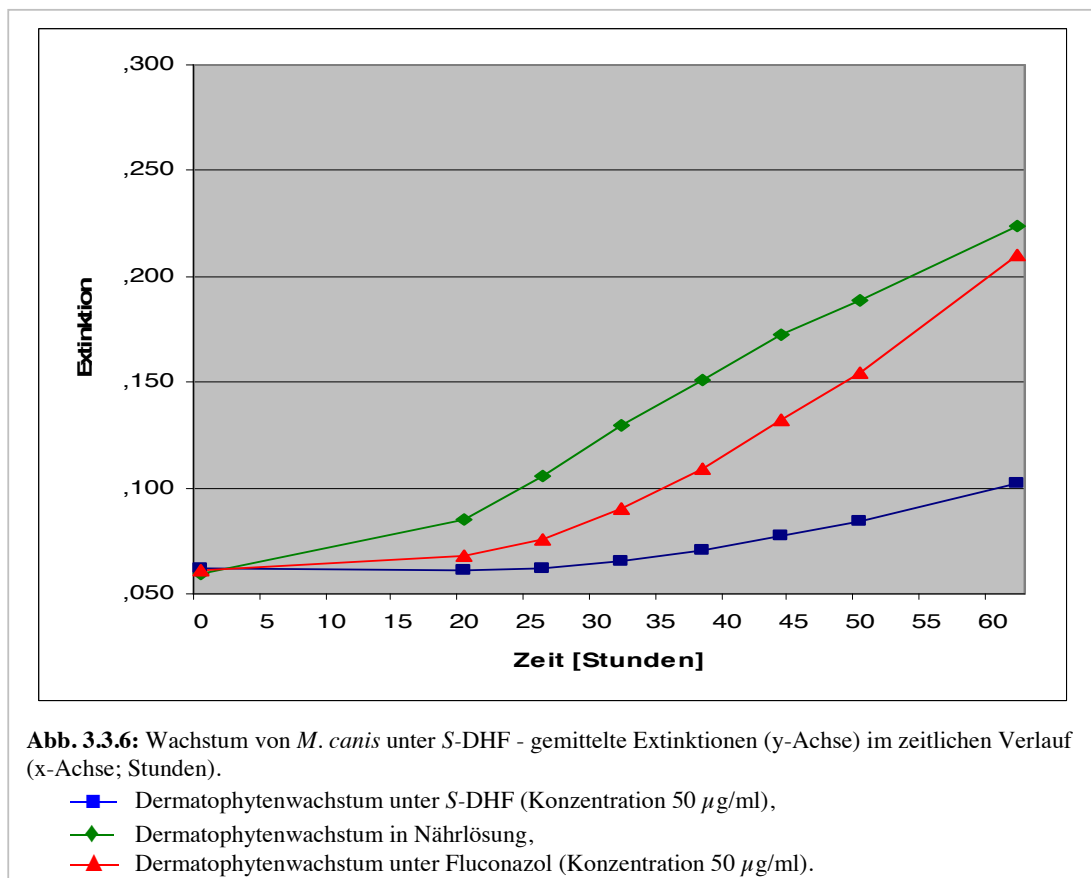
Die Versuchsergebnisse zeigen innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede bei den gemittelten Extinktionswerten bei *M. canis* in Nährlösung, unter Einfluss von S-DHF in einer Konzentration von 50 µg/ml und unter dem von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) ($p < 0,001$) (Tab. 3.3.11, Abb. 3.3.6). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *M. canis* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von S-DHF (Konzentration 50 µg/ml)). Beim Vergleich der Konfidenzintervalle bei dem Dermatophyten bei Einsatz von S-DHF (Konzentration 50 µg/ml) und von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) ist bis 26 Stunden kein signifikanter Unterschied erkennbar. Signifikant unterschiedliche Extinktionen zeigen

sich erstmalig nach 32 Stunden (Untergrenze unter Fluconazol 0,084, Obergrenze unter S-DHF 0,076). Bei den gemittelten Extinktionswerten bei *M. canis* in Nährlösung und unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) sind bei den Konfidenzintervallen die Unterschiede bis 50 Stunden nachweisbar. Nach 50 Stunden sind die Unterschiede der Extinktionswerte nicht mehr

Tab. 3.3.11: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter S-DHFeinfluss (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
S-DHF (50 µg/ml)	Nährlösung	-0,066383	<0,001
	Fluconazol	-0,039614	<0,001
Nährlösung	S-DHF	0,066383	<0,001
	Fluconazol	0,026769	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	S-DHF	0,039614	<0,001
	Nährlösung	-0,026769	<0,001

signifikant (Untergrenze in Nährlösung 0,212, Obergrenze unter Fluconazol 0,223) (Tab. 3.3.12).



Sowohl Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) als auch S-DHF in einer Konzentration von 50 $\mu\text{g/ml}$ bewirken eine signifikante Hemmung des Wachstums von *M. canis*. S-DHF (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) hat eine signifikant höhere Hemmwirkung als Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) (Abb. 3.3.6).

Tab. 3.3.12: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter S-DHF-Einfluss (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	S-DHF (50 $\mu\text{g/ml}$)		Nährlösung		Fluconazol (50 $\mu\text{g/ml}$)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,060	0,064	0,058	0,061	0,060	0,062
20	0,054	0,069	0,081	0,089	0,064	0,072
26	0,053	0,071	0,100	0,111	0,071	0,081
32	0,055	0,076	0,124	0,136	0,084	0,097
38	0,057	0,084	0,143	0,159	0,101	0,117
44	0,061	0,093	0,163	0,182	0,123	0,142
50	0,066	0,102	0,178	0,199	0,144	0,166
62	0,081	0,123	0,212	0,236	0,198	0,223

3.3.3. Einfluss des F-ols auf das Wachstum von *M. canis* im Vergleich zu Fluconazol

Konzentration des F-ols: 12,5 $\mu\text{g/ml}$

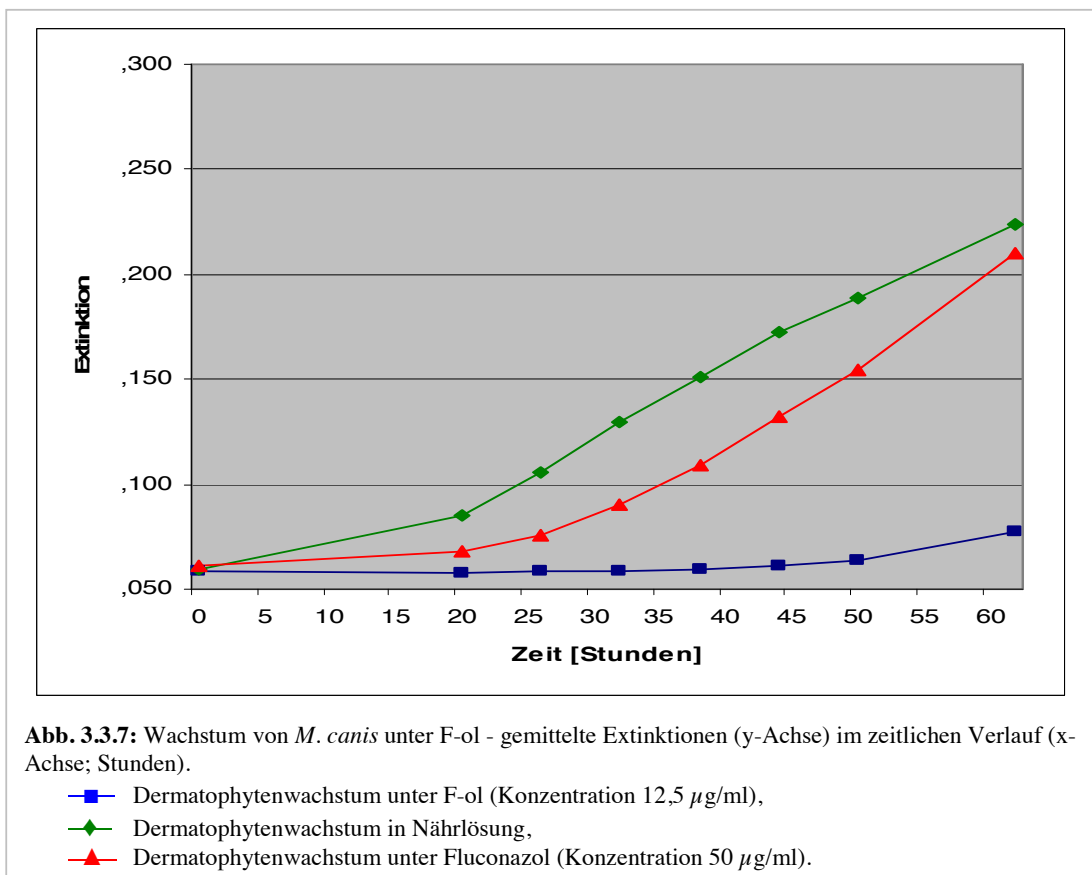
Bei den Versuchsergebnissen wird deutlich, dass innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede bei den gemittelten Extinktionswerten bei *M. canis* in Nährlösung, unter dem F-ol in einer Konzentration von 12,5 $\mu\text{g/ml}$ und unter Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) bestehen ($p < 0,001$) (Tab. 3.3.13, Abb. 3.3.7). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum

Tab. 3.3.13: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter F-ol (Konzentration 12,5 $\mu\text{g/ml}$), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
F-ol (12,5 $\mu\text{g/ml}$)	Nährlösung	-0,077605	<0,001
	Fluconazol	-0,050837	<0,001
Nährlösung	F-ol	0,077605	<0,001
	Fluconazol	0,026769	<0,001
Fluconazol (50 $\mu\text{g/ml}$)	F-ol	0,050837	<0,001
	Nährlösung	-0,026769	<0,001

von *M. canis* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) oder unter Einfluss des F-ols (Konzentration 12,5 $\mu\text{g/ml}$). Der Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle

der Extinktionswerte bis zu einem Zeitpunkt von 26 Stunden unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) mit denen unter dem Einfluss des F-ols (Konzentration 12,5 $\mu\text{g/ml}$) ergibt keine signifikanten Unterschiede. Ab 32 Stunden zeigen sich signifikante Unterschiede (Untergrenze unter Fluconazol 0,071, Obergrenze unter S-DHF 0,068). Gleichzeitig sind bei *M. canis* beim Vergleich der Konfidenzintervalle der Extinktionswerte bis 50 Stunden in Nährlösung und unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) die Unterschiede signifikant. Bei 62 Stunden können signifikante Unterschiede nicht dargestellt werden (Untergrenze in Nährlösung 0,212, Obergrenze unter Fluconazol 0,222) (Tab. 3.3.14).



M. canis wird durch Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) und durch das F-ol in einer Konzentration von 12,5 $\mu\text{g/ml}$ signifikant gehemmt. Das F-ol (Konzentration 12,5 $\mu\text{g/ml}$) weist eine höhere Hemmwirkung auf das Wachstum des Dermatophyten auf als Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) (Abb. 3.3.7).

Tab. 3.3.14: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter F-ol (Konzentration 12,5 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	F-ol (12,5 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,057	0,061	0,058	0,061	0,059	0,062
20	0,051	0,066	0,081	0,089	0,064	0,072
26	0,049	0,068	0,100	0,111	0,071	0,081
32	0,047	0,070	0,124	0,136	0,084	0,097
38	0,046	0,072	0,143	0,158	0,101	0,116
44	0,045	0,077	0,163	0,181	0,124	0,141
50	0,046	0,081	0,179	0,199	0,145	0,165
62	0,057	0,099	0,212	0,236	0,198	0,222

Konzentration des F-ols: 25 µg/ml

Die Ergebnisse der Versuchsreihe zeigen innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede bei den gemittelten

Extinktionswerten bei *M. canis* in Nährlösung, unter Einfluss des F-ols in einer Konzentration von 25 µg/ml und unter dem von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) ($p < 0,001$) (Tab. 3.3.15, Abb. 3.3.8). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum

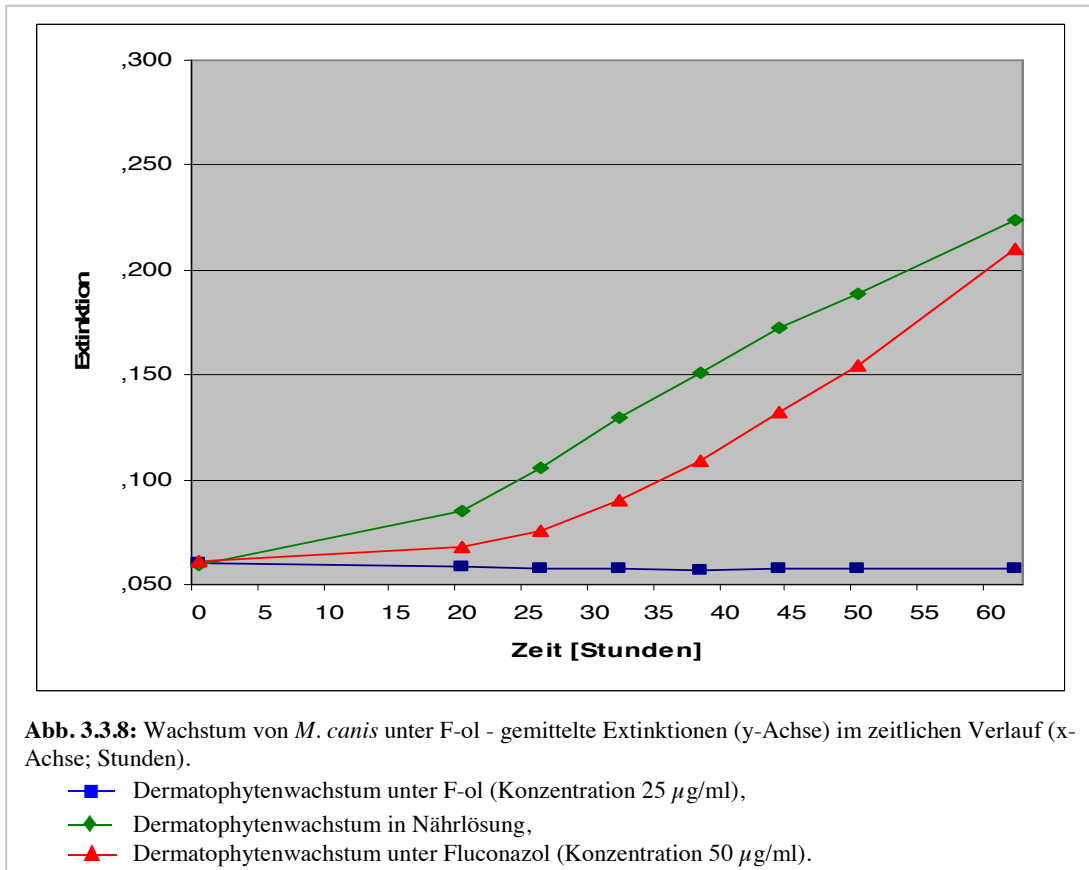
Tab. 3.3.15: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter F-ol (Konzentration 25 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
F-ol (25 µg/ml)	Nährlösung	-0,081444	<0,001
	Fluconazol	-0,054675	<0,001
Nährlösung	F-ol	0,081444	<0,001
	Fluconazol	0,026769	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	F-ol	0,054675	<0,001
	Nährlösung	-0,026769	<0,001

von *M. canis* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss des F-ols (Konzentration 25 µg/ml)). Vergleiche der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionswerte bei dem Dermatophyten unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und unter dem des F-ols (Konzentration 25 µg/ml) weisen erstmalig nach 26 Stunden signifikante Unterschiede auf (Untergrenze unter Fluconazol 0,071, Obergrenze unter dem F-ol 0,067). Bei den Extinktionswerten bei *M. canis* unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) zeigen die Vergleiche der Konfidenzintervalle mit denen des Dermatophyten in Nährlösung bis 50 Stunden signifikante Unterschiede. Bei

62 Stunden kann die Signifikanz nicht dargestellt werden (Untergrenze in Nährlösung 0,212, Obergrenze unter Fluconazol 0,222) (Tab. 3.3.16).

Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) und das F-ol in einer Konzentration von 25 $\mu\text{g/ml}$ führen zu einer statistisch signifikanten Hemmung von *M. canis*. Das F-ol (Konzentration 25 $\mu\text{g/ml}$) zeigt in dieser Konzentration eine signifikant höhere Hemmwirkung als Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) (Abb. 3.3.8).



Tab. 3.3.16: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter F-ol (Konzentration 25 $\mu\text{g/ml}$), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	F-ol (25 $\mu\text{g/ml}$)		Nährlösung		Fluconazol (50 $\mu\text{g/ml}$)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,058	0,063	0,058	0,061	0,060	0,062
20	0,051	0,066	0,081	0,089	0,064	0,072
26	0,048	0,067	0,100	0,111	0,071	0,081
32	0,046	0,069	0,124	0,136	0,084	0,097
38	0,044	0,071	0,143	0,158	0,101	0,116
44	0,042	0,074	0,163	0,181	0,124	0,141
50	0,040	0,075	0,179	0,199	0,145	0,165
62	0,037	0,078	0,212	0,236	0,198	0,222

Konzentration des F-ols: 50 µg/ml

Bei den Versuchsergebnissen zeigen sich innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede in den gemittelten

Extinktionswerten bei *M. canis* in Nährlösung, unter Einfluss des F-ols in einer Konzentration von 50 µg/ml und unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) ($p < 0,001$) (Tab. 3.3.17, Abb. 3.3.9). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *M. canis* in

Tab. 3.3.17: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter F-ol (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
F-ol (50 µg/ml)	Nährlösung	-0,078532	<0,001
	Fluconazol	-0,051764	<0,001
Nährlösung	F-ol	0,078532	<0,001
	Fluconazol	0,026769	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	F-ol	0,051764	<0,001
	Nährlösung	-0,026769	<0,001

Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss des F-ols (Konzentration 50 µg/ml)). Bei dem Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionswerte des Dermatophyten unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) und unter dem Einfluss des F-ols (Konzentration 50 µg/ml) können erst nach 32 Stunden signifikante Unterschiede aufgezeigt werden (Untergrenze unter Fluconazol 0,084, Obergrenze unter dem F-ol 0,072).

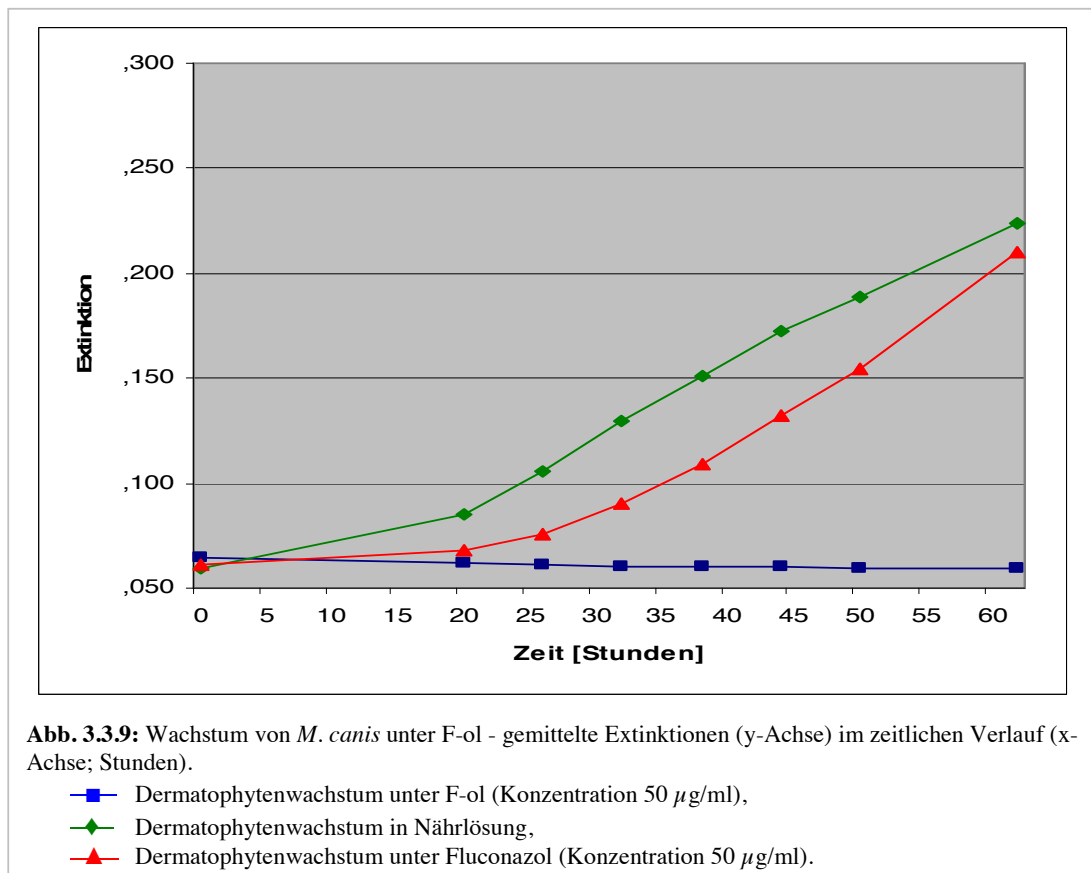
Tab. 3.3.18: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter F-ol (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	F-ol (50 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,062	0,067	0,058	0,061	0,060	0,062
20	0,054	0,069	0,081	0,089	0,064	0,072
26	0,052	0,071	0,100	0,111	0,071	0,081
32	0,049	0,072	0,124	0,136	0,084	0,097
38	0,047	0,074	0,143	0,158	0,101	0,116
44	0,045	0,076	0,163	0,181	0,124	0,141
50	0,042	0,077	0,179	0,199	0,145	0,165
62	0,039	0,080	0,212	0,236	0,198	0,222

Die Extinktionswerte bei *M. canis* unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung zeigen beim Vergleich der Konfidenzintervalle bis 50 Stunden

signifikante Unterschiede. Bei 62 Stunden kann keine Signifikanz festgestellt werden (Untergrenze in Nährlösung 0,212, Obergrenze unter Fluconazol 0,222) (Tab. 3.3.18).

Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) und das F-ol in einer Konzentration von 50 $\mu\text{g/ml}$ hemmen das Wachstum von *M. canis* auf signifikantem Niveau. Das F-ol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) weist eine signifikant höhere Hemmwirkung auf als Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) (Abb. 3.3.9).



3.3.4. Vergleich der Wirkung von *R*-DHF, *S*-DHF und F-ol auf das Wachstum von *M. canis*

Beim Vergleich der gemittelten Extinktionswerte bei *M. canis* nach 50 Stunden unter Einfluss von *R*-DHF, *S*-DHF und unter dem des F-ols bei einer Konzentration von 50 $\mu\text{g/ml}$ ergeben sich jeweils signifikante Unterschiede ($p < 0,001$ bzw. 0,021) (Tab. 3.3.19). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *M. canis* unter Einfluss von *R*-DHF, *S*-DHF oder des F-ols (jeweilige Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$)).

Bei diesen Ergebnissen zeigt sich eine signifikant höhere hemmende Wirkung durch das F-ol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) auf den Dermatophyten (gemittelter Extinktionswert: 0,0598) als bei R-DHF (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) (gemittelter Extinktionswert: 0,1561) bzw. S-DHF (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) (gemittelter Extinktionswert: 0,0841). Gleichzeitig ist die Hemmwirkung von S-DHF (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$)

Tab. 3.3.19: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter Einfluss von R-DHF, S-DHF und F-ol bei einer Konzentration von 50 $\mu\text{g/ml}$ 50 Stunden nach Versuchsbeginn (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
F-ol (50 $\mu\text{g/ml}$)	R-DHF	-0,096292	<0,001
	S-DHF	-0,024282	0,021
R-DHF (50 $\mu\text{g/ml}$)	F-ol	0,096292	<0,001
	S-DHF	0,072010	<0,001
S-DHF (50 $\mu\text{g/ml}$)	F-ol	0,024282	0,021
	R-DHF	-0,072010	<0,001

signifikant größer als von R-DHF (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) (Abb. 3.3.10).

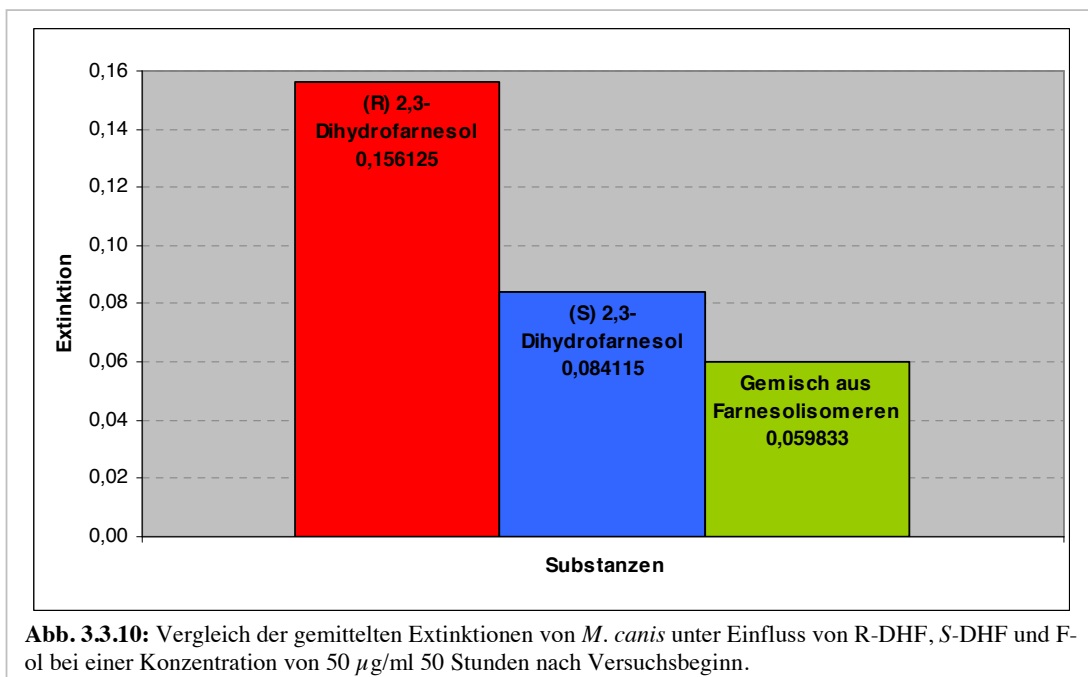


Abb. 3.3.10: Vergleich der gemittelten Extinktionen von *M. canis* unter Einfluss von R-DHF, S-DHF und F-ol bei einer Konzentration von 50 $\mu\text{g/ml}$ 50 Stunden nach Versuchsbeginn.

3.4. *Epidermophyton floccosum*

3.4.1. Einfluss von *R*-DHF auf das Wachstum von *E. floccosum* im Vergleich zu Fluconazol

Konzentration des *R*-DHF: 12,5 µg/ml

Bei den Versuchsergebnissen zeigen sich zwischen den Extinktionen bei *E. floccosum* in Nährlösung und unter Einfluss von *R*-DHF in einer Konzentration von 12,5 µg/ml bzw. unter dem von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) in der Varianzanalyse innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Zwischen den Extinktionswerten bei *E. floccosum* unter *R*-DHF in (Konzentration 12,5 µg/ml) und unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) sind

Tab. 3.4.1: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *E. floccosum* unter *R*-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
<i>R</i> -DHF (12,5 µg/ml)	Nährlösung	-0,018859	<0,001
	Fluconazol	0,001346	0,484
Nährlösung	<i>R</i> -DHF	0,018859	<0,001
	Fluconazol	0,020205	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	<i>R</i> -DHF	-0,001346	0,484
	Nährlösung	-0,020205	<0,001

innerhalb von 62 Stunden keine signifikanten Unterschiede vorhanden ($p = 0,484$) (Tab. 3.4.1, Abb. 3.4.1). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *E. floccosum* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml)). Der Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der Substanzen weicht dabei bezüglich der Signifikanz der Unterschiede nicht von den Ergebnissen der Varianzanalyse ab.

Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und *R*-DHF in einer Konzentration von 12,5 µg/ml hemmen das Wachstum von *E. floccosum* auf statistisch signifikantem Niveau. Die Hemmwirkung der beiden Substanzen unterscheidet sich dabei nicht signifikant voneinander (Abb. 3.4.1).

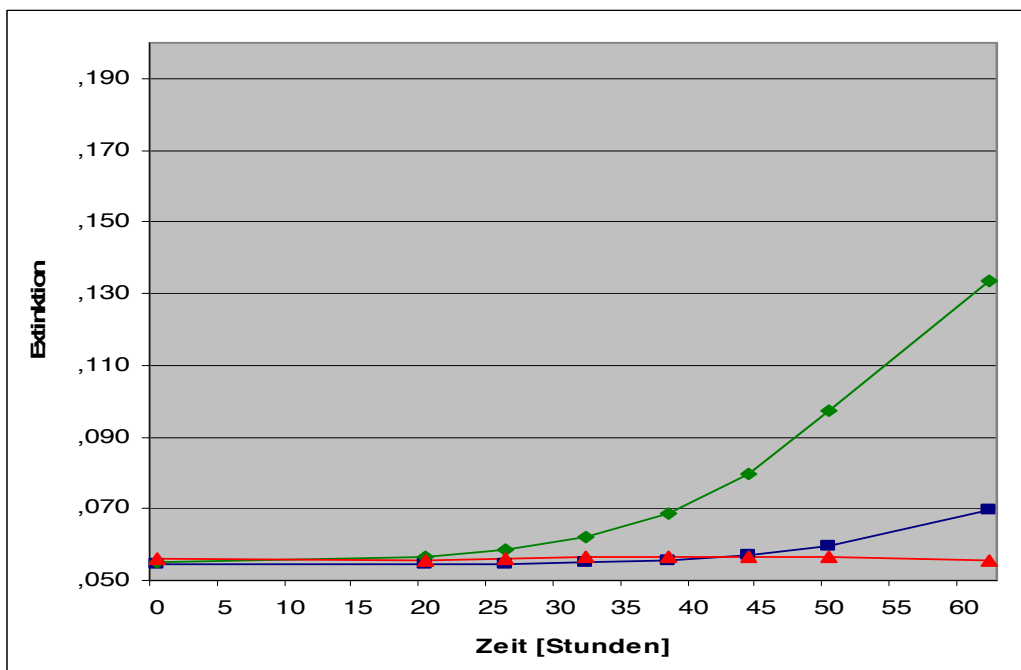


Abb. 3.4.1: Wachstum von *E. floccosum* unter *R*-DHF - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter *R*-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml).

Konzentration des *R*-DHF: 25 µg/ml

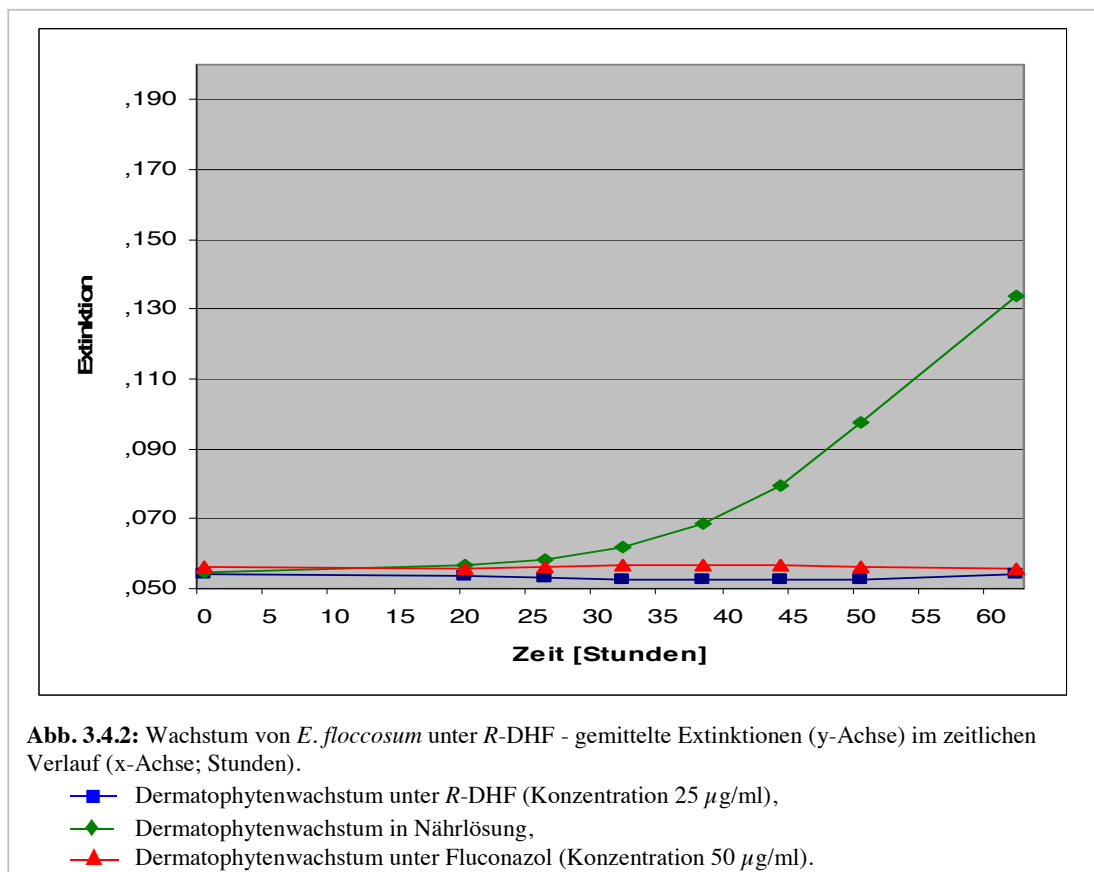
Bei Auswertung der Versuchsergebnisse sind durch die Varianzanalyse innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede zwischen den gemittelten Extinktionswerten bei *E. floccosum* in Nährlösung, unter *R*-DHF in einer Konzentration von 25 µg/ml und unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) nachweisbar ($p < 0,001$) (Tab. 3.4.2). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *E. floccosum*

Tab. 3.4.2: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *E. floccosum* unter *R*-DHF (Konzentration 25 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
<i>R</i> -DHF (25 µg/ml)	Nährlösung	-0,023364	<0,001
	Fluconazol	-0,003159	<0,001
Nährlösung	<i>R</i> -DHF	0,023364	<0,001
	Fluconazol	0,020205	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	<i>R</i> -DHF	0,003159	<0,001
	Nährlösung	-0,020205	<0,001

in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) oder unter Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 25 $\mu\text{g/ml}$). Zwischen den Extinktionen bei dem Dermatophyten unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) und unter dem des Farnesols (Konzentration 25 $\mu\text{g/ml}$) können die Unterschiede durch Vergleiche der Konfidenzintervalle nicht aufgezeigt werden. Bei jedem Messpunkt bestehen Überlappungen der Konfidenzintervalle (Tab. 3.4.3). Bei beiden Substanzen erfolgt innerhalb von 62 Stunden kein Anstieg in den Extinktionswerten des Dermatophyten (Abb. 3.4.2).

Sowohl Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) als auch (*R*) 2,3-Dihydrofarnesol in einer Konzentration von 25 $\mu\text{g/ml}$ haben eine signifikante Hemmwirkung auf das Wachstum von *E. floccosum* (Abb. 3.4.2).



Tab. 3.4.3: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *E. floccosum* unter *R*-DHF-Einfluss (Konzentration 25 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	<i>R</i> -DHF (25 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,053	0,055	0,054	0,055	0,056	0,057
20	0,052	0,055	0,056	0,057	0,055	0,056
26	0,051	0,054	0,057	0,059	0,055	0,057
32	0,051	0,054	0,061	0,063	0,055	0,058
38	0,050	0,055	0,067	0,070	0,055	0,058
44	0,048	0,057	0,077	0,082	0,054	0,059
50	0,046	0,059	0,094	0,101	0,053	0,060
62	0,045	0,063	0,128	0,139	0,050	0,061

Konzentration des *R*-DHF: 50 µg/ml

Bei der Versuchreihe zeigen sich bei Anwendung der Varianzanalyse innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede zwischen den gemittelten Extinktionswerten bei *E. floccosum* in Nährlösung, unter *R*-DHF- (Konzentration 50 µg/ml) und unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) ($p < 0,001$ bzw. 0,002) (Tab. 3.4.4). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *E. floccosum*

Tab. 3.4.4: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *E. floccosum* unter *R*-DHF (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
<i>R</i> -DHF (50 µg/ml)	Nährlösung	-0,022503	<0,001
	Fluconazol	-0,002298	0,002
Nährlösung	<i>R</i> -DHF	0,022503	<0,001
	Fluconazol	0,020205	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	<i>R</i> -DHF	0,002298	0,002
	Nährlösung	-0,020205	<0,001

in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 50 µg/ml). Vergleiche der 95%-Konfidenzintervalle ergeben keine signifikanten Unterschiede bei den Extinktionswerten des Dermatophyten unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und unter *R*-DHF (Konzentration 50 µg/ml). Zu jedem Zeitpunkt überlappen sich die Konfidenzintervalle (Tab. 3.4.5). Bei beiden Substanzen sind innerhalb von 62 Stunden keine Anstiege der Extinktionswerte zu erkennen (Abb. 3.4.3).

Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) und *R*-DHF in einer Konzentration von 50 $\mu\text{g/ml}$ wirken sich durch Wachstumshemmung auf *E. floccosum* aus (Abb. 3.4.3), die Hemmwirkung ist signifikant.

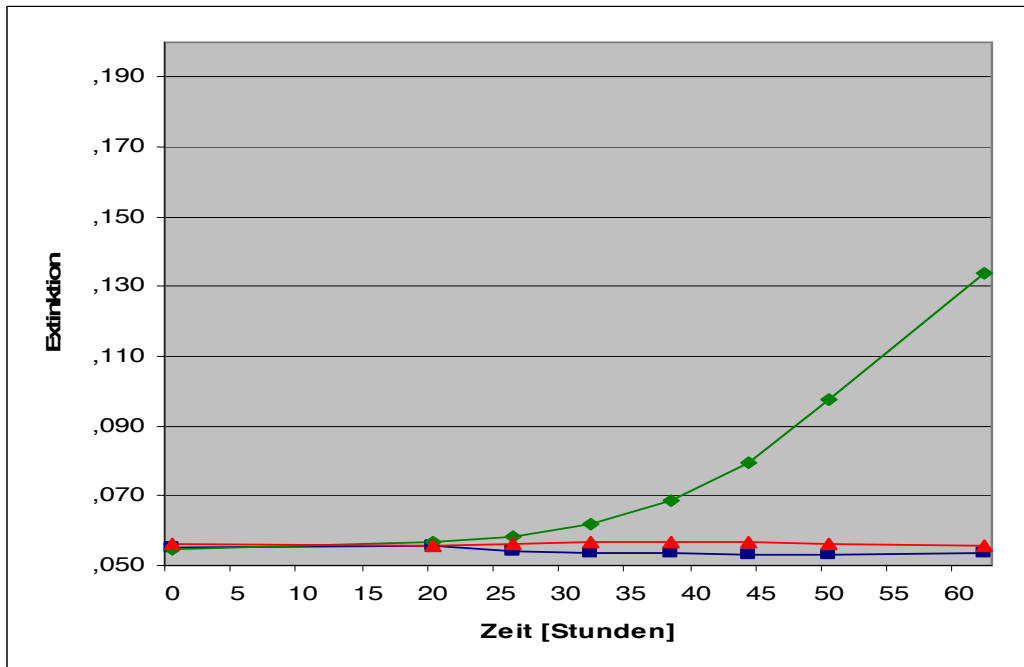


Abb. 3.4.3: Wachstum von *E. floccosum* unter *R*-DHF - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter *R*-DHF (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$).

Tab. 3.4.5: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *E. floccosum* unter *R*-DHF-Einfluss (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	<i>R</i> -DHF (50 $\mu\text{g/ml}$)		Nährlösung		Fluconazol (50 $\mu\text{g/ml}$)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,054	0,056	0,054	0,055	0,056	0,057
20	0,054	0,057	0,056	0,058	0,055	0,056
26	0,053	0,055	0,057	0,059	0,055	0,057
32	0,052	0,055	0,061	0,063	0,055	0,058
38	0,051	0,056	0,067	0,070	0,055	0,058
44	0,049	0,057	0,077	0,082	0,054	0,059
50	0,046	0,059	0,094	0,101	0,053	0,060
62	0,045	0,063	0,128	0,139	0,050	0,061

3.4.2. Einfluss von S-DHF auf das Wachstum von *E. floccosum* im Vergleich zu Fluconazol

Konzentration des S-DHF: 12,5 µg/ml

Die Varianzanalyse der Versuchsergebnisse zeigt, dass zwischen den gemittelten Extinktionswerten bei *E. floccosum* in Nährlösung und unter Einfluss von S-DHF in einer Konzentration von 12,5 µg/ml bzw. unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede bestehen ($p < 0,001$). Zwischen den gemittelten Extinktionswerten bei *E. floccosum* unter S-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml) und unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) zeigen sich innerhalb von 62

Tab. 3.4.6: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *E. floccosum* unter S-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
S-DHF (12,5 µg/ml)	Nährlösung	-0,021527	<0,001
	Fluconazol	-0,001322	0,120
Nährlösung	S-DHF	0,021527	<0,001
	Fluconazol	0,020205	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	S-DHF	0,001322	0,120
	Nährlösung	-0,020205	<0,001

Stunden keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,120$) (Tab. 3.4.6, Abb. 3.4.4). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *E. floccosum* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von S-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml)). Der Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der Substanzen weicht dabei bezüglich der Signifikanz der Unterschiede nicht von den Ergebnissen der Varianzanalyse ab.

Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und S-DHF in einer Konzentration von 12,5 µg/ml hemmen das Wachstum von *E. floccosum* auf statistisch signifikantem Niveau. Zwischen der Wirkung beider Substanzen bestehen dabei keine signifikanten Unterschiede (Abb. 3.4.4).

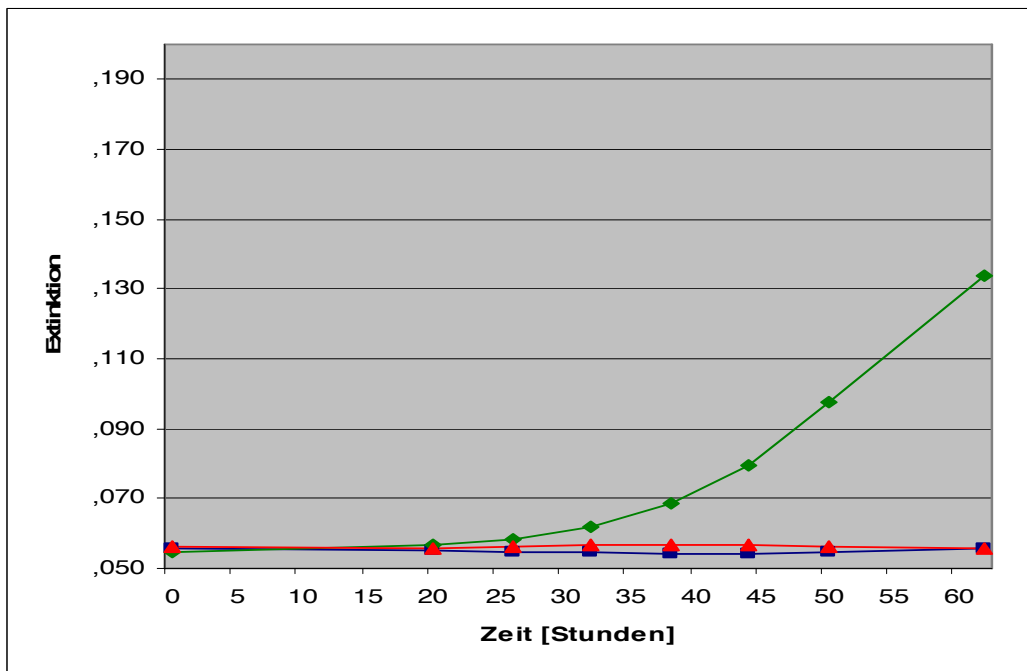


Abb. 3.4.4: Wachstum von *E. floccosum* unter *S*-DHF - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter *S*-DHF (Konzentration 12,5 µg/ml),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml).

Konzentration des *S*-DHF: 25 µg/ml

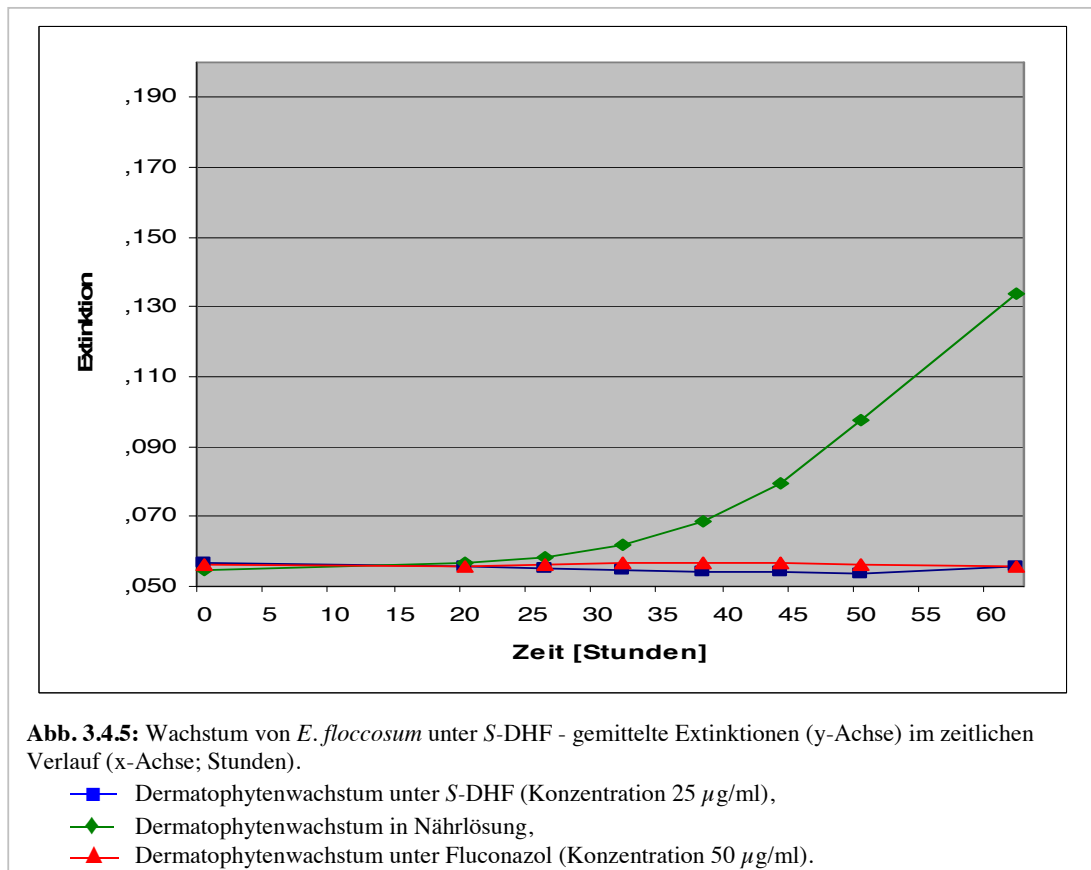
Zwischen den gemittelten Extinktionswerten dieser Versuchsreihe bei *E. floccosum* in Nährlösung und denen unter dem Einfluss von *S*-DHF in einer Konzentration von 25 µg/ml bzw. denen bei Zusatz von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) zeigen sich innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Eine Analyse der Extinktionswerte des Dermatophyten unter Fluconazol- (Konzentration 50 µg/ml) und unter *S*-DHF-Einfluss (Konzentration 25 µg/ml) ergibt innerhalb von 62 Stunden keine

Tab. 3.4.7: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *E. floccosum* unter *S*-DHF (Konzentration 25 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
(S) 2,3-Dihydrofarneso (25 µg/ml)	Nährlösung	-0,021393	<0,001
	Fluconazol	-0,001188	0,055
Nährlösung	<i>S</i> -DHF	0,021393	<0,001
	Fluconazol	0,020205	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	<i>S</i> -DHF	0,001188	0,055
	Nährlösung	-0,020205	<0,001

signifikanten Unterschiede ($p = 0,055$) (Tab. 3.4.7, Abb. 3.4.5). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je

nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *E. floccosum* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von S-DHF (Konzentration 25 µg/ml). Der Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der Substanzen weicht dabei bezüglich der Signifikanz der Unterschiede nicht von den Ergebnissen der Varianzanalyse ab.



Das Wachstum von *E. floccosum* wird durch Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und durch S-DHF in einer Konzentration von 25 µg/ml signifikant gehemmt. Es können keine signifikanten Unterschiede zwischen der Wirkung dieser beiden Substanzen aufgezeigt werden.

Konzentration des S-DHF: 50 µg/ml

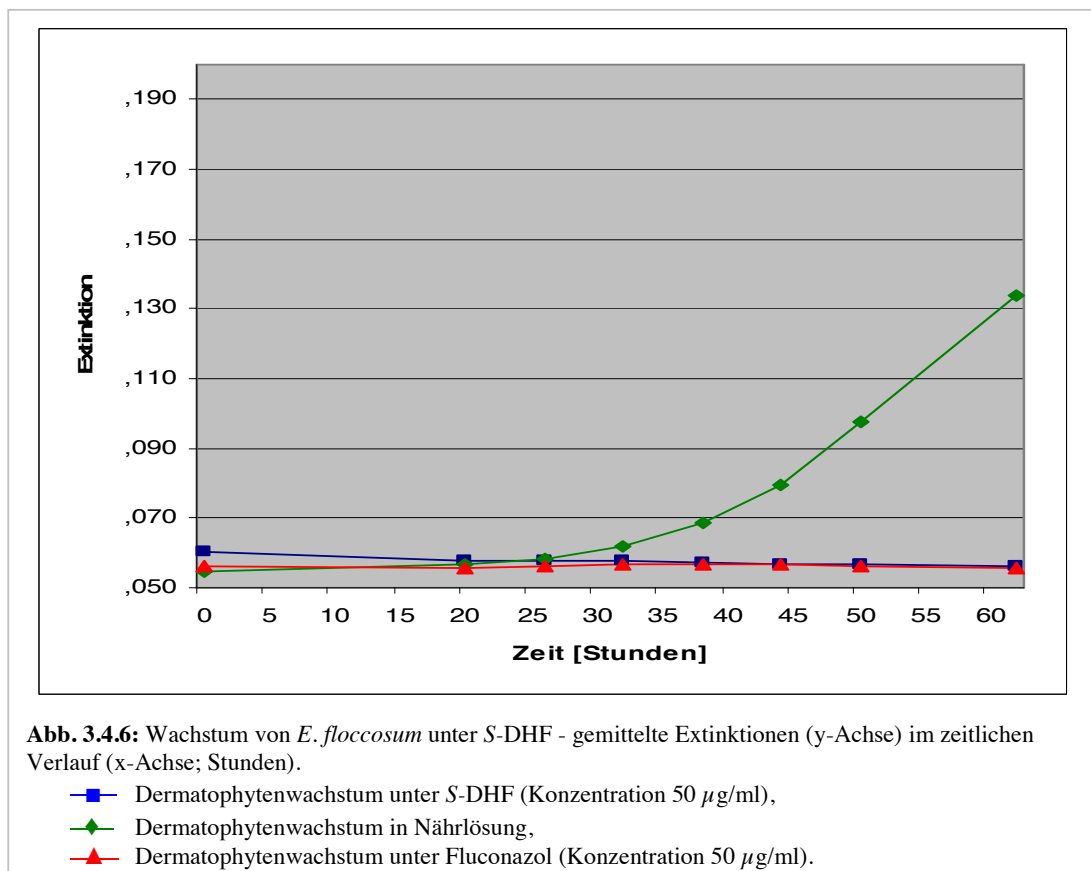
In dieser Versuchreihe ergeben sich innerhalb von 62 Stunden signifikante Extinktionsunterschiede bei *E. floccosum* in Nährlösung und nach Zusatz von S-DHF in einer Konzentration von 50 µg/ml bzw. denen unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) ($p < 0,001$) (Tab. 3.4.8). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *E. floccosum* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von S-DHF (Konzentration 50 µg/ml)). Bei

einem Vergleich zwischen den Extinktionswerten des Dermatophyten unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und denen unter dem von S-DHF (Konzentration 50 µg/ml) zeigen sich innerhalb von 62 Stunden keine signifikanten Unterschiede (p = 0,081) (Tab. 3.4.8, Abb. 3.4.6). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen

Tab. 3.4.8: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *E. floccosum* unter S-DHF (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei p ≤ 0,05).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
S-DHF (50 µg/ml)	Nährlösung	-0,018921	<0,001
	Fluconazol	0,001284	0,081
Nährlösung	S-DHF	0,018921	<0,001
	Fluconazol	0,020205	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	S-DHF	-0,001284	0,081
	Nährlösung	-0,020205	<0,001

für das Wachstum von *E. floccosum* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss von S-DHF (Konzentration 50 µg/ml)).



Der Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der Substanzen weicht dabei bezüglich der Signifikanz der Unterschiede nicht von den Ergebnissen der Varianzanalyse ab.

E. floccosum wird in seinem Wachstum durch Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und durch S-DHF in einer Konzentration von 50 µg/ml signifikant gehemmt. Ein Vergleich der Wirkung dieser beiden Substanzen zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.4.3. Einfluss des F-ols auf das Wachstum von *E. floccosum* im Vergleich zu Fluconazol

Konzentration des F-ols: 12,5 µg/ml

Die Varianzanalyse zeigt innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede zwischen den gemittelten Extinktionen bei *E.*

floccosum in Nährlösung, unter dem F-ol in einer Konzentration von 12,5 µg/ml und unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) ($p < 0,001$ bzw. 0,002) (Tab. 3.4.9). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *E. floccosum* in Nährlösung,

Tab. 3.4.9: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *E. floccosum* unter F-ol (Konzentration 12,5 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
F-ol (12,5 µg/ml)	Nährlösung	-0,022268	<0,001
	Fluconazol	-0,002063	0,002
Nährlösung	F-ol	0,022268	<0,001
	Fluconazol	0,020205	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	F-ol	0,002063	0,002
	Nährlösung	-0,020205	<0,001

unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss des F-ols (Konzentration 12,5 µg/ml)). Beim Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle lassen sich keine signifikanten Unterschiede in den Extinktionen unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und unter dem Isomergemisch (Konzentration 12,5 µg/ml) nachweisen. Zu jedem Zeitpunkt überlappen sich die Konfidenzintervalle (Tab. 3.4.10). Bei beiden Substanzen steigen innerhalb von 62 Stunden die Extinktionswerte nicht an (Abb. 3.4.7).

Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und das F-ol in einer Konzentration von 12,5 µg/ml bewirken eine statistisch signifikant nachweisbare Wachstumshemmung von *E. floccosum*.

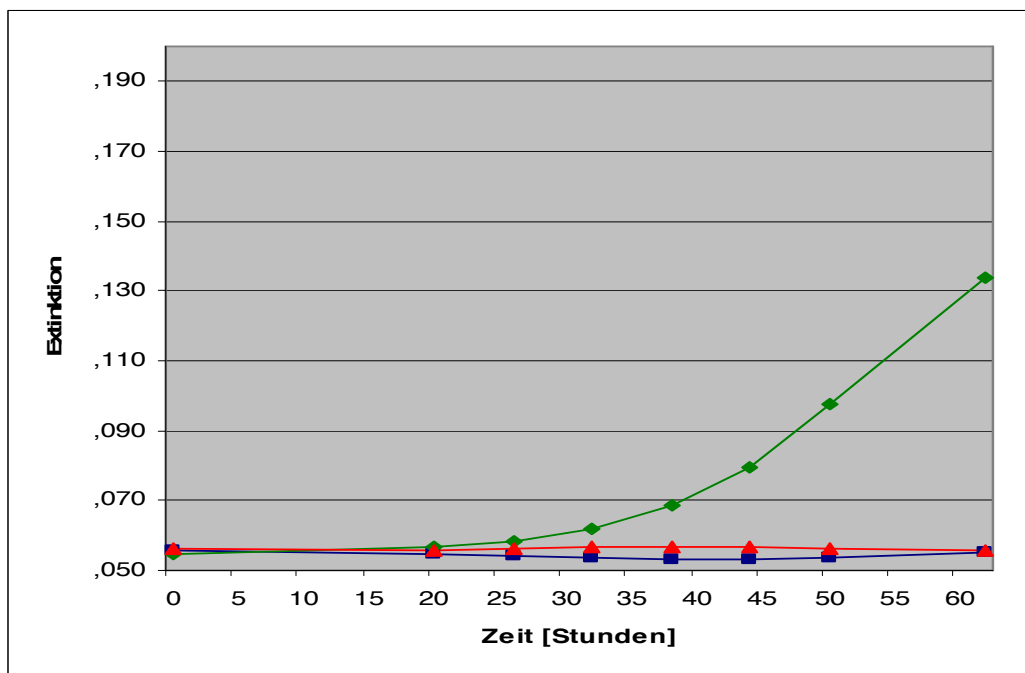


Abb. 3.4.7: Wachstum von *E. floccosum* unter F-ol - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter F-ol (Konzentration 12,5 µg/ml),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml).

Tab. 3.4.10: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *E. floccosum* unter F-ol (Konzentration 12,5 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	F-ol (12,5 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,055	0,056	0,054	0,055	0,056	0,057
20	0,053	0,056	0,056	0,057	0,055	0,056
26	0,053	0,055	0,058	0,059	0,055	0,057
32	0,052	0,056	0,061	0,063	0,055	0,058
38	0,050	0,056	0,067	0,070	0,055	0,058
44	0,049	0,058	0,077	0,082	0,054	0,059
50	0,047	0,060	0,094	0,101	0,053	0,060
62	0,046	0,064	0,128	0,139	0,050	0,061

Konzentration des F-ols: 25 µg/ml

Die gemittelten Extinktionswerte der Versuchsreihe unterscheiden sich innerhalb von 62 Stunden signifikant bei *E. floccosum* in Nährlösung von denen unter Einwirkung des F-ols in einer Konzentration von 25 µg/ml bzw. denen unter Fluconazoleinwirkung (Konzentration 50 µg/ml) ($p < 0,001$). Die Extinktionswerte des Dermatophyten unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) weichen innerhalb von 62 Stunden nicht signifikant von denen

unter dem F-ol (Konzentration 25 $\mu\text{g/ml}$) ab. ($p = 0,393$) (Tab. 3.4.11, Abb. 3.4.8). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *E. floccosum* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) oder unter Einfluss des F-ols (Konzentration 25 $\mu\text{g/ml}$)). Der Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der Substanzen weicht dabei bezüglich

Tab. 3.4.11: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *E. floccosum* unter F-ol (Konzentration 25 $\mu\text{g/ml}$), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
F-ol (25 $\mu\text{g/ml}$)	Nährlösung	-0,019316	<0,001
	Fluconazol	0,000889	0,393
Nährlösung	F-ol	0,019316	<0,001
	Fluconazol	0,020205	<0,001
Fluconazol (50 $\mu\text{g/ml}$)	F-ol	-0,000889	0,393
	Nährlösung	-0,020205	<0,001

der Signifikanz der Unterschiede nicht von den Ergebnissen der Varianzanalyse ab.

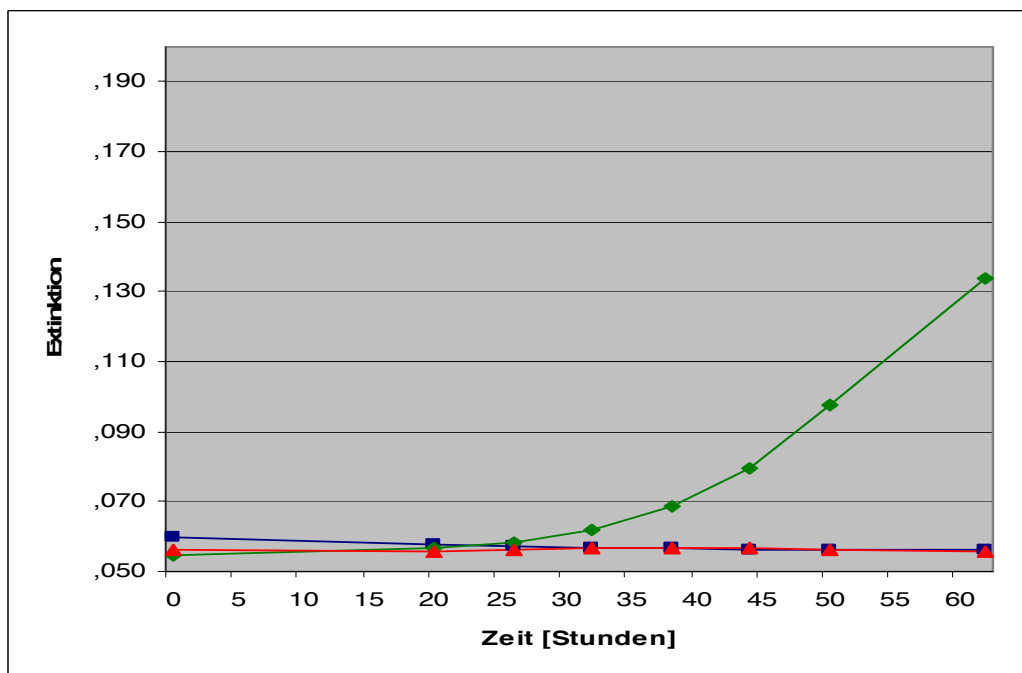


Abb. 3.4.8: Wachstum von *E. floccosum* unter F-ol - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter F-ol (Konzentration 25 $\mu\text{g/ml}$),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 $\mu\text{g/ml}$).

Das Wachstum von *E. floccosum* wird durch Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und durch das F-ol in einer Konzentration von 25 µg/ml signifikant gehemmt. Ein Vergleich der Wirkung dieser beiden Substanzen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Konzentration des F-ols: 50 µg/ml

Der Vergleich der gemittelten Extinktionswerte bei *E. floccosum* in Nährlösung, unter dem Einfluss des F-ols in einer Konzentration von 50 µg/ml und unter Fluconazoleinfluss

(Konzentration 50 µg/ml) erbringt innerhalb von 62 Stunden signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) (Tab. 3.4.12). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *E. floccosum* in Nährlösung, unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) oder unter Einfluss des

Tab. 3.4.12: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *E. floccosum* unter F-ol (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
F-ol (50 µg/ml)	Nährlösung	-0,013032	<0,001
	Fluconazol	0,007173	<0,001
Nährlösung	F-ol	0,013032	<0,001
	Fluconazol	0,020205	<0,001
Fluconazol (50 µg/ml)	F-ol	-0,007173	<0,001
	Nährlösung	-0,020205	<0,001

F-ols (Konzentration 50 µg/ml)). Vergleiche der 95%-Konfidenzintervalle zeigen bis 38 Stunden signifikante Abweichungen in den Extinktionen unter Fluconazoleinfluss (Konzentration 50 µg/ml) und unter dem Einfluss des Isomergemisches (Konzentration 50 µg/ml). Ab 44 Stunden bis zum Ende der Versuchreihe nach 62 Stunden treten keine signifikanten Unterschiede bei den Extinktionen unter Einfluss dieser beiden Substanzen auf (Tab. 3.4.13). Sowohl unter Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) als auch unter dem des F-ols (Konzentration 50 µg/ml) ist innerhalb von 62 Stunden kein Anstieg der Extinktionswerte zu erkennen (Abb. 3.4.9).

Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und das F-ol in einer Konzentration von 50 µg/ml haben eine statistisch signifikante Wachstumshemmung auf *E. floccosum*.

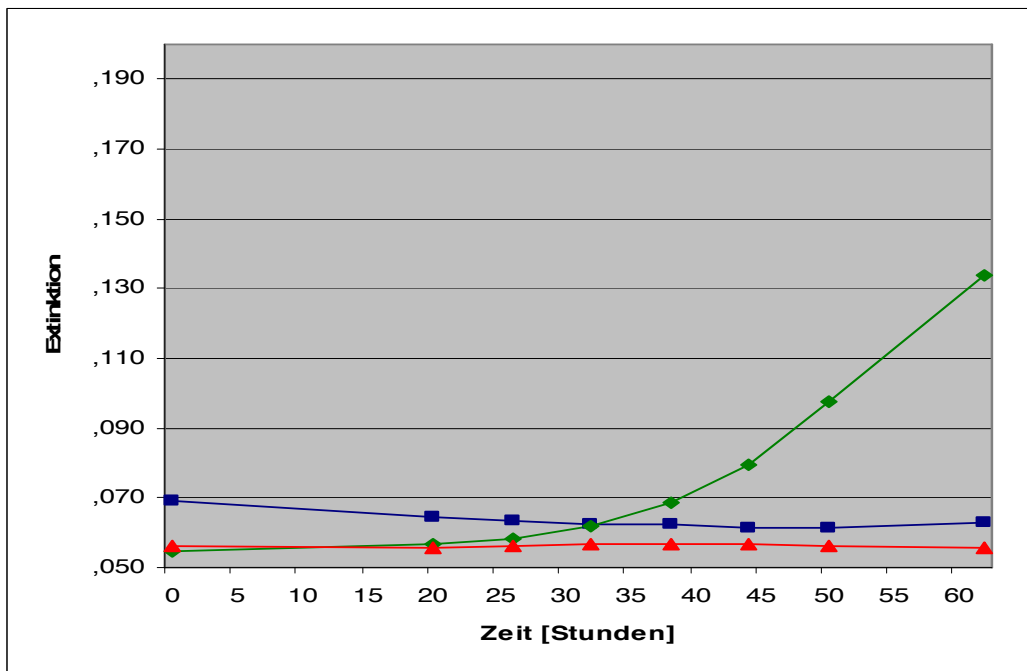


Abb. 3.4.9: Wachstum von *E. floccosum* unter F-ol - gemittelte Extinktionen (y-Achse) im zeitlichen Verlauf (x-Achse; Stunden).

- Dermatophytenwachstum unter F-ol (Konzentration 50 µg/ml),
- ◆ Dermatophytenwachstum in Nährlösung,
- ▲ Dermatophytenwachstum unter Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml).

Tab. 3.4.13: Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle der gemittelten Extinktionen von *E. floccosum* unter F-ol (Konzentration 50 µg/ml), dem Einfluss von Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) und in Nährlösung im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Zeit [Stunden]	F-ol (50 µg/ml)		Nährlösung		Fluconazol (50 µg/ml)	
	95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall		95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
0	0,068	0,070	0,054	0,055	0,056	0,057
20	0,063	0,066	0,056	0,057	0,055	0,056
26	0,062	0,065	0,058	0,059	0,055	0,057
32	0,060	0,064	0,061	0,063	0,055	0,058
38	0,059	0,065	0,067	0,070	0,055	0,058
44	0,057	0,066	0,077	0,082	0,054	0,059
50	0,055	0,068	0,094	0,101	0,053	0,060
62	0,054	0,072	0,128	0,139	0,050	0,061

3.4.4. Vergleich der Wirkung von *R*-DHF, *S*-DHF und F-ol auf das Wachstum von *E. floccosum*

Die Extinktionswerte nach 50 Stunden von *E. floccosum* unter Einfluss von *R*-DHF, *S*-DHF und unter dem des Gemischs aus Farnesolisomeren bei einer Konzentration von 50 µg/ml zeigen signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) (Tab. 3.4.14). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der

erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *E. floccosum* unter Einfluss von *R*-DHF, *S*-DHF oder des F-ols (jeweilige Konzentration 50 µg/ml)).

Der Extinktionswert des Dermatophyten unter dem Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 50 µg/ml) ist unter diesen Bedingungen am geringsten (gemittelter Extinktionswert:

0,0529), gefolgt von dem unter *S*-DHF (Konzentration 50 µg/ml) (gemittelter Extinktionswert: 0,0565). Unter dem Einfluss des Gemischs aus Farnesolisomeren (Konzentration 50 µg/ml) hat sich bei *E. floccosum* nach 50 Stunden der höchste Extinktionswert ergeben (gemittelter Extinktionswert: 0,0614) (Abb. 3.4.10).

Tab. 3.4.14: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *E. floccosum* unter Einfluss von *R*-DHF, *S*-DHF und F-ol bei einer Konzentration von 50 µg/ml 50 Stunden nach Versuchsbeginn (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Substanz (I)	Substanz (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
F-ol (50 µg/ml)	<i>R</i> -DHF	0,008462	<0,001
	<i>S</i> -DHF	0,004885	<0,001
<i>R</i> -DHF (50 µg/ml)	F-ol	-0,008462	<0,001
	<i>S</i> -DHF	-0,003577	<0,001
<i>S</i> -DHF (50 µg/ml)	F-ol	-0,004885	<0,001
	<i>R</i> -DHF	0,003577	<0,001

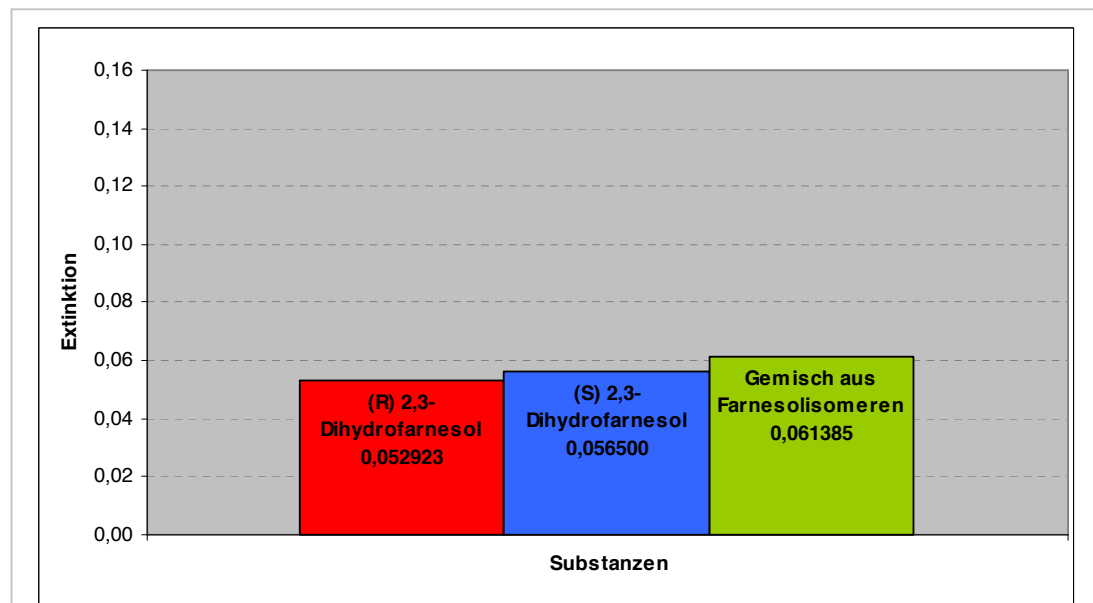


Abb. 3.4.10: Vergleich der gemittelten Extinktionen von *E. floccosum* unter Einfluss von *R*-DHF, *S*-DHF und F-ol bei einer Konzentration von 50 µg/ml 50 Stunden nach Versuchsbeginn.

3.5. Vergleich der Wirkung von R-DHF, S-DHF und F-ol auf *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum*

3.5.1. Vergleich der Wirkung von R-DHF auf das Wachstum von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum*

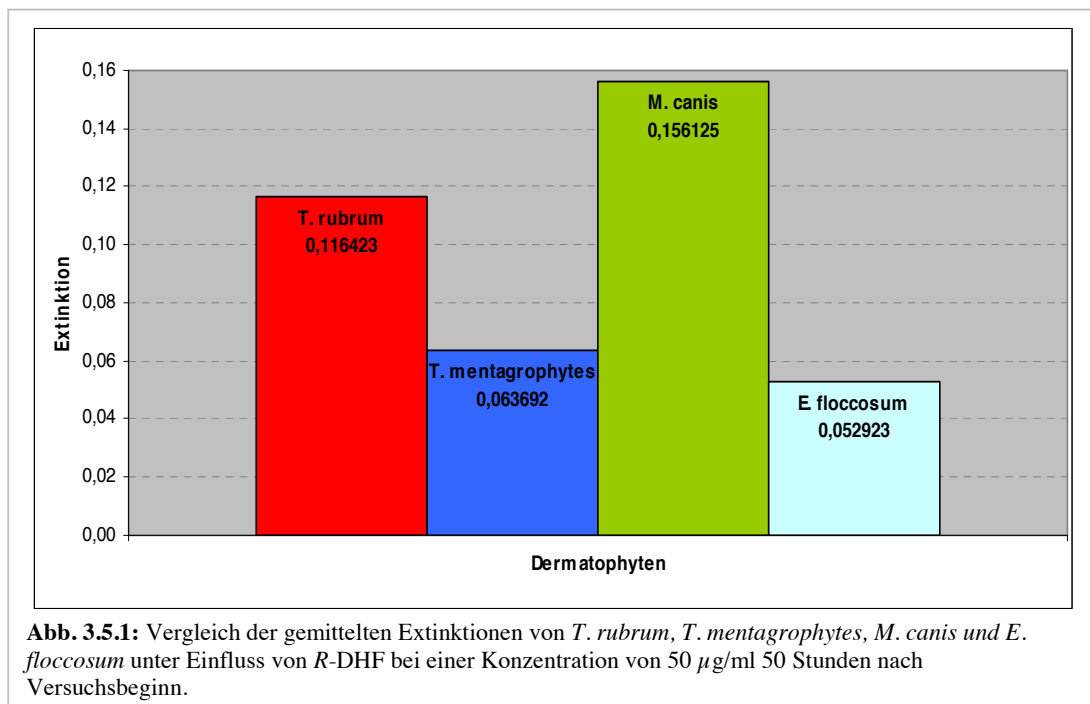
Die Analyse der Extinktionswerte von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum* unter R-DHF in einer Konzentration von 50 µg/ml nach 50 Stunden zeigt teils signifikante Unterschiede ($p < 0,001$ bis $p = 0,016$). Nach abnehmender Empfindlichkeit geordnet ergibt sich die Reihenfolge *E. floccosum*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *M. canis*. Zwischen den Extinktionswerten von *T. mentagrophytes* und *E. floccosum* unter Einfluss dieser Substanz zeigen sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,854$) (Tab. 3.5.1, Abb. 3.5.1). Mit „Substanz (I)“ wird dabei

Tab. 3.5.1: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum* unter Einfluss von R-DHF bei einer Konzentration von 50 µg/ml 50 Stunden nach Versuchsbeginn (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Dermatophyt (I)	Dermatophyt (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	0,052731	0,015
	<i>M. canis</i>	-0,039702	0,016
	<i>E. floccosum</i>	0,063500	<0,001
<i>T. mentagrophytes</i>	<i>T. rubrum</i>	-0,052731	0,015
	<i>M. canis</i>	-0,092433	<0,001
	<i>E. floccosum</i>	0,010769	0,854
<i>M. canis</i>	<i>T. rubrum</i>	0,039702	0,016
	<i>T. mentagrophytes</i>	0,092433	<0,001
	<i>E. floccosum</i>	0,103202	<0,001
<i>E. floccosum</i>	<i>T. rubrum</i>	-0,063500	<0,001
	<i>T. mentagrophytes</i>	-0,010769	0,854
	<i>M. canis</i>	-0,103202	<0,001

der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* oder *E. floccosum* unter Einfluss von R-DHF (Konzentration 50 µg/ml)).

Unter R-DHF (Konzentration 50 µg/ml) sind die Extinktionswerte von *T. mentagrophytes* und *E. floccosum* am geringsten (gemittelte Extinktionswerte: 0,0637 bzw. 0,0529). Bei *T. rubrum* und *M. canis* zeigen sich auf statistisch signifikantem Niveau höhere Extinktionswerte (gemittelte Extinktionswerte: 0,1164 bzw. 0,1561), wobei die Werte bei *M. canis* wiederum signifikant größer sind als bei *T. rubrum* (Abb. 3.5.1).



3.5.2. Vergleich der Wirkung von S-DHF auf das Wachstum von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum*

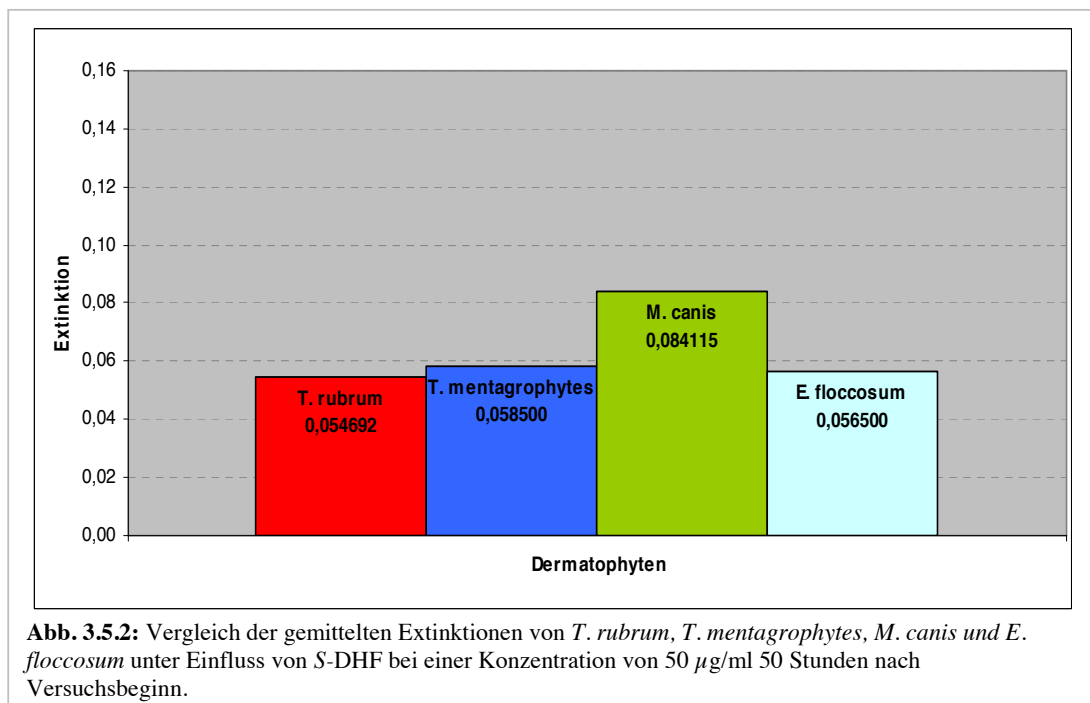
Bei den Extinktionswerten von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum* unter S-DHF in einer Konzentration von 50 µg/ml nach 50 Stunden zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Extinktionen von *T. rubrum* und *M. canis* ($p = 0,009$) und zwischen denen von *M. canis* und *E. floccosum* ($p = 0,015$). Zwischen den Extinktionen von *T. rubrum* und *T. mentagrophytes* ($p = 0,971$), von *T. rubrum* und *E. floccosum* ($p = 0,110$), von *T. mentagrophytes* und *M. canis* ($p = 0,160$) und

Tab. 3.5.2: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum* unter Einfluss von S-DHF bei einer Konzentration von 50 µg/ml 50 Stunden nach Versuchsbeginn (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Dermatophyt (I)	Dermatophyt (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	-0,003808	0,971
	<i>M. canis</i>	-0,029423	0,009
	<i>E. floccosum</i>	-0,001808	0,110
<i>T. mentagrophytes</i>	<i>T. rubrum</i>	0,003808	0,971
	<i>M. canis</i>	-0,025615	0,160
	<i>E. floccosum</i>	0,002000	0,996
<i>M. canis</i>	<i>T. rubrum</i>	0,029423	0,009
	<i>T. mentagrophytes</i>	0,025615	0,160
	<i>E. floccosum</i>	0,027615	0,015
<i>E. floccosum</i>	<i>T. rubrum</i>	0,001808	0,110
	<i>T. mentagrophytes</i>	-0,002000	0,996
	<i>M. canis</i>	-0,027615	0,015

zwischen denen von *T. mentagrophytes* und *E. floccosum* ($p = 0,996$) zeigen sich unter Einfluss von *S*-DHF (Konzentration $50 \mu\text{g/ml}$) keine signifikanten Unterschiede bei Anwendung der Varianzanalyse (Tab. 3.5.2, Abb. 3.5.2). Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* oder *E. floccosum* unter Einfluss von *S*-DHF (Konzentration $50 \mu\text{g/ml}$)).

Unter der Wirkung von *S*-DHF (Konzentration $50 \mu\text{g/ml}$) sind die Extinktionswerte von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* und *E. floccosum* am geringsten (gemittelte Extinktionswerte: 0,0547, 0,0585 bzw. 0,0565). Bei *M. canis* zeigen sich unter diesen Bedingungen die höchsten Extinktionswerte (gemittelter Extinktionswert: 0,0841) (Abb. 3.5.2).



3.5.3. Vergleich der Wirkung des F-ols auf das Wachstum von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum*

In der Varianzanalyse zeigen sich nach Einwirkung des F-ols in einer Konzentration von $50 \mu\text{g/ml}$ nach 50 Stunden signifikante Unterschiede zwischen den Extinktionen von *T. rubrum* und *M. canis* ($p = 0,001$) und zwischen denen von *T. rubrum* und *E. floccosum* ($p < 0,001$). Zwischen den Extinktionen von *T. rubrum* und *T. mentagrophytes* ($p = 0,874$), von *T. mentagrophytes* und *M. canis* ($p = 0,987$), von *T. mentagrophytes* und *E. floccosum* ($p = 0,996$) und zwischen denen von *M. canis* und *E. floccosum* ($p = 0,549$) zeigen sich unter Einfluss des F-ols (Konzentration $50 \mu\text{g/ml}$) keine signifikanten Unterschiede (Tab. 3.5.3).

Mit „Substanz (I)“ wird dabei der erste Teil des Vergleichspaares, mit „Substanz (J)“ der zweite Teil bezeichnet (je nach Vergleich stehen die Bezeichnungen für das Wachstum von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* oder *E. floccosum* unter Einfluss des F-ols (Konzentration 50 µg/ml). Bei den Extinktionswerten der Dermatophyten unter Einwirkung des F-ols (Konzentration 50 µg/ml) zeigen sich die geringsten Werte bei *T. rubrum*. Bei *T. mentagrophytes* ergibt sich im Mittel der höchste

Tab. 3.5.3: Mittlere Differenz der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum* unter Einfluss von F-ol bei einer Konzentration von 50 µg/ml 50 Stunden nach Versuchsbeginn (signifikant bei $p \leq 0,05$).

Dermatophyt (I)	Dermatophyt (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p
<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	-0,010231	0,874
	<i>M. canis</i>	-0,005680	0,001
	<i>E. floccosum</i>	-0,007231	<0,001
<i>T. mentagrophytes</i>	<i>T. rubrum</i>	0,010231	0,874
	<i>M. canis</i>	0,004551	0,987
	<i>E. floccosum</i>	0,003000	0,996
<i>M. canis</i>	<i>T. rubrum</i>	0,005680	0,001
	<i>T. mentagrophytes</i>	-0,004551	0,987
	<i>E. floccosum</i>	-0,001551	0,549
<i>E. floccosum</i>	<i>T. rubrum</i>	0,007231	<0,001
	<i>T. mentagrophytes</i>	-0,003000	0,996
	<i>M. canis</i>	0,001551	0,549

Extinktionswert (Abb. 3.5.3). Die Extinktionswerte bei diesen Dermatophyten liegen zwischen 0,0542 bei *T. rubrum* und 0,0644 bei *T. mentagrophytes*.

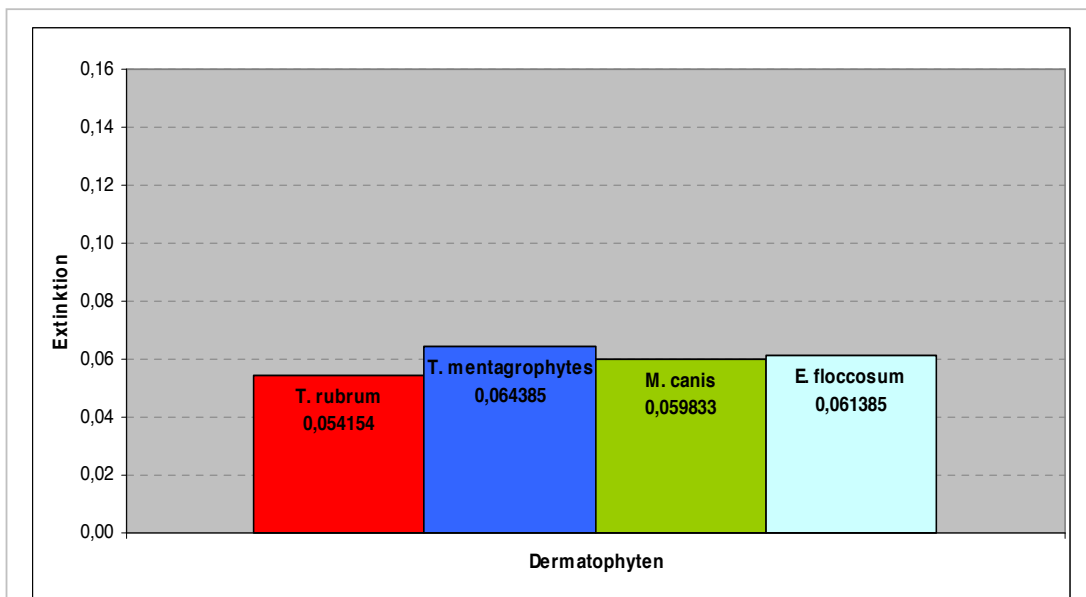


Abb. 3.5.3: Vergleich der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum* unter Einfluss von F-ol bei einer Konzentration von 50 µg/ml 50 Stunden nach Versuchsbeginn.

3.6. Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse

Tab. 3.6.1: Übersicht der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum* in Nährlösung, unter Einfluss von *R*-DHF (Konzentrationen 12,5, 25 und 50 µg/ml), *S*-DHF (Konzentrationen 12,5, 25 und 50 µg/ml), dem F-ol (Konzentrationen 12,5, 25 und 50 µg/ml) und Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) im Zeitraum von 0 bis 62 Stunden.

Substanz \ Zeit [h]		Zeit [h]							
		0	20	26	32	38	44	50	62
<i>T. rubrum</i>	Nährlösung	0,054	0,068	0,084	0,108	0,132	0,151	0,168	0,201
	<i>R</i> -DHF (12,5 µg/ml)	0,054	0,070	0,088	0,114	0,145	0,172	0,194	0,236
	<i>R</i> -DHF (25 µg/ml)	0,053	0,066	0,080	0,104	0,130	0,154	0,174	0,211
	<i>R</i> -DHF (50 µg/ml)	0,053	0,058	0,062	0,071	0,085	0,103	0,116	0,140
	<i>S</i> -DHF (12,5 µg/ml)	0,054	0,055	0,056	0,057	0,060	0,064	0,071	0,097
	<i>S</i> -DHF (25 µg/ml)	0,054	0,054	0,054	0,054	0,055	0,056	0,057	0,063
	<i>S</i> -DHF (50 µg/ml)	0,056	0,055	0,055	0,055	0,055	0,055	0,055	0,055
	F-ol (12,5 µg/ml)	0,055	0,054	0,054	0,054	0,054	0,053	0,053	0,056
	F-ol (25 µg/ml)	0,055	0,054	0,054	0,054	0,054	0,053	0,053	0,053
	F-ol (50 µg/ml)	0,057	0,055	0,055	0,055	0,055	0,055	0,054	0,054
Fluconazol (50 µg/ml)	0,055	0,058	0,059	0,061	0,065	0,070	0,077	0,100	
<i>T. mentagrophytes</i>	Nährlösung	0,050	0,050	0,052	0,056	0,060	0,068	0,079	0,127
	<i>R</i> -DHF (12,5 µg/ml)	0,049	0,050	0,050	0,054	0,058	0,063	0,073	0,123
	<i>R</i> -DHF (25 µg/ml)	0,049	0,049	0,049	0,049	0,051	0,053	0,059	0,099
	<i>R</i> -DHF (50 µg/ml)	0,049	0,049	0,051	0,052	0,057	0,060	0,064	0,076
	<i>S</i> -DHF (12,5 µg/ml)	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,051	0,054
	<i>S</i> -DHF (25 µg/ml)	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
	<i>S</i> -DHF (50 µg/ml)	0,051	0,050	0,050	0,053	0,056	0,057	0,059	0,060
	F-ol (12,5 µg/ml)	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
	F-ol (25 µg/ml)	0,051	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
	F-ol (50 µg/ml)	0,053	0,052	0,052	0,054	0,058	0,061	0,064	0,070
Fluconazol (50 µg/ml)	0,052	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,051	0,055	
<i>M. canis</i>	Nährlösung	0,060	0,085	0,106	0,130	0,151	0,172	0,189	0,224
	<i>R</i> -DHF (12,5 µg/ml)	0,058	0,082	0,106	0,132	0,156	0,185	0,207	0,260
	<i>R</i> -DHF (25 µg/ml)	0,058	0,076	0,096	0,120	0,145	0,172	0,196	0,253
	<i>R</i> -DHF (50 µg/ml)	0,057	0,064	0,073	0,089	0,110	0,135	0,156	0,203
	<i>S</i> -DHF (12,5 µg/ml)	0,060	0,063	0,069	0,079	0,092	0,109	0,124	0,161
	<i>S</i> -DHF (25 µg/ml)	0,061	0,061	0,062	0,065	0,072	0,083	0,093	0,121
	<i>S</i> -DHF (50 µg/ml)	0,062	0,061	0,062	0,066	0,070	0,077	0,084	0,102
	F-ol (12,5 µg/ml)	0,059	0,058	0,058	0,058	0,059	0,061	0,064	0,078
	F-ol (25 µg/ml)	0,060	0,059	0,058	0,058	0,057	0,058	0,058	0,057
	F-ol (50 µg/ml)	0,064	0,062	0,061	0,060	0,060	0,061	0,060	0,059
Fluconazol (50 µg/ml)	0,061	0,068	0,076	0,090	0,109	0,132	0,155	0,210	
<i>E. floccosum</i>	Nährlösung	0,055	0,057	0,058	0,062	0,069	0,080	0,097	0,134
	<i>R</i> -DHF (12,5 µg/ml)	0,055	0,055	0,055	0,055	0,056	0,057	0,059	0,069
	<i>R</i> -DHF (25 µg/ml)	0,054	0,054	0,053	0,053	0,053	0,052	0,053	0,054
	<i>R</i> -DHF (50 µg/ml)	0,055	0,056	0,054	0,054	0,053	0,053	0,053	0,054
	<i>S</i> -DHF (12,5 µg/ml)	0,056	0,055	0,055	0,055	0,054	0,054	0,055	0,055
	<i>S</i> -DHF (25 µg/ml)	0,057	0,056	0,055	0,055	0,054	0,054	0,054	0,056
	<i>S</i> -DHF (50 µg/ml)	0,060	0,058	0,058	0,058	0,057	0,057	0,057	0,056
	F-ol (12,5 µg/ml)	0,056	0,055	0,054	0,054	0,053	0,053	0,054	0,055
	F-ol (25 µg/ml)	0,060	0,058	0,057	0,057	0,057	0,056	0,056	0,056
	F-ol (50 µg/ml)	0,069	0,065	0,063	0,062	0,062	0,061	0,061	0,063
Fluconazol (50 µg/ml)	0,056	0,056	0,056	0,057	0,057	0,057	0,056	0,056	

Tab. 3.6.2: Vergleich der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum* in Nährlösung, unter Einfluss von *R*-DHF (Konzentration 50 µg/ml), *S*-DHF (Konzentration 50 µg/ml), dem F-ol (Konzentrationen 50 µg/ml) und Fluconazol (Konzentration 50 µg/ml) nach 50 Stunden.

	<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>M. canis</i>	<i>E. floccosum</i>
Nährlösung	0,168	0,079	0,189	0,097
<i>R</i> -DHF (50 µg/ml)	0,116	0,064	0,156	0,053
<i>S</i> -DHF (50 µg/ml)	0,055	0,059	0,084	0,057
F-ol (50 µg/ml)	0,054	0,064	0,060	0,061
Fluconazol (50 µg/ml)	0,077	0,051	0,155	0,056

4. Diskussion

Dermatophyten können mit unterschiedlichen Verfahren auf ihre Empfindlichkeit gegen Hemmstoffe getestet werden. Eine für jede Fragestellung geeignete und allgemein akzeptierte Methode gibt es nicht. Das in meinen Versuchsreihen verwendete Verfahren zielte darauf ab, die längerfristige Wachstumsbeeinflussung des Mycels von Dermatophyten zu beurteilen. Diese Methodik wies etliche Unterschiede im Vergleich zur vielfach verwendeten standardisierten M38-A2 Methode des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) auf. Das M38-A2-Protokoll des CLSI dient der Ermittlung minimaler Hemmkonzentrationen (MHK) von Antimykotika gegen diverse Fadenpilze. Die Bedingungen sind dabei nicht speziell auf die Erfordernisse von Dermatophyten abgestimmt und Langzeiteffekte werden nicht erfasst. Die Testung erfolgt dabei bei 35°C und es kommen Konidien und eine RPMI-1640-Nährlösung zum Einsatz. Die Auswertung erfolgt nach 24 bis 72 Stunden durch visuelle Bestimmung des Wachstums unter Einfluss des jeweiligen Antimykotikums im Vergleich zum Wachstum in reiner Nährlösung. Das Ergebnis wird in eine von fünf Klassen eingeordnet und mit einer Zahl zwischen 0 (kein Wachstum erkennbar) und 4 (gleiches Wachstum wie unter reiner Nährlösung) benannt [44].

Bei meinen Versuchen ging es nicht um eine MHK-Bestimmung mit dem Ziel, Daten zu ermitteln, die mit Ergebnissen nach der Methode des CLSI vergleichbar sind. Es ging bei diesen Versuchen vielmehr darum zu ermitteln, ob Dihydrofarnesol Dermatophyten in der Mycelphase überhaupt hemmen kann. Meine Versuche wurden daher unter dermatophyten-adaptierten Bedingungen bei 21°C unter Einsatz von Sabouraud-Bouillon als Nährlösung durchgeführt. Vor allem aber wurden die verwendeten Konidien zuvor bei 26°C im Brutschrank für 6 bis 12 Stunden vorgekeimt, so dass schon bei Beginn der Hemmversuche Mycelwachstum vorlag. Die Auswertung in meinen Versuchsreihen erfolgte zudem über einen längeren Zeitraum und durch photometrische Bestimmungen der Extinktionswerte zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Versuchs. Durch die photometrischen Messungen konnten valide statistische Auswertungen und direkte Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Wirkungen anhand der exakt messbaren Extinktionswerte erfolgen. Zusätzliche visuelle Kontrollen wurden während der Versuche durchgeführt, um Kontaminationen auszuschließen, die die Versuchsergebnisse hätten verfälschen können. Dafür wurden außerdem abschließende bakteriologische Untersuchungen mit Ausstrichen auf Blutagarplatten durchgeführt.

Um auch unter diesen Bedingungen den Vergleich zwischen der Wirkung von 2,3-Dihydrofarnesol und einem bekannten dermatophytenwirksamen Antimykotikum zu ermöglichen, wurde bei meinen Versuchsreihen immer das Triazol Fluconazol mit getestet. Aus Quellen von Park et al., Fernández-Torres et al. und da Silva Barros et al. geht hervor, dass die minimalen Hemmkonzentrationen von Fluconazol bei unterschiedlichen Pilzstämmen und Gattungen in vitro stark variieren [10; 16; 39]. Dabei wurden von Fernández-Torres et al. minimale Hemmkonzentrationen von Fluconazol bei unterschiedlichen Dermatophyten - unter anderem für *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum* - ermittelt, die zwischen 0,006 und über 64 µg/ml liegen [16]. Die Untersuchungen von da Silva Barros et al. erbrachten Werte für die minimale Hemmkonzentration von Fluconazol bei *T. rubrum* und *T. mentagrophytes*, die zwischen 1 und 64 µg/ml [10] liegen, während Park et al. minimale Hemmkonzentrationen bei *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* und *M. canis* zwischen 1 und 32 µg/ml beschreibt [39]. Um eine sichere Hemmwirkung durch Fluconazol in meinen Versuchen zu erzielen wurde deswegen die relativ hohe Konzentration von 50 µg/ml gewählt.

Der Vergleich der Ergebnisse aus den von mir durchgeführten Versuchen bezogen auf die hemmende Wirkung von Fluconazol in einer Konzentration von 50 µg/ml auf *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum* mit den Ergebnissen aus anderen Publikationen ergibt Folgendes: Bei dem Wachstum von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* und *E. floccosum* unter Einfluss von Fluconazol zeigen sich deutliche Parallelen zu dem, was in anderen Veröffentlichungen beschrieben wird. So bewirkte in meinen Versuchen Fluconazol in einer Konzentration von 50 µg/ml über die gesamte Versuchsdauer von 62 Stunden hinweg eine deutliche Hemmung. Dies war das zu erwartende Ergebnis, da es mit dieser Konzentration in den Bereichen für minimalen Konzentrationen von Fluconazol für diese Dermatophyten liegt, die durch Park et al., Fernández-Torres et al. und da Silva Barros et al. ermittelt wurden [10; 16; 39]. Bei *M. canis* hingegen zeigte sich unter Fluconazoleinfluss in dieser Konzentration zwar eine signifikante Hemmung des Pilzwachstums, jedoch fiel diese geringer aus als man bei dieser hohen Konzentration im Vergleich mit den Ergebnissen von Park et al. erwartet hätte [39]. Es kann somit keine sichere Aussage getroffen werden, inwieweit sich die Ergebnisse meiner Versuche hinsichtlich der Wirkung von 2,3-Dihydrofarnesol auf *M. canis* auf andere Umstände (z.B. Bedingungen nach dem M38-A2-Protokoll des CLSI) übertragen lassen. Eine mögliche Erklärung dafür, dass die gewählte Konzentration für Fluconazol mit 50 µg/ml noch zu gering war, um das Wachstum von den in meinen Versuchen verwendeten Stämme von *M. canis* ausreichend zu hemmen, wären die sehr unterschiedlichen

Testbedingungen. In Betracht kommt dabei auch die von Korting et al. beschriebene Möglichkeit der Interaktion zwischen Fluconazol mit den verwendeten Medien [25]. In diesem Fall wäre die Fluconazolkonzentration ausreichend hoch gewählt worden, um dieses Phänomen bei *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* und *E. floccosum* auszugleichen. Ob dies der tatsächliche Grund für diese Abweichung von den Ergebnissen von Park et al. [39] ist, sollte in weiteren Versuchen ermittelt werden. Hierzu böte es sich an, in einem Versuch sowohl die von mir verwendete Methodik als auch die M38-A2 Methode des CLSI auf die Dermatophyten anzuwenden, um beide Verfahren unter gleichen Bedingungen gegenüberstellen zu können und so einen direkten Vergleich ziehen zu können.

4.1. R-DHF

Bei Betrachtung meiner Ergebnisse wird eine stark konzentrationsabhängige Wirkung von R-DHF auf *T. rubrum* sichtbar. Dabei fällt zunächst auf, dass R-DHF in einer Konzentration von 12,5 µg/ml scheinbar eine wachstumsfördernde Wirkung auf *T. rubrum* und auf *M. canis* hat. Auch wenn dieser Effekt in den Varianzanalysen nicht signifikant dargestellt werden kann, sollte dies in Folgeversuchen weiter untersucht werden. Dabei wäre auch zu ermitteln, ob sich bei noch geringeren Konzentrationen dieses Dihydrofarnesols eine deutlichere, signifikante Steigerung des Wachstums von *T. rubrum* bzw. *M. canis* ergibt. Sollte dies eintreten, wäre es auch von Interesse die Zusammenhänge, die hierfür verantwortlich sind, zu erforschen.

Bei einer Konzentration von 50 µg/ml konnte auf *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum* eine signifikante hemmende Wirkung durch R-DHF dargestellt werden. Diese erwies sich jedoch sowohl bei *T. rubrum* als auch bei *T. mentagrophytes* als geringer ausgeprägt als bei Fluconazol in gleicher Konzentration. Bei *M. canis* und bei *E. floccosum* konnte hingegen eine ähnlich ausgeprägte Hemmwirkung durch dieses Dihydrofarnesol in einer Konzentration von 50 µg/ml wie bei dem Fluconazol in gleicher Konzentration festgestellt werden. Die Wirkung von R-DHF ist also im Vergleich zu der von Fluconazol bei einigen Dermatophyten geringer oder gleich ausgeprägt. Einzige Ausnahme hiervon stellt sich bei *E. floccosum* dar. Schon ab einer Konzentration von 12,5 µg/ml lässt sich hier eine signifikante Hemmwirkung darstellen, die der von Fluconazol in einer Konzentration von 50 µg/ml ähnelt, sodass kein Wachstum über einen Zeitraum von 62 Stunden erkennbar wird. *E. floccosum* stellt sich also als besonders empfindlich gegenüber diesem Dihydrofarnesol dar. Hier lässt das von mir gewählte methodische Verfahren keine Aussage darüber zu, welche der beiden Substanzen in diesem Fall stärker wirkt. Hierzu müssten weitere Versuche mit

geringeren Konzentrationen von Fluconazol angeschlossen werden. Dabei sollte jedoch die von Korting et al. beschriebene mögliche Interaktion von Fluconazol mit den gewählten Medien und deren Einfluss auf seine Hemmwirkung beachtet werden [25]. Auch sollten bei solchen Versuchen weitere, geringere Konzentrationen von *R*-DHF getestet werden, um den Punkt festzustellen, an dem die Hemmwirkung nachlässt. Dies könnte Hinweise über eine mögliche minimale Hemmkonzentration geben. Gleichzeitig wird bei einem Vergleich der Wirkung von *R*-DHF auf *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum* deutlich, dass bei *R*-DHF eine große Varianz der Wirksamkeit in Abhängigkeit von dem jeweiligen Dermatophyten besteht. Sollte sich zu einem späteren Zeitpunkt herausstellen, dass diese Substanz als Antimykotikum in Frage käme, wäre die unterschiedliche Empfindlichkeit verschiedener Dermatophyten von großer Relevanz und müsste bei weiteren Untersuchungen bezüglich der Effektivität von *R*-DHF beachtet werden.

Durch das von mir verwendete Verfahren lassen sich keine sicheren Aussagen über die minimale Hemmkonzentration von *R*-DHF bei den unterschiedlichen Dermatophyten machen. Dennoch kann man auf der Basis dieser Ergebnisse darüber Hypothesen formulieren. Bei *T. rubrum* und *M. canis* scheint der Wert für die minimale Hemmkonzentration von *R*-DHF 25 µg/ml zu überschreiten. Bei *T. mentagrophytes* geben die Ergebnisse lediglich Hinweise darauf, dass die minimale Hemmkonzentration dieses Enantiomers von 2,3-Dihydrofarnesol unter 50 µg/ml liegt. Bei *E. floccosum* hingegen wird deutlich, dass zumindest bei diesen Stämmen die minimale Hemmkonzentration des Farnesols unter 12,5 µg/ml liegt. Diese Hypothesen bedürfen weiterer Klärung. Hierzu gibt es eine Reihe standardisierter Verfahren, um die minimale Hemmkonzentration von Substanzen zu ermitteln, wie zum Beispiel die M38-A2 Methode der CLSI [44].

4.2. S-DHF

Bei Betrachtung der Ergebnisse bezüglich der Wirkung von *S*-DHF auf das Wachstum von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum* wird deutlich, dass es insgesamt eine stärkere Hemmwirkung auf das Dermatophytenwachstum zu haben scheint als *R*-DHF. *T. rubrum* wird bereits ab einer Konzentration von 12,5 µg/ml in ähnlichem Maße wie durch Fluconazol in einer Konzentration von 50 µg/ml in seinem Wachstum beeinträchtigt. Ab einer Konzentration von 25 µg/ml übersteigt die Wirkung von diesem Farnesol die von Fluconazol in höherer Konzentration. Bei *M. canis* weist dieses Enantiomer von 2,3-Dihydrofarnesol sogar schon bei einer Konzentration von 12,5 µg/ml eine deutlich höhere Hemmwirkung auf als Fluconazol in einer Konzentration von 50 µg/ml. Dies lässt darauf

schließen, dass *S*-DHF ein stärkerer Hemmstoff für *T. rubrum* und *M. canis* ist als Fluconazol. Jedoch muss gleichzeitig bedacht werden, dass Park et al., Fernández-Torres et al. und da Silva Barros et al. festgestellt haben, dass für Fluconazol in vitro, trotz guter Ergebnisse in vivo, wider Erwarten sehr hohe minimale Hemmkonzentrationen bestimmt wurden [10; 16; 39]. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre laut Korting et al. eine Interaktion des Medikaments mit den verwendeten Medien [25]. Hinzu kommt, dass ein Vergleich meiner Ergebnisse bezüglich der Wirkung von Fluconazol auf *M. canis* mit den Ergebnissen von Park et al. und Fernández-Torres et al. [16; 39] von dem Erwarteten abweicht. Hier könnte das gleiche Phänomen der Interaktion von Fluconazol mit den Medien verantwortlich sein. Eine Aussage darüber ob *S*-DHF also in vivo zu besseren Ergebnissen führt als Fluconazol kann anhand meiner Ergebnisse nicht getroffen werden. Es bedarf hierzu weiterer Versuche, um diesen Aspekt abzuklären. Bei Betrachtung der Wirkung von *S*-DHF auf *T. mentagrophytes* und *E. floccosum* zeigt sich bereits ab einer Konzentration von 12,5 µg/ml eine Hemmwirkung, die der von Fluconazol entspricht und kein Wachstum bei den jeweiligen Dermatophyten erkennen lässt. Die von mir gewählte Methode lässt in diesem Fall keine Aussage darüber zu, welche der beiden Substanzen eine stärkere Hemmung bewirkt. Hierzu wären weitere Versuche erforderlich, bei denen Fluconazol in geringeren Konzentrationen *S*-DHF gegenübergestellt wird. Auch für das Dihydrofarnesol sollten noch geringere Konzentrationen getestet werden, um die Konzentration zu ermitteln, bei der die Hemmwirkung nachlässt.

Die Ergebnisse verdeutlichen auch, dass bei *S*-DHF nur geringe Unterschiede zwischen seinen hemmenden Wirkungen auf *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum* bestehen. Sollte sich die Substanz zu einem späteren Zeitpunkt als Therapieoption in der Klinik herausstellen, so könnte sich diese Eigenschaft als vorteilhaft erweisen. Dies sollte bei weiteren Untersuchungen hinsichtlich der potentiellen Einsatzmöglichkeiten des Enantiomers von 2,3-Dihydrofarnesol Berücksichtigung finden.

Das von mir gewählte Verfahren gibt lediglich Hinweise auf die minimalen Hemmkonzentrationen von *S*-DHF; gesicherte Schlussfolgerungen sind nicht möglich. Dennoch lassen sich aus den Ergebnissen begründete Vermutungen ableiten. So liegt die minimale Hemmkonzentration dieses Dihydrofarnesols für *T. rubrum* und *M. canis* wahrscheinlich um 12,5 µg/ml, während die bei *T. mentagrophytes* und *E. floccosum* deutlich darunter liegen werden. Um jedoch sichere Aussagen darüber treffen zu können, bedarf es weiterer Untersuchungen. Hierbei sollte zum Beispiel auf die M38-A2 Methode des CLSI

zurückgegriffen werden, die als standardisiertes Verfahren vor allem bei der Bestimmung solcher minimaler Hemmkonzentrationen dient [44].

4.3. F-ol

Die Ergebnisse zur Wirkung des F-ols auf *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum* zeigen bei der eingesetzten Methode eine deutlich bessere Hemmwirkung als mit den einzelnen Enantiomeren des 2,3-Dihydrofarnesols. So ist bereits bei einer Konzentration von 12,5 $\mu\text{g/ml}$ bei den vier Dermatophyten kein Wachstum zu erkennen. Hinsichtlich der hemmenden Wirkung auf *T. rubrum* und *M. canis* ist also unter den gegebenen Bedingungen von einer besseren Hemmwirkung als bei Fluconazol in einer Konzentration von 50 $\mu\text{g/ml}$ auszugehen. Das trifft auch im Vergleich zu *R*- bzw. *S*-DHF zu. Aussagen bezüglich einer Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf andere Situationen besonders im Bezug auf die Wirkung auf *M. canis* sind aber nur bedingt möglich. Weitere Versuch um den Vergleich meiner Ergebnisse zu standardisierten Verfahren wie zum Beispiel dem M38-A2 der CLSI herstellen zu können, sollten also folgen. Bei *T. mentagrophytes* und *E. floccosum* lassen sich aus methodischen Gründen keine Vergleiche bezüglich der Effektivität ziehen, da hier bei *S*-DHF bei einer Konzentration von 12,5 $\mu\text{g/ml}$ und bei Fluconazol in einer Konzentration von 50 $\mu\text{g/ml}$ kein Wachstum erkennbar ist. Es lässt sich lediglich sagen, dass das F-ol bezüglich der wachstumshemmenden Wirkung auf *T. mentagrophytes* dem *R*-DHF überlegen zu sein scheint. Um weitere Vergleiche ziehen zu können sollten weitere Versuche mit geringeren Konzentrationen von Fluconazol, den beiden Enantiomeren des 2,3-Dihydrofarnesols und dem Farnsolisomergemisch folgen. Daraus könnten auch weitere Hinweise über die minimale Hemmkonzentration des F-ols gewonnen werden. Die von mir eingesetzte Methode lässt keine gesicherten Aussagen über die minimalen Hemmkonzentrationen zu. Anhand der Ergebnisse lassen sich aber Vermutungen darüber begründen: so wird vermutlich im Falle von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum* die minimale Hemmkonzentration unterhalb von 12,5 $\mu\text{g/ml}$ liegen. Eine Überprüfung durch Versuche nach der M38-A2 Methode der CLSI wäre nötig, um darüber gesicherte Aussagen treffen zu können [44]. Dennoch wird deutlich, dass das Gemisch aus Isomeren eine kontinuierlichere Hemmwirkung aufweist als die einzelnen Enantiomere von Dihydrofarnesol. Daraus ergibt sich die Frage, ob ein Gemisch aus den beiden Enantiomeren von 2,3-Dihydrofarnesol möglicherweise zu einer besseren und kontinuierlicheren Hemmwirkung auf bestimmte Dermatophyten führt als dies bei den einzelnen voneinander getrennten Substanzen der Fall ist. Diese Frage in späteren Versuchen zu klären wäre nicht nur relevant für potentielle

Einsatzmöglichkeiten der Substanz, sondern würde auch weitere Aufschlüsse über die Rolle von 2,3-Dihydrofarnesol bei Mischinfektionen von *C. albicans* mit Dermatophyten bringen.

Farnesol ist ein azyklisches Sesquiterpen, das ähnlich wie andere Terpene unter anderem in ätherischen Ölen vorkommt. So haben Abad et al. eine hemmende Wirkung von ätherischen Ölen auf das Wachstum unterschiedlicher Mikroorganismen, unter anderem auch auf das Wachstum von Dermatophyten dargestellt [1]. Park et al. haben die wachstumshemmende Wirkung verschiedener Terpene auf *T. mentagrophytes* nachgewiesen [40]. Auch wenn die in diesen Versuchen angewendete Methode vollkommen anders ist als die von mir verwendete, so legt ein Vergleich der Ergebnisse die Vermutung nahe, dass Farnesol eine deutlich stärkere Hemmwirkung auf diesen Dermatophyten aufweist als zum Beispiel Nerolidol, ein azyklisches Sesquiterpen, das unter anderem im ätherischen Öl der Hinoki-Scheinzypresse vorkommt [40]. Um darüber eine definitive Aussage treffen zu können, müssten die verschiedenen Substanzen methodisch einheitlich verglichen werden.

Anhand von Versuchen mit *Aspergillus nidulans* konnten Semighini et al. nachweisen, dass sich die Hemmwirkung von Farnesol darauf begründet, dass sie in den Zellen des Pilzes eine Apoptose einleiten [52]. Ob sich die Hemmwirkung von 2,3-Dihydrofarnesol auf Dermatophyten ebenfalls auf diesen Mechanismus begründet ist bislang noch nicht geklärt und sollte Thema weiterer Versuche sein.

4.4. Weiterführende Gedanken

Für Farnesol konnte in der Vergangenheit durch Derengowsky et al., Jabra-Rizk et al., Akiyama et al., Inoue et al. und Semighini et al. eine hemmende Wirkung auf unterschiedliche Mikroorganismen belegt werden [3; 12; 21; 22; 52]. Zudem konnten Ramage et al. zeigen, dass es auch einen Einfluss auf den Dimorphismus von *C. albicans* hat [42]. Wie sowohl Weide und Ernst als auch Cutler herausstellen, spielt Farnesol eine bedeutende Rolle bei deren Pathogenität [9; 55]. Im Vorfeld zu meiner Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass *C. albicans* 2,3-Dihydrofarnesol sezerniert (Francke W, Fritsch D, Brasch J; persönliche Mitteilung); die Bedeutung dieser Substanz für Hautinfektionen wurde bislang nicht geklärt. Zielsetzung der Dissertation war es, auf Grundlage dieser Erkenntnisse die Wirkung von 2,3-Dihydrofarnesol auf Dermatophyten zu ermitteln. Die Ergebnisse meiner Versuche belegen, dass *R*-DHF und *S*-DHF zu einer signifikanten Hemmung des Wachstums verschiedener für die Tinea der freien Haut besonders relevanter Dermatophyten führen. Diese Hemmwirkung erweist sich bei *R*-DHF unter den gewählten Versuchsbedingungen bei gleicher Konzentration derjenigen von Fluconazol als mindestens

gleichwertig (bei *M. canis*), oftmals sogar überlegen (bei *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* und *E. floccosum*). Bei *S*-DHF zeigt sich bei gleicher Konzentration bei allen vier Dermatophyten eine stärkere Hemmwirkung als durch Fluconazol. Da *C. albicans* 2,3-Dihydrofarnesol sezernieren kann, liegt die Vermutung nahe, dass Dihydrofarnesol neben seiner von Ramage et al. beschriebenen Rolle beim Dimorphismus von *C. albicans* [42] auch bei Mischinfektionen mit Dermatophyten Bedeutung haben könnte. *C. albicans* könnte durch das Sezernieren von Dihydrofarnesol andere Mikroorganismen in ihrem Wachstum hemmen und durch den so verminderten Konkurrenzdrucks die eigene Ausbreitung fördern. Dieser Aspekt sollte in weiteren Versuchen noch ausführlich betrachtet werden. Dabei sollte auch geklärt werden, ob in vivo das 2,3-Dihydrofarnesol in (*R*)- Form, in (*S*)-Form oder als Gemisch aus den beiden Enantiomeren vorliegt.

Da die Therapie der Tinea der freien Haut, wie durch Seebacher et al. und Seebacher und Korting beschrieben, sehr langwierig ist [50; 51] und sich laut Seebacher et al. insbesondere die Onychomykose als besonders therapieresistent erwiesen hat [50], besteht hier Bedarf an weiteren Therapiealternativen. Hierzu trägt ebenfalls das durch Martinez-Rossi et al. beschriebene Auftreten von Resistenzen bei, die immer wieder zu Therapiefehlschlägen führen [33]. Es sollten weitere Experimente mit 2,3-Dihydrofarnesol hinsichtlich eines möglichen Nutzens in der Therapie solcher Pilzkrankungen angeschlossen werden. Hinsichtlich der Verträglichkeit von Farnesolen gibt es bereits einige Erkenntnisse, die für einen möglichen Nutzen des 2,3-Dihydrofarnesols sprechen. So konnte laut Lapczynski et al. durch das Research Institute for Fragrance Materials (RFIM) festgestellt werden, dass Farnesol beim Menschen zu keinen Hautirritationen führt. Auch wurde von Lapczynski et al. herausgearbeitet, dass die Substanz von der Food and Drug Administration (FDA) als „GRAS“ (Generally Recognized as Safe) eingestuft wird und dass ein Komitee der FAO/WHO Farnesol als unbedenklichen Aromastoff einstuft [29]. Zudem findet Farnesol, wie durch Kromidas et al. beschrieben, bereits in Kosmetika wie zum Beispiel Deodorantien wegen seiner antibakteriellen Wirkung Verwendung [28]. Jedoch sollte auch berücksichtigt werden, dass Schnuch et al. nachgewiesen haben, dass es sich bei Farnesol um ein Allergen handelt, das bei 1,1% von 2021 getesteten Personen zu allergischen Reaktionen geführt hat [48]. Da diese Erkenntnisse jedoch bei Einsatz von Farnesol und nicht von 2,3-Dihydrofarnesol gewonnen wurden, sollte eine Übertragbarkeit der Versuchsergebnisse genauer untersucht werden. In meinen Experimenten hat das F-ol auch in der niedrigsten untersuchten Konzentration (12,5 µg/ml) bereits seine volle Hemmwirkung auf die Dermatophyten gezeigt. Daher sollten auch weitere Versuche zu einer möglichen Steigerung der Hemmwirkung

durch eine Kombination aus beiden 2,3-Dihydrofarnesol-Enantiomeren in einem Gemisch erfolgen. Auch sollte das 2,3-Dihydrofarnesol hinsichtlich des Einflusses von Temperatur und Wachstumsfortschritt bei Applikation auf seine hemmende Wirkung untersucht werden. Bisher ist noch nicht geklärt, ob es einen Unterschied bei der hemmenden Wirkung dieser Substanz auf Dermatophyten gibt, wenn das Pilzwachstum schon fortgeschrittener ist oder wenn die Versuche bei Temperaturen von über 21°C durchgeführt werden. Auch das wäre eine Fragestellung für weitere Untersuchungen.

4.5. Schlussfolgerungen

Meine Untersuchungen haben gezeigt, dass die (*R*)- und (*S*)-Enantiomere von 2,3-Dihydrofarnesol, die von *C. albicans* sezerniert werden können, unter geeigneten Bedingungen zu einer Wachstumshemmung bei *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum* führen. Die Ergebnisse meiner Untersuchungen legen somit nahe, dass 2,3-Dihydrofarnesol als Antimykotikum in Betracht gezogen werden kann. Auch eine denkbare Hemmung von Dermatophyten bei Mischinfektionen mit *C. albicans* und Dermatophyten durch von *C. albicans* freigesetztem Dihydrofarnesol bedarf weiterer Prüfung.

5. Zusammenfassung

Dermatophyten sind Fadenpilze, die oberflächliche Hautinfektionen (Tinea) auslösen können. Haupterreger sind in Deutschland *Trichophyton (T.) rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Microsporum (M.) canis* und *Epidermophyton (E.) floccosum*. Die Therapie einer Tinea kann Wochen bis Monate benötigen. Dabei haben sich insbesondere Onychomykosen als besonders hartnäckig erwiesen. Diese Erkrankungen gehen oft mit einer erheblichen Minderung der Lebensqualität einher, auch können sie Eintrittspforten für weitere Infektionen sein. Es ist daher sinnvoll, nach wirksameren Therapiealternativen zu suchen.

Der ubiquitäre Hefepilz *Candida (C.) albicans* kann als opportunistischer Erreger vor allem bei immungeschwächten Patienten zu schweren Infektionen führen. Er kommt auch in Mischinfektionen mit Dermatophyten vor und kann 2,3-Dihydrofarnesol freisetzen. Bei Farnesolen handelt es sich um azyklische Sesquiterpene, die auf diverse Mikroorganismen hemmend wirken. Ob 2,3-Dihydrofarnesol eine vergleichbare Wirkung auf Dermatophyten aufweist und welche Rolle es bei Mischinfektionen von *C. albicans* mit Dermatophyten spielen könnte, wurde bislang noch nicht geklärt.

Zielsetzung dieser Dissertation war es daher, die Wirkung von 2,3-Dihydrofarnesol auf *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum* zu ermitteln. Da es um die erste Auslotung einer möglichen Hemmwirkung und nicht um eine Bestimmung minimaler Hemmkonzentrationen (MHK) dieser Substanz ging, wurde ein Verfahren gewählt, das den Besonderheiten von Dermatophyten angepasst ist und sich dadurch von der Methode des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) zur Bestimmung von MHKs unterscheidet. Bei dem angewandten Verfahren wurde das Wachstum von vorgekeimten Konidien der vier Dermatophytenarten über 62 Stunden hinweg durch regelmäßige photometrische Messungen der Extinktionswerte bestimmt. *R*- und *S*- Enantiomere des 2,3-Dihydrofarnesols und ein Gemisch aus Farnesolisomeren wurden in Konzentrationen von 12,5 $\mu\text{g/ml}$ bis 50 $\mu\text{g/ml}$ getestet. Kontrollreihen wurden mit reiner Nährlösung und mit dem bekannten Antimykotikum Fluconazol (50 $\mu\text{g/ml}$) durchgeführt.

Als Ergebnis konnte nachgewiesen werden, dass sowohl die beiden 2,3-Dihydrofarnesolenantiomere als auch das Farnesolisomergemisch unter geeigneten Bedingungen eine signifikante Hemmwirkung auf das Wachstum von *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *E. floccosum* ausüben können. Dabei erwies sich *E. floccosum* als die empfindlichste Dermatophytenart. Insgesamt war die Hemmungswirkung der Dihydrofarnesole bei 50 $\mu\text{g/ml}$ derjenigen von 50 $\mu\text{g/ml}$ Fluconazol vergleichbar oder

überlegen. Vor allem (*S*)-2,3-Dihydrofarnesol könnte daher für die Therapie der Tinea nützlich sein. Diese Möglichkeit sollte weiter untersucht werden.

Bei Mischinfektionen mit Dermatophyten könnte *C. albicans* durch Freisetzen von 2,3-Dihydrofarnesol konkurrierende Mikroorganismen in ihrem Wachstum hemmen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Abad, M.J., Ansuategui, M. und Bermejo, P. (2007). "Active antifungal substances from natural sources." Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Univerity Complutense, Avda
- 2 Abeck, D. und Cremer, H. (2006). Häufige Hautkrankheiten im Kindesalter. Darmstadt, Steinkopf Verlag.
- 3 Akiyama, H., Oono, T., Huh, W.K., Yamasaki, O., Ogawa, S., Katsuyama, M., Ichikawa, H. und Iwatsuki, K. (2002). "Actions of farnesol and xylitol against *Staphylococcus aureus*." Chemotherapy **48**(3): 122-128.
- 4 Altmeyer, P. (2005). Therapielexikon Dermatologie und Allergologie: Therapie kompakt von A-Z. Berlin, Springer.
- 5 Aly, R. (1994). "Ecology and epidemiology of dermatophyte infections." J Am Acad Dermatol **31**(3 Pt 2): 21-25.
- 6 Bibel, D.J. und Smiljanic, R.J. (1979). "Interactions of *Trichophyton mentagrophytes* and *micrococci* on skin culture." J Invest Dermatol **72**: 133-137.
- 7 Blank, I.H. (1939). "Measurement of pH of the skin surface." J Invest Dermatol **2**: 75-79.
- 8 Calderone, R.A. (2002). Candida and candidiasis. Washington, D.C., ASM Press.
- 9 Cutler, J.E. (1991). "Putative virulence factors of *Candida albicans*." Annu Rev Microbiol **45**: 187-218.
- 10 da Silva Barros, M.E., de Assis Santos, D. und Hamdan, J.S. (2007). "Evaluation of susceptibility of *Trichophyton mentagrophytes* and *Trichophyton rubrum* clinical isolates to antifungal drugs using a modified CLSI microdilution method (M38-A)." J Med Microbiol **56**(Pt 4): 514-518.
- 11 Dahl, M.V. und Grando, S.A. (1994). "Chronic dermatophytosis: what is special about *Trichophyton rubrum*?" Adv Dermatol **9**: 97-109.
- 12 Derengowski, L.S., De-Souza-Silva, C., Braz, S.V., Mello-De-Sousa, T.M., Bão, S.N., Kyaw, C.M. und Silva-Pereira, I. (2009). "Antimicrobiol effect of farnesol, a *Candida albicans* quorum sensing molecule, on *Paracoccidioides brasiliensis* growth and morphogenesis." Ann Clin Microbiol Antimicrob **8**: 13.
- 13 Drake, L.A., Patrick, D.L., Fleckman, P., Andr, J., Baran, R., Haneke, E., Sapède, C. und Tosti, A. (1999). "The impact of onychomycosis on quality of life: development of an international onychomycosis-specific questionnaire to measure patient quality of life." J Am Acad Dermatol **41**(2 Pt 1): 189-196.
- 14 Drake, L.A., Scher, R.K., Smith, E.B., Faich, G.A., Smith, S.L., Hong, J.J. und Stiller, M.J. (1998). "Effect of onychomycosis on quality of life." J Am Acad Dermatol **38**(5 Pt 1): 702-704.

- 15 Dupuy, A., Benchikhi, H., Roujeau, J.C., Bernard, P., Vaillant, L., Chosidow, O., Sassolas, B., Guillaume, J.C., Grob, J.J. und Bastuji-Garin, S. (1999). "Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study." BMJ **318**(7198): 1591-1594.
- 16 Fernández-Torres, B., Carrillo, A.J., Martín, E., Del Palacio, A., Moore, M.K., Valverde, A., Serrano, M. und Guarro, J. (2001). "In vitro activities of 10 antifungal drugs against 508 dermatophyte strains." Antimicrob Agents Chemother **45**(9): 2524-2528.
- 17 Giddey, K., Monod, M., Barblan, J., Potts, A., Waridel, P., Zaugg, C. und Quadroni, M. (2007). "Comprehensive analysis of proteins secreted by *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton violaceum* under in vitro conditions." J Proteome Res **6**: 3081-3092.
- 18 Hashimoto, T. und Blumenthal, H.J. (1978). "Carotenogenesis associated with arthrospore formation of *Trichophyton mentagrophytes*." J Bacteriol **136**: 1120-1126.
- 19 Hiruma, M. und Yamaguchi, H. (2003). Dermatophytes. In: Annaissie, E.J., McGinnis, M.R. und Pfaller, M.A. (Hrsg.) Clinical Mycology: 370-379.
- 20 Hof, H. (2003). Mykologie für Mediziner. Stuttgart, Thieme Verlag.
- 21 Inoue, Y., Shiraishi, A., Hada, T., Hirose, K., Hamashima, H. und Shimada, J. (2004). "The antibacterial effects of terpene alcohols on *Staphylococcus aureus* and their mode of action." FEMS Microbiol Lett **237**(2): 325-331.
- 22 Jabra-Rizk, M.A., Meiller, T.F., James, C.E. und Shirliff, M.E. (2006). "Effect of farnesol on *Staphylococcus aureus* biofilm formation and antimicrobial susceptibility." Antimicrob Agents Chemother **50**(4): 1463-1469.
- 23 Jarvis, W.R. (1995). "Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species." Clin Infect Dis **20**(6): 1526-1530.
- 24 Jensen, J.M., Pfeiffer, S., Akaki, T., Schröder, J.M., Kleine, M., Neumann, C., Proksch, E. und Brasch, J. (2007). "Barrier function, epidermal differentiation, and human beta-defensin 2 expression in tinea corporis." J Invest Dermatol **127**(7): 1720-1727.
- 25 Korting, H.C., Ollert, M. und Abeck, D. (1995). "Results of German multicenter study of antimicrobial susceptibilities of *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes* strains causing tinea unguium. German Collaborative Dermatophyte Drug Susceptibility Study Group." Antimicrob Agents Chemother **39**(5): 1206-1208.
- 26 Korting, H.C., Rychlik, R. und Pfeil, B. (2003). "Behandlung der Tinea pedis vom interdigitalen Typ." Dtsch Med Wochenschr **128**(36): 1819-1824.
- 27 Korting, H.C. und Schaller, M. (2001). "Neue Entwicklungen in der medizinischen Mykologie." Hautarzt **52**(2): 91-97.
- 28 Kromidas, L., Perrier, E., Flanagan, J., Rivero, R. und Bonnet, I. (2006). "Release of antimicrobial actives from microcapsules by the action of axillary bacteria." Int J Cosmet Sci. **28**(2): 103-108.

- 29 Lapczynski, A., Bhatia, S.P., Letizia, C.S. und Api, A.M. (2008). "Fragrance material review on farnesol." Food Chem Toxicol **46 Suppl 11**: 149-156.
- 30 Lappin-Scott, H.M., Rogers, M.E., Adlard, M.W., Holt, G. und Noble, W.C. (1985). "Highperformance liquid chromatographic identification of beta-lactam antibiotics produced by dermatophytes." J Appl Bacteriol **59**: 437-441.
- 31 Latscha, H.P., Kazmaier, U. und Klein, H.A. (2008). Organische Chemie: Chemie-Basiswissen II. Berlin Heidelberg, Springer.
- 32 Lemmer, B. und Brune, K. (2004). Pharmakotherapie. Heidelberg, Springer Verlag.
- 33 Martinez-Rossi, N.M., Peres, N.T. und Rossi, A. (2008). "Antifungal resistance mechanisms in dermatophytes." Mycopathologia **166**(5-6): 369-383.
- 34 Mendez-Tovar, L.J. (2010). "Pathogenesis of dermatophytosis and tinea versicolor." Clin Dermatol **28**(2): 185-189.
- 35 Mitra, S., Dolan, K., Foster, T.H. und Wellington, M. (2010). "Imaging morphogenesis of *Candida albicans* during infection in a live animal." J Biomed Opt **15**(1): 010504.
- 36 Monod, M. (2008). "Secreted proteases from dermatophytes." Mycopathologia **166**(285-294).
- 37 Nozawa, Y. und Morita, T. (1986). Molecular mechanisms of antifungal agents associated with membrane ergosterol. Dysfunction of membrane ergosterol and inhibition of ergosterol biosynthesis. In: Iwata, K. und Vanden Bossche, H. (Hrsg) In Vitro and In Vivo Evaluation of Antifungal Agents: International Symposium Proceedings. Amsterdam, Elsevier Science Publishers.
- 38 Oxford, A.E., Raistrick, H. und Simonart, P. (1939). "Studies in the biochemistry of microorganisms: Griseofulvin, C(17)H(17)O(6)Cl, a metabolic product of *Penicillium griseofulvum* Dierckx." Biochem J **33**: 240-248.
- 39 Park, B.J., Taguchi, H., Kamei, K., Matsuzawa, T., Hyon, S.H. und Park, J.C. (2011). "In vitro antifungal activity of epigallocatechin 3-O-gallate against clinical isolates of dermatophytes." Yonsei Med J **52**(3): 535-538.
- 40 Park, M.J., Gwak, K.S., Yang, I., Kim, K.W., Jeung, E.B., Chang, J.W. und Choi, I.G. (2009). "Effect of citral, eugenol, nerolidol and alpha-terpineol on the ultrastructural changes of *Trichophyton mentagrophytes*." Fitoterapia **80**(5): 290:296.
- 41 Perea, S., Ramos, M.J., Garau, M., Gonzalez, A., Noriega, A.R. und del Palacio, A. (2000). "Prevalence and risk factors of tinea unguium and tinea pedis in the general population of Spain." J Clin Microbiol **38**(9): 3226-3230.
- 42 Ramage, G., Saville, S.P., Wickes, B.L. und Lopez-Ribot, J.L. (2002). "Inhibition of *Candida albicans* biofilm formation by farnesol, a quorum-sensing molecule " Appl Environ Microbiol **68**: 5459-5463.

- 43 Reinel, D., Plettenberg, A. und Seebacher, C. (2008). Orale Candidose, Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft.
- 44 Rex, J.H., Alexander, B.D., D., Andes, Arthington-Skaggs, B., Brown, S.D., Chaturveli, V., Espinel-Ingroff, A., Ghannoum, M.A., Knapp, C.C., Motyl, M.R., Ostrosky-Zeichner, L., Pfaller, M., Sheehan, D.J. und Walsh, T.J. (2008). "Reference Method for Broth Dilution Antifungal Sceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard - Second Edition." CLSI document M38-A2 **28**(16).
- 45 Rieth, H. (1967). "D-H-S-Diagnostik." Fortsch Med **85**: 594.
- 46 Roseeuw, D. (1999). "Achilles foot screening project: preliminary results of patients screened by dermatologists." J Eur Acad Dermatol Venereol **12 Suppl 1**: 6-9.
- 47 Sate, A. (1983). "Ultrastructures of the epidermis in Tinea cruris." J Dermatol **10**: 511-518.
- 48 Schnuch, A., Uter, W., Geier, J., Lessmann, H. und Frosch, P.J. (2004). "Contact allergy to farnesol in 2021 consecutively patch tested patients. Results of the IVDK." Contact Dermatitis **50**(3): 117-121.
- 49 Seebacher, C. und Autorengremium (2005). Candidose der Haut, Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft.
- 50 Seebacher, C., Brasch, J. und Autorengremium (2006). Onychomykosen, Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft.
- 51 Seebacher, C., Korting, H.C. und Autorengremium (2008). Tinea der freien Haut, Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft.
- 52 Semighini, C.P., Hornby, J.M., Dumitru, R., Nickerson, K.W. und Harris, S.D. (2006). "Farnesol-induced apoptosis in *Aspergillus nidulans* reveals a possible mechanism for antagonistic interactions between fungi." Mol Microbiol **59**: 753-764.
- 53 Szepietowski, J.C., Reich, A., Pacan, P., Garlowska, E. und Baran, E. (2007). "Evaluation of quality of life in patients with toenail onychomycosis by Polish version of an international onychomycosis-specific questionnaire." J Eur Acad Dermatol Venereol **21**(4): 491-496.
- 54 Tsuboi, R., Ko, I.J. , Takamori, K. und Ogawa, H. (1989). "Isolation of a keratinolytic proteinase from *Trichophyton mentagrophytes* with enzymatic activity at acidic pH." Infect Immun **57**: 3479-3483.
- 55 Weide, M.R. und Ernst, J.F. (1999). "Caco-2 monolayer as a model for transepithelial migration of the fungal pathogen *Candida albicans*." Mycoses **42 Suppl 2**: 61-67.

- 56 Weitzman, I. und Summerbell, R.C. (1995). "The dermatophytes." Clin Microbiol Rev **8**: 240-259.
- 57 Youssef, N., Wyborn, C.H. und Holt, G. (1978). "Antibiotic production by dermatophyte fungi." J Gen Microbiol **105**: 105-111.
- 58 Youssef, N., Wyborn, C.H., Holt, G., Noble, W.C. und Clayton, Y.M. (1979). "Ecological effects of antibiotic production by dermatophyte fungi." J Hyg (Lond) **82**: 301-307.