

Entzündung im Darm – integrative Labordiagnostik und antiinflammatorisch wirkende Naturstoffe

**Dr. rer. nat. Annemarie
Neuner-Kritikos**

Einleitung

Durch eine Schwächung der Barrierefunktion gelangen vermehrt Bakterien der normalen Darmflora direkt auf das Epithel der Darmschleimhaut und dringen teilweise auch in die Darmwand ein, wo sie Entzündungen auslösen können. Dadurch wird die Darmbarriere noch weiter geschädigt, so dass ein Teufelskreis entsteht, noch mehr Bakterien der Darmflora in die Darmwand eindringen können und die Entzündung weiter anfachen. Es entsteht eine chronische Entzündungsreaktion, die nicht nur lokal manifest wird, sondern auch durch übermäßige Produktion von Zytokinen systemisch relevant sein kann. Damit stellen darmassoziierte Entzündungen möglicherweise die wichtigste Ursache für eine „Silent Inflammation“ dar. Daraus resultiert ein erhöhtes Risiko für nicht darmassoziierte Störungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebserkrankungen, Diabetes und neurodegenerative Erkrankungen. Der Ausspruch von Hippokrates „Der Tod sitzt im Darm“ hat damit fast 2.400 Jahre später nichts an Aktualität verloren.

Entzündliche Darmerkrankungen (IBD), zu denen unter anderen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa gehören, verursachen vor allem Diarrhö, Abdominalschmerzen und Blutungen. Es handelt sich hierbei im Wesentlichen um immunvermittelte Erkrankungen, die durch wechselnde Phasen von Aktivität und Ruhe gekennzeichnet sind. Die heutige übliche Medikation im Falle von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit Aminosalicylaten, Kortikosteroiden und immunsupprimierenden Medikamenten hat in der Regel eine limitierte Remission und oft starke Nebenwirkungen wie Infektionen, lokale Reaktionen und sogar Malignität. Außerdem besteht die Gefahr, dass die Wirksamkeit bei Dauermedikation nachlassen könnte. Deswegen wird in der integrativen Medizin zunehmend und vor allem adjuvant nach alternativen pflanzlichen Substanzen gegriffen, die weniger nebenwirkungsbehaftet sind und teilweise mit der schulmedizinischen Medikation gut vergleichbare Wirkungen haben.

Entzündung im Darm und der Stellenwert der Labordiagnostik

Entzündliche Darmerkrankungen (IBD) sind chronische Rückfallerkrankungen mit kontinuierlichem Bedarf an proaktiver Überwachung, um geeignete Behandlungen und Nachsorgestrategien zu entscheiden. Bisher sind die Magen-Darm-Endoskopie mit histologischer Untersuchung von Biopsien und kontrastmittelunterstützte Bildgebung obligatorische Techniken für die Diagnose und die Aktivitätsbeurteilung von CED. Leider ist die vergleichsweise teure gastrointestinale Endoskopie mit Biopsien der einzige Goldstandard, um eine tiefe histologische Remission zu beurteilen. In den letzten Jahrzehnten wurden viele Forschungsbemühungen auf dem Gebiet der CED darauf gerichtet, nicht-invasive und zuverlässige Biomarker der Krankheitslast herauszufinden, die problemlos in Körperflüssigkeiten getestet werden können, ohne die Lebensqualität der Patienten zu beeinträchtigen. Allerdings ist der eine, ideale Biomarker noch zu entdecken. Im diagnostischen Bereich sollten Marker für die Entzündungsbelastung in der Lage sein, chronisch entzündliche Darmerkrankungen von funktionellen Störungen wie dem Reizdarmsyndrom (IBS), das ansonsten in vielen Fällen klinisch nicht unterscheidbar ist, zu differenzieren und die Krankheitsaktivität zu beurteilen. Die Kombination verschiedener Parameter hat in letzter Zeit eine höhere Genauigkeit gezeigt und könnte Einzelmarker-Ansätze in der Zukunft von Forschung und Klinik ersetzen [Dragoni et al, 2021].

Labormedizinische Marker für Entzündung an der Darmschleimhaut

Im Folgenden werden Labormarker vorgestellt, die zur Einschätzung der Entzündungssituation im Darm und des dadurch entstandenen Ausmaßes einer Darmschleimhautschädigung relevant sind. Auf die natürlich in diesem Zusammenhang auch wichtige molekulare quantitative Analyse der Darmkeimbeseidlung wird nicht eingegangen.

CRPs (sensitives C-reaktives Protein) im Blut

C-reaktives Protein und fäkales Calprotectin können als die zuverlässigsten Marker für die Krankheitsaktivität mit nachgewiesenem Nutzen für das Management chronisch entzündlicher Darmerkrankungen angesehen werden. Serum-CRP ist ein Akute-Phase-Protein, das als allgemeiner Entzündungsmarker im IBD-

Bereich weithin anerkannt ist. Da es sich um einen unspezifischen Biomarker handelt, kann CRP auch bei anderen Erkrankungen ansteigen, beispielsweise bei systemischen Infektionen und extraintestinalen Entzündungen. Auch weisen ca. 15% der gesunden Bevölkerung und sogar 20–25% der Patienten mit Morbus Crohn kein Ansprechen auf CRP auf, was zu falsch-negativen Ergebnissen führt [Chang et al, 2015].

Sekretorisches Immunglobulin A (sIgA) im Stuhl

Sekretorisches IgA bildet an den Schleimhäuten eine Schutzbarriere gegen Krankheitserreger und spielt daher eine wichtige Rolle bei der Kontrolle des Darmmilieus, das ständig mit potenziell schädlichen Antigenen wie pathogenen Bakterien, Parasiten, Hefen, Viren, abnormalen Zellantigenen und allergenen Proteinen konfrontiert ist. sIgA-Antikörper binden an antigene Epitope des eindringenden Mikroorganismus, wodurch deren Mobilität und Adhäsion an das Schleimhautepithel eingeschränkt wird. Im Stuhl ist sIgA ein Übersichtsparameter über den Funktionszustand des Schleimhautimmunsystems im Darm (GALT). Die Messung von sIgA im Stuhl hat sich bei vermehrten Infekten und Allergien, aber auch zur Bestimmung des Therapieerfolges immunmodulierender Maßnahmen bewährt [Mantis et al., 2011] (Tab. 1).

Calprotectin im Stuhl

Calprotectin (MRP8/14, S100 A8/A9) hat sich als einer der wertvollsten Biomarker im Stuhl zur Identifizierung einer chronischen Entzündung, aber auch infektiöser Darmerkrankung und zur Unterscheidung zwischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) und Irritabilem Colon (IBS) erwiesen. Calprotectin ist ein immunmodulatorisches Protein, das bis zu 60% des cytosolischen Proteins in neutrophilen Granulozyten und Makrophagen ausmacht. Calprotectin spielt eine zentrale Rolle bei der Abwehr von Neutrophilen und bei entzündlichen Erkrankungen. Die Konzentration von fäkalem Calprotectin spiegelt daher die ansteigende Migration von Neutrophilen durch die entzündete Darmschleimhaut wieder. Calprotectin steigt unspezifisch nicht nur bei entzündlichen Darmerkrankungen an, sondern auch bei jedem anderen Inflammationstyp, sei es durch Krebszellen, Bakterien oder NSAIDs ausgelöst, an. Bei Colitis ulcerosa und generell IBD (inflammatory bowel disease) bei Kindern korreliert Calprotectin mit endoskopischer und histologischer Aktivität. Bei Morbus Crohn ist Calprotectin ein wichtiges Tool zur Abschätzung der Krankheitsaktivität [Sipponen et al, 2008].

Alpha-1-Antitrypsin im Stuhl

Alpha-1-Antitrypsin ist unspezifischer Proteaseinhibitor, der in Leber- und Lungenzellen sowie in Monozyten zur begrenzenden Regulation eines Entzündungs-

Verminderter sIgA-Wert bei	Erhöhter sIgA-Wert bei
Allergien (atopische Rinitis, Asthma bronchiale, Neurodermitis, Nahrungsmittelallergien)	hochregulierter Immunantwort aufgrund chronischer Infektionen wie EBV, CMV, HIV oder Entzündungsreaktionen
Erhöhter Infektanfälligkeit/rezidivierende Infekte	Entzündungsreaktionen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
Immunsuppression (Medikamente, Chemo, Bestrahlung)	
Darmmykosen	

Tab. 1 Sekretorisches IgA vermindert und erhöht

ungsherdes produziert wird. Entzündungen an der Darmschleimhaut führen zu einer erhöhten Produktion. In den Stuhl gelangt Alpha-1-Antitrypsin auch auf passivem Weg, wenn die Darmschleimhaut eine erhöhte Permeabilität aufweist. Ein erhöhter Wert dient also sowohl zur Beurteilung der Aktivität entzündlicher Darmerkrankungen, als auch als Marker für intestinalen Eiweißverlust und eine gestörte Darmbarriere [Florent et al, 1981]. Alpha-1-Antitrypsin steigt nicht immer parallel mit dem Entzündungsmarker Calprotectin im Stuhl an – ein isoliert ansteigender Alpha-1-Antitrypsinwert weist vielmehr in Richtung einer beginnenden, intermittierenden oder mild ausgeprägten Entzündung.

Erhöhte alpha-1-Antitrypsin-Spiegel bei

enteralen Eiweißverlusten durch Colitis ulcerosa und Morbus Crohn und anderer Genese wie Morbus Whipple, nekrotisierende Enterokolitis, Darmtuberkulose, Zöliakie, intestinale Lymphome oder systemischer Lupus erythematoses.
Kolonkarzinom, Darmpolypen, Divertikulitis
Nahrungsmittelallergien
Schwangerschaft

Intestinale alkalische Phosphatase im Stuhl (IAP)

Die alkalische Phosphatase im Stuhl ist ein endotoxinbindendes Protein, das unabhängig von dem lipoproteinbindenden Protein und CD14 agiert. Sie wird von

Verminderter IAP-Spiegel bei	Erhöhter IAP-Spiegel bei
Endotoxin-induzierte Inflammation, luminal Konzentration von Lipopolysacchariden (LPS) hoch (bakterielle Translokation)	Gesteigerter Schutzmechanismus aufgrund Permeabilitätsstörung? (Entgiftung bakterieller Endotoxine, Regulation der transmukosalen bakteriellen Passage)
Besteht oft bei Diabetikern, ggf. Hinweis auf ein latentes metabolisches Syndrom	Dysbiose (Verlust der intestinalen Homöostase)

Tab. 2 Intestinale alkalische Phosphatase vermindert und erhöht

Darmepithelzellen sezerniert und liegt im Darmlumen oder in der Blutzirkulation sowohl membrangebunden als auch frei vor. Sie gehört zu einer Enzymgruppe, die Phosphatester hydrolysiert. Dadurch ist sie in der Lage, luminales aber auch zirkulierendes LPS durch Abspaltung der Phosphatgruppen zu neutralisieren. Weitere wichtige Funktion der intestinalen alkalischen Phosphatase ist die Regulation der Bicarbonat-Ausschüttung verbunden mit der Erhaltung des pH-Wertes. Sie gewährleistet die Absorption von Lipiden und Fettsäuren im Duodenum, erhöht die Zell-Zellverbindungen des Darmepithels (Tight Junctions) und verhindert als membranständiges Enzym die Translokation von schädigenden und entzündungsauslösenden Endotoxinen aus dem Darmlumen [Lalles, 2010, Lau et al., 2016] (Tab. 2).

Labordiagnostik: Marker für Permeabilitätsstörungen an der Darmschleimhaut

„Leaky gut“ ist der Name für eine gestörte Barrierefunktion des Darmes. Wenn der Darm „löchrig“ wird, kommt es zu einem erhöhten Übertritt von Toxinen, Nahrungsbestandteilen und bakteriellen Bestandteilen, wodurch systemische Entzündungen gefördert werden. Die Abklärung einer gestörten Darmbarriere (Leaky Gut) sollte jedoch besonders bei allergischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen (u.a. RA, Zöliakie, Diabetes mellitus Typ I), abdominalen Erkrankungen, metabolischem Syndrom und Fettleber in Betracht gezogen werden. Folgende Parameter können bei der Spurensuche hilfreich sein:

Zonulin im Stuhl

Verschiedene Reize, z. B. der direkte Kontakt mit Bakterien bei fehlender oder unterbrochener intestinaler Mukusschicht oder der Kontakt mit dem Weizenbestandteil Gliadin, veranlassen die Darmepithelzellen Zonulin in das Darmlumen und in die Blutgefäße abzugeben. Zonulin bindet daraufhin an Rezeptoren auf der Oberfläche der Darmepithelzellen und löst eine Signalkaskade aus, die zur Kontraktion von Aktinfilamenten führt. In deren Folge öffnen sich die sogenannten Tight junctions. Damit reguliert Zonulin den Austausch von Flüssigkeit, Makromolekülen und Leukozyten zwischen Blutstrom und Darmlumen und schützt zusätzlich die subepithelialen Schichten. Findet diese Zonulin-vermittelte Öffnung der Tight junctions wiederholt und verstärkt statt, entwickelt sich das Leaky-Gut-Syndrom. Somit ist Zonulin ein wichtiger Marker für eine gestörte Darmpermeabilität [Fasano, 2000]. Erhöhte Zonulinspiegel wurden bei Zöliakie, Diabetes oder bei Adipositas-assoziiierter Insulinresistenz beschrieben. Auch bei inflammatorischen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn werden hohe fäkale, aber auch Serum-Zonulinwerte gefunden.

Ebenso haben Raucher sehr oft nachweisbar erhöhte Zonulinwerte [Malíčková et al 2017].

Erhöhte Zonulinspiegel bei

viralen / bakteriellen Infektionen
rheumatoider Arthritis
chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
Darntumoren
Zöliakie
Typ-1-/2-Diabetes

Beta-Defensin im Stuhl

Humane Defensine sind endogene, antimikrobiell wirksame Peptide, also natürliche Antibiotika. Sie gehören zur angeborenen, unspezifischen Immunabwehr, deren Expression u.a. über Toll-like-Rezeptoren vermittelt werden. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen α - und β -Defensinen. α -Defensine werden primär in Neutrophilen, Makrophagen und Paneth-Zellen des Darms exprimiert, während β -Defensine in Epithelien teilweise konstitutiv (z.B. hBD-1: human Beta-Defensin-1), teilweise aber auch durch proinflammatorische Zytokine, Mikroorganismen und sogar durch die körpereigene Darmflora ausgelöst werden (z.B. hBD-2: human Beta-Defensin-2). Bereits mikromolare Konzentrationen reichen aus, um grampositive und gramnegative Bakterien (u.a. E.coli, Pseudomonas-Spezies), Pilze, Hefen (u.a. Candida albicans), Protozoen (u.a. Gardia lamblia) und einige membranumgebene Viren (u.a. Herpes) effektiv abzutöten. Defensine hemmen nicht nur das Wachstum histaminproduzierender Bakterienstämme und modulieren damit den Histaminhaushalt, sondern greifen zusätzlich regulierend in immunologische Prozesse ein. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen galten lange als reine Autoimmunerkrankungen. Mittlerweile werden ein β -Defensin-2-Mangel bzw. eine Überexpression im Darm als mögliche Risikofaktoren diskutiert [Wehkamp et al, 2001].

Morbus Crohn gilt als eine vorwiegend TH1- und TH17-vermittelte Erkrankung, die durch eine erhöhte Aktivierung von NF κ B und überschießende Freisetzung proinflammatorischer Zytokine in den erkrankten Darmabschnitten charakterisiert ist. Mittlerweile gibt es Hinweise, dass Keime in der Krankheitsentstehung involviert sind: Anders als bei Gesunden, bei denen die Darmschleimhaut nahezu steril ist, zeigt sich bei Morbus-Crohn-Patienten eine große Keimbelastung potentiell pathogener Erreger, die sich wie ein dichter Film direkt auf dem Epithel befinden. Diese Keiminvansion wird auf einen β -Defensin-Mangel zurückgeführt – wahrscheinlich genetisch bedingt. Das Immunsystem reagiert dann durchaus normal auf diese Keiminvansion. Dendritische Zellen lösen über IL12, IL23 und unter Beteiligung von Interferon gamma sowie den eingewanderten Neutrophilen und Monozyten eine

Entzündung aus. Somit scheint nicht das Immunsystem fehlerhaft zu arbeiten, sondern vielmehr stellt die abwehrschwache Darmschleimhaut das Problem dar [Koeninger et al 2020].

Colitis ulcerosa: Im Gegensatz zum Morbus Crohn liegt bei der C. ulcerosa keine gestörte Defensin-Produktion vor. Stattdessen ist die von den Becherzellen der Darmschleimhaut als Pufferzone zwischen der Zelloberfläche und dem Darmlumen produzierte Schleimschicht deutlich verschmälert. Diese Schicht sorgt dafür, dass die im Darm gebildeten Defensine im Bereich der Schleimhaut gehalten werden und dort ihre antimikrobielle Wirkung entfalten. Ist diese Pufferzone geschädigt, gehen die Defensine ins Darmlumen verloren, was die Barrierefunktion des Darmepithels beeinträchtigt und wiederum eine Keim invasion ermöglicht [Koeninger et al 2020] (Tab. 3).

Anti-F-Aktin-Antikörper vom Isotyp IgA im Blut

Aktin gilt als Hauptbestandteil der Mikrofilamente des Zytoskeletts, deren Kontraktion u. a. zum Öffnen der Tight Junctions führt. Anti-F-Aktin-Autoantikörper kristallisieren sich zunehmend als allgemeiner Indikator mäßiger bis schwerer Mikrovillatrophie, auch außerhalb einer Zöliakie, heraus. Sie korrelieren mit der Krankheitsaktivität und sind zur Therapiekontrolle geeignet, da die Titerhöhe mit mukosaler Heilung sinkt [Pedreira et al, 2005].

Verminderter Nachweis von β -Defensin bei	Erhöhter Nachweis von β -Defensin bei
Störungen der Darmmukosa-Integrität (Leaky Gut)	Aktivierung der angeborenen Immunabwehr
Erhöhter Infektanfälligkeit durch unzureichende Antigenneutralisation, toxischer Belastung und/oder Sensibilisierungen gegenüber Nahrungsmittelantigenen	Verstärkter Abwehrreaktion (Mikroben, Antigene, Toxine)
Unphysiologischer Histaminkonzentration im Darmlumen	Akuter Darmschleimhautentzündungen
Morbus Crohn (ohne Beteiligung des Ileums)	Colitis ulcerosa
	Reizdarmsyndrom

Tab. 3 β -Defensin erniedrigt und erhöht

Anti-Glycoprotein 2-Antikörper IgA/IgG im Blut

Das Glycoprotein 2 (GP2) wurde zuerst im Pankreas gefunden, dann aber auch in den M-Zellen der Peyerschen Plaques. Es wird vermutet, dass das Glycoprotein bei der Abwehr mikrobieller Strukturen mitwirkt, indem es an Bakterien anhaftet und deren Adhäsion an den Biofilm verhindert. Das führt zu einer Anlagerung der Mikroben an die Epithelschicht im Bereich der M-Zellen, die eng mit dem Darmimmunsystem

Analytenname	Ergebnis	Ref. -Bereich	Einheit
Entzündungsmarker			
Alpha-1-Antitrypsin (ELISA)	↑ >600	< 400	$\mu\text{g/gStuhl}$
Calprotectin (Stuhl)	↑ 72,0	< 50	$\mu\text{g/g}$
β -Defensin 2 (Stuhl)	15,0	8 - 60	ng/ml
Intestinale alkalische Phosphatase	↑ 320,0	20 - 100	U/ml
Permeabilität			
Zonulin (Stuhl)	↑ 285,0	< 120	ng/ml

Abb. 1 Befundbeispiel: Patientin, 50 J. mit Reizdarmsyndrom. Durchfälle und Verstopfung im Wechsel, starke Blähungen nachts: Entzündungsmarker Alpha 1-Antitrypsin und Calprotectin erhöht. Es ist ein stark entzündliches Geschehen im Darm vorhanden. β -Defensin 2 lag im Normbereich, jedoch Zonulin-Spiegel war erhöht, Letzteres ist ein Hinweis auf eine gestörte Darmpermeabilität (Leaky Gut) aufgrund eines möglichen Funktionsverlustes der Tight Junctions. Die Intestinale alkalische Phosphatase ist erhöht, was auf eine erhöhte Entgiftungsleistung gegenüber bakteriellen Endotoxinen durch eine gestörte Darmpermeabilität (siehe auch Zonulin) hindeutet. Vor einer Darmsanierung mit Prä- und Probiotika wird eine antientzündliche Therapie empfohlen.

assoziiert sind. Folge ist eine Aktivierung des Immunsystems, die mit einer persistierenden Inflammation sowie mit einer Zerstörung der Mukosaschicht und deren Barrierefunktion einhergeht [Pavlidis et al, 2012].

I-FABP – Intestinales fettsäurebindendes Protein im Blut

I-FABP, ein intrazelluläres Protein, wird in Epithelzellen der Schleimhaut im Dünndarmgewebe exprimiert. Wenn eine Schädigung der Darmschleimhaut auftritt, wird I-FABP, das in dem reifen Epithel der Darmzotten liegt, schneller freigesetzt und so steigt die Konzentration im Blutplasma. Bei Dünndarmerkrankungen wie nekrotisierender Enterokolitis und Zöliakie steigen Plasmakonzentrationen an. Bei Fettleibigkeit wird die Integrität der Darmbarriere durch Nahrungsfette gestört, wobei in dessen Verlauf die Darmpermeabilität zunimmt. I-FABP ist also ein relativ neuer Marker im Routinelabor für den Verlust der Darmwandintegrität und Entzündung [Adriaanse et al, 2013].

Die antientzündliche Wirkung einiger Naturstoffe im Darm

Tatsächlich scheint der Darm ein besonderer Ort für die direkte antioxidative Wirkung sekundärer Pflanzenstoffe, wie den Polyphenolen und Flavonoiden, zu sein. Es wird ein biologischer Grund vermutet, dass gerade solche Antioxidantien im Darm oft nicht vollständig absorbiert werden. Die vergleichsweise geringe Bioverfügbarkeit und das hohe antioxidative Potenzial verschiedener sekundärer Pflanzenstoffe scheint für Menschen und Tiere dabei von Vorteil sein. Sekundäre Pflanzenstoffe bieten einen antioxidativen Schutz besonders auch in Teilen des Dickdarms, wo die Konzentrationen der meisten Antioxidantien, die mit der Nahrung aufgenommen und die bereits in den

oberen Darmteilen resorbiert werden, normalerweise eher niedrig sind [Surai KP et al 2004]. Es gibt außer der antioxidativen Wirkung pflanzlicher Extrakte im Darm noch zwei weitere wichtige regulatorische Wege, die durch Gabe sekundärer Pflanzenstoffe an der Mukosa des Kolons heruntergefahren werden, wenn – wie an Ratten gezeigt – diese zugeführt werden: Inflammatorischer Response und der Steroidmetabolismus. Das antientzündliche Potential verschiedener Naturstoffe soll hier insbesondere der Schwerpunkt der folgenden Beschreibung ausgewählter Naturstoffe sein.

Curcumin aus der Gelbwurz – ein antiinflammatorischer Alleskönner

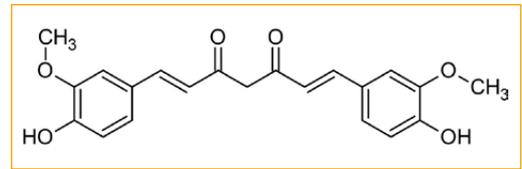


Abb. 2 Das Polyphenol Curcumin (Curcumagelb, Diferuloylmethan), Strukturformel (Wikipedia/ Curcumin)

Curcumin ist ein phytochemischer aktiver Wirkstoff (Diarylheptanoid) und wird aus dem Rhizom der Pflanze Gelbwurz oder *Curcuma longa* gewonnen. Curcuma gehört zur Ingwerfamilie. Curcumin hat ein charakteristisch gelbes Aussehen und ist seit langem ein beliebtes pflanzliches Heilmittel bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Curcumin dämpft den inflammatorischen Response durch Hemmung der Stickoxidproduktion, der Cyclooxygenase 2 (COX2), des Nuclear Factor kappa B (NFκB), der induzierbaren Stickoxid-Synthetase (iNOS) und der Lipoxygenase (LOX) in NK-Zellen und Mak-

Produkte	Ergebnisse	Studiendesign	Publikation
2 g Curcumin + 5-ASA vs. Placebo + 5-ASA	20,51 % reduzierter Rückfall vs. 4,65 % bei Placebo	Dauer und Remission Colitis ulcerosa (CU)	Hanai et al, 2006
Curcumin mit (Bis-) Dime-thoxycurcumin + 5-ASA vs. Placebo + 5-ASA	43,5 % reduzierter Rückfall vs. 22,7 % bei Placebo Mucosale Heilung 52,5 % vs. 36,4 % bei Placebo	Remission, CU	Singla et al, 2014
3 g Curcumin + 5-ASA vs. Placebo + 5-ASA	53,8 % reduzierter Rückfall vs. 0 % bei Placebo Endoskopische Remission 38 % vs. 0 % bei Placebo	Remission, CU	Lang et al, 2015
Curcumin 450 mg mit 5-ASA vs. Placebo	Wenig Unterschied: Remission 31,3 % vs. 27,3 % bei Placebo Mucosale Heilung 36,4 % vs. 30,3 % bei Placebo	Remission, CU	Kedia et al, 2017

Tab. 4 Einige randomisierte Placebo-kontrollierte Studien mit Curcumin bei Colitis ulcerosa (CU) nach Picardo et al 2020. Abkürzung: 5-ASA: Aminosalicylsäure

rophagen. In bisher über 100 präklinischen und klinischen Untersuchungen wurden die antientzündlichen Effekte von Curcumin gezeigt, wobei die bemerkenswertesten Ergebnisse bei Tumorerkrankungen (Lunge, Prostata, Brust, Pankreas, Colon), rheumatoider Arthritis und entzündlichen Darmerkrankungen (IBD: Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) gefunden wurden.

Da Curcumin in vitro den Anstieg einer intestinalen Neutrophilen-Infiltration und die Aktivität von Serinprotease hemmt, wurde es auch als Therapeutikum bei entzündlichen Darmerkrankungen interessant. Ex vivo Studien an Biopsien zeigen eine moderate Hemmung von IL1 β , aber auch starke antientzündliche Effekte durch die Hemmung zahlreicher Enzyme der Entzündungskaskade. Gut untersucht sind in vitro entzündungshemmende und antioxidative Eigenschaften auf menschliche Lymphozyten und Darmepithelzelllinien. Curcumin reduziert histologische Merkmale von Entzündungen und verbessert die Kolitis bei Mäusen. Eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie (50 Probanden) zeigte durch die Einnahme von Curcumin eine verbesserte Remissionsinduktion bei Patienten mit aktiver leichter bis mittelschwerer Colitis ulcerosa, bei denen die reine 5-ASA-Therapie versagt hatte. Lang und Kollegen untersuchten bei randomisierten Patienten mit aktiver leichter bis mittelschwerer Colitis ulcerosa während oraler und topischer Mesalamintherapie die Weiterbehandlung mit 3 g Curcumin/Tag plus Mesalamin und als Placebo nur Mezalamin. In dieser Studie erreichten 53,8% der Patienten, die Curcumin erhielten, im Vergleich zu 0% der Placebogruppe eine klinische Remission ab der 4. Woche. Zusätzlich wurde eine endoskopische Remission bei 38% der Curcumingruppe gegenüber 0% der Placebogruppe beobachtet (Tab. 4). Curcumin war in weiteren Untersuchungen auch bei Patienten mit Colitis ulcerosa unter Sulfasalazin oder 5-ASA, die Aufrechterhaltung der Remission betreffend, wirksam. Hanai und Kollegen randomisierten 89 Patienten mit ruhender Colitis ulcerosa mit Sulfasalazin oder 5-ASA Behandlung und Curcumin (1 g zweimal täglich) gegenüber Placebo. Es wurde hier ebenso gezeigt, dass weniger Patienten in der Curcumin-Gruppe während der 6-monatigen Nachbeobachtung einen Rückfall erlitten (4,7% Placebogruppe vs. 20,5%) (Tab. 4). Nebenwirkungen von Curcumin sind in der Regel mild und umfassen leichte Blähungen, Übelkeit und vorübergehend öfter Stuhlgang. Basierend auf den oben genannten Erkenntnissen und den geringen Nebenwirkungen kann Curcumin mindestens als Ergänzung zur Standardtherapie bei aktiver und ruhender Colitis ulcerosa eingesetzt werden.

Boswellia serrata, der indische Weihrauch – ein starker Lipoxygenase-Hemmer

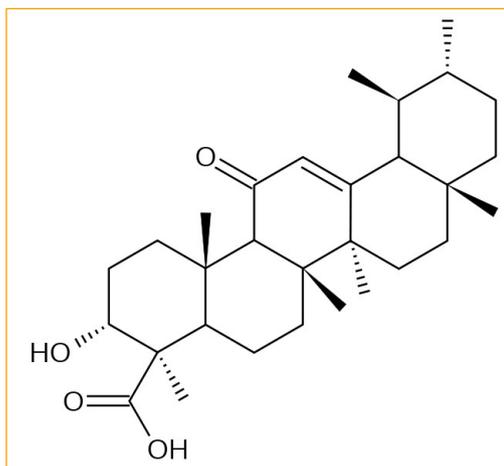


Abb. 3 Pentazyklisches Terpenoid 11-keto-beta-Boswelliasäure aus Pflanzen des Genus *Boswellia* (Wikipedia/11-keto-beta-boswellic acid)

Der Weihrauchbaum wächst in wüstenähnlichen, trockenen Gegenden. Die Wirkstoffe werden aus dem Harz des Baumes gewonnen. *Boswellia serrata*-Harze enthalten Boswelliasäuren, wie die Acetyl-Keto- β -Boswelliasäure, die in erster Linie Hemmstoffe der Lipoxygenase (5-LOX) sind und deswegen entzündungshemmende Eigenschaften haben. Boswellia-Harze wurden schon seit alters in der ayurvedischen Medizin verwendet. Der Einsatz von Boswellia-Extrakten hat sich auch im Bereich entzündlicher Darmerkrankungen, zum Beispiel bei der Behandlung kollagener Kolitis, bewährt. Eine randomisierte Doppelblind-Kontrollstudie zeigte, dass Boswellia-Extrakte bei Morbus Crohn zwar hilfreich, aber weniger wirksam als Mesalamin sind. Von größerem Interesse ist da eine kleine Studie zu juvenilem Morbus Crohn, bei der die Einnahme von Boswellia plus einigen anderen Zutaten positive Wirkung auf die Remissionserhaltung über mehrere Jahre hatte. Auch in einer kleinen offenen Studie, in der Patienten mit Colitis ulcerosa Boswellia-Extrakt für mehr als 6 Wochen einnahmen – betrachtet man die Aufrechterhaltung der Remission – war die Behandlung mit Boswellia der mit Sulfasalazin überlegen. Somit kann auch die Verwendung von Boswellia mindestens als möglicher Zusatz zur Behandlung mit Mesalamin und Sulfasalazin bei gastrointestinalen Erkrankungen empfohlen werden, wobei sich die Wirksamkeit von Boswellia zusammen mit anderen Antioxidantien/antiinflammatorischen Naturstoffen noch weiter erhöhen dürfte [Khan et al 2017].

Teufelskralle

Teufelskralle (*Harpagophytum procumbens*) ist eine im südlichen Afrika heimische Pflanze. Die Früchte haben Widerhaken, die an Krallen erinnern und die der Pflanze den Namen geben. Die knolligen Sekundärwurzeln werden in Teilen Afrikas bei Leber- und Magenbeschwerden sowie bei Gelenkschmerzen eingesetzt; ihm werden analgetische und entzündungshemmende Eigenschaften nachgesagt. Nicht plazebokontrollierte Studien bei rheumatischen und degenerativen Gelenkerkrankungen haben eine Verbesserung der Beweglichkeit und eine deutliche Schmerzreduktion gezeigt. Ex-vivo- und In-vitro-Studien zeigten jedoch keine Wirkung auf die Eicosanoid-Produktion im Vollblut, was darauf hindeutet, dass die entzündungshemmende Wirkung (falls vorhanden) der Teufelskralle durch andere Mechanismen vermittelt wird. Teufelskralle-Extrakte enthalten Avonoide, die sich vor allem als Radikalfänger erwiesen haben. Weitere sekundäre Pflanzenstoffe sind Phenole, die Wasserstoff an Sauerstoffradikale abgeben können, um stabile inerte Verbindungen zu bilden. Die wichtigsten chemischen Substanzen sind Iridoidglycoside (vornehmlich Harpagoside, Harpagide und Procumbide), Zucker (Tetrasaccharide und Stachyose), Triterpene (Oleanol- und Ursolsäure) Phytosterole (Betasitosterol), Coffein-, Cinnamin-Chlorogensäure) und Flavonoide wie Luteolin und Kaempferol. Der sekundäre Pflanzenstoff Harpagosid hemmt in vitro die Synthese verschiedener proinflammatorischer Mediatoren (IL6, IL1 β , TNF α) und Prostaglandin E2 über die Suppression der iNOS und COX2 Expression und die Hemmung der NF κ B-Aktivierung [Georgiev et al, 2013]. Teufelskralle besitzt demnach die Fähigkeit, den Arachidonsäure-Synthesemetabolismus und doch auch einer Eikosanoid-Biosynthese vorzubeugen und so Entzündung zu reduzieren. Extrakte aus der ganzen Pflanze scheinen jedoch die beste Wirksamkeit zu besitzen. Teufelskralle und vor allem hier die vorhandenen Flavonoide und Phenole scheinen antioxidative Enzyme (SOD, Catalase, GPx) dosisabhängig zu aktivieren und die Lipidperoxidation zu reduzieren [Huang et al. 2005].

Silybum maritimum – Mariendistel hat nicht nur entgiftende Eigenschaften

Die Pflanze Mariendistel (*Silybum marianum*) enthält die Flavonoidmischung Silymarin. Standardisierte Extrakte enthalten ca. 65 bis 80 % Flavonolignane (Silybin A und B, Isosilybin A und B, Silychristin und Silydianin) und ca 20 bis 35% Fettsäuren. Die polyphenolischen Verbindungen besitzen eine Reihe stoffwechselregulatorischer Wirkungen. Silybin ist als vorherrschender und primärer Wirkstoff in Silymarin bekannt. Insbesondere ist Silymarin der Goldstandard zur Behandlung von Lebererkrankungen unterschied-

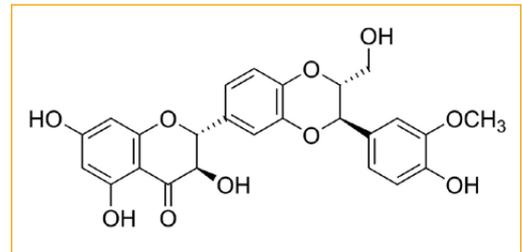


Abb. 4 Flavonoid Silybin (oder Silybinin), primärer Wirkstoff aus der Mariendistel (Wikipedia/Silybinin)

licher Genese. Extrakte der Mariendistel werden seit fast 2.000 Jahren als traditionelle pflanzliche Heilmittel („Lebertonika“) eingesetzt. Daher ist Silymarin vor allem für seine antioxidativen und chemoprotektiven Wirkungen auf die Leber bekannt und wird oft als ergänzende hepatoprotektive Medikation verwendet. Silymarin ist aufgrund seiner starken antioxidativen und geweberegenerierenden Eigenschaften nicht nur leberschützend, sondern auch neuro-, nephro- und kardioprotektiv. Es gibt eine begrenzte Reihe von Arbeiten, die den Einfluss von Silymarin/Silybin auf die Induktion von zellulären Antioxidantien untersucht haben, aber auch die Abwehr über die Modulation verschiedener Transkriptionsfaktoren, einschließlich der Faktoren Nrf2 und NF κ B und entsprechender Gen- und Proteinexpressionen. Ratten, die einem Karzinogen ausgesetzt wurden, zeigten in Gegebenheit von Silymarin ansteigende Aktivitäten von verschiedenen Phase I Entgiftungsenzymen in der Leber und an der Mukosa [Surai, 2015].

Oligoproanthocyanidine – OPCs – das Superpolyphenol aus Traubenkernen

Tatsächlich können Polyphenole eine Rolle bei der Integrität, Entzündung und Permeabilität der Darmschleimhaut spielen. Beispielsweise konnten Weinphenole das Fortschreiten von Darmerkrankungen, die durch oxidativen Stress und Entzündungen gekennzeichnet sind, verhindern beziehungsweise verzögern, indem sie sowohl als Fänger freier Radikale als auch als Modulatoren spezifischer entzündungsbedingter Gene, die an der zellulären Redox-Signalgebung beteiligt sind, wirken. Sie üben ihre Wirkung aus, indem sie Zellsignalwege modulieren, die hauptsächlich als Reaktion auf oxidative und entzündliche Reize aktiviert werden. Nrf2 und NF κ B sind die wichtigsten nachgeschalteten Effektoren [Gessner et al, 2013]. Beispielsweise hatten Schweine, denen ein Traubenkern- und Traubentrestereextrakt verabreicht wurde, eine geringere Transaktivierung von NF κ B und Nrf2 und eine geringere Expression verschiedener Zielgene dieser Transkriptionsfaktoren in der Schleimhaut des Zwölffingerdarms (aber nicht in Leber und Plasma) als Kontrollschweine. Darüber hinaus war

das Verhältnis von Zottenhöhe zu Kryptentiefe und das Verhältnis von Zuwachs zu Futtergabe bei den Tieren, die mit einem Trauben-Extrakt gefüttert wurden, höher als bei den Kontrollen [Gessner et al, 2013]. Bei Mäusen verringerte der diätetisch verabreichte Traubenkernextrakt die Proliferation von Epithelzellen und verstärkte deren Differenzierung. Die Veränderungen des Darmepithels waren mit der Unterdrückung der NF κ B-Signalgebung durch Traubenkernextrakt verbunden. Polyphenolische Verbindungen können auch die Darmintegrität beeinflussen. Beispielsweise erhöhte Traubenkernextrakt (0,1%), der Ratten über 21 Tage mit Trinkwasser verabreicht wurde, signifikant die Expression des Darmübergangspoteins Occludin im proximalen Dickdarm und reduzierte die fäkalen Spiegel des neutrophilen Proteins Calprotectin im Vergleich zur Kontrolle [Goodrich et al, 2012].

Die integrative Medizin bietet wie beschrieben viele labordiagnostische und therapeutische Ansätze zur Ergänzung einer Standarddiagnostik und -behandlung entzündlicher Darmerkrankungen.

Dr. rer. nat. Annemarie Neuner-Kritikos
Schertlinstraße 13
86159 Augsburg | Deutschland
aneuner@neurolab.eu

Literatur

- Adriaanse MP, Tack GJ, Lima Passos VL. Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37: 482–90.
- Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(40): 11246–59.
- Choi HY, Jhun EJ, Lim BO et al. Application of flow injection–chemiluminescence to the study of radical scavenging activity in plants. *Phytother Res* 2000; 14(4): 250–3.
- Dragoni G, Innocenti T, Gall A. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease: How Long before Abandoning Single-Marker Approaches? *Dig Dis* 2021; 39:190–203.
- Dugas AJ Jr, Castaneda-Acosta J, Bonin GC et al. Evaluation of the total peroxyl radical-scavenging capacity of flavonoids: structure activity relationships. *J Nat Prod* 2000; 63(3): 32.
- Fasano A. Regulation of intercellular tight junctions by zonula occludens toxin and its eukaryotic analogue zonulin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000; 915: 214–222.
- Florent C, L'Hirondel C, Desmazes C, Aymes C, Bernier JJ. Intestinal clearance of alpha 1-antitrypsin. A sensitive method for the detection of protein losing enteropathy. *Gastroenterology*. 1981; 81(4): 777–780.
- Gessner DK, Fiesel A, Most E, Dinges J, Wen G, Ringseis R, Eder K: Supplementation of a grape seed and grape marc meal extract decreases activities of the oxidative stress-responsive transcription factors NF- κ B and Nrf2 in the duodenal mucosa of pigs. *Acta Vet. Scand.* 2013, 55, 18.
- Goodrich KM, Fundaro G, Griffin LE, Gran, A, Hulver MW, Ponder MA, Neilson AP: Chronic administration of dietary grape seed extract increases colonic expression of gut tight junction protein occludin and reduces fecal calprotectin: A secondary analysis of healthy Wistar Furth rats. *Nutr. Res.* 2012, 32, 787–794.
- Georgiev MI, Ivanovska N, Alipieva K, Dimitrova P, Verpoorte R. Harpagoside: from Kalahari Desert to pharmacy shelf. *Phytochemistry* 2013; 92: 8–15.
- Hanai H, Iida T, Takeuchi K, et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1502–1506.
- Huang TH, Tran VH, Duke RK, Tan S, Chrubasik S, and Roufogalis BD (2005) Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-kB activation. *J Ethnopharmacol* 13: 11–15.
- Khan I, Samson SE, Grover AK. Antioxidant Supplements and Gastrointestinal Diseases: A Critical Appraisal. *Med Princ Pract* 2017; 26: 201–217.
- Kedia S, Bhatia V, Thareja S, et al. Low dose oral curcumin is not effective in induction of remission in mild to moderate ulcerative colitis: results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017; 8: 147–154.
- Koeninger L, Armbruster NS, Brinch KS, Kjaerulf S, Andersen B, Langnau C, Autenrieth SE, Schneidawind D, Stange EF, Malek NP, Nordkild P, Jensen BAH, Wehkamp J. Human β -Defensin 2 Mediated Immune Modulation as Treatment for Experimental Colitis. *Front Immunol* 2020; 11: 93. doi: 10.3389/fimmu.2020.0009.3.
- Lalles JP. Intestinal alkaline phosphatase: multiple biological roles in maintenance of intestinal homeostasis and modulation by diet. *Nutrition Reviews* 2010; 68(6): 323–332.
- Lang A, Salomon N, Wu JCY, et al. Curcumin in combination with mesalamine induces remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1444–1449.
- Lau E, Marques C, Pestana D, Santoalha M, Carvalho D, Freitas P, Calhau C. The role of I-FABP as a biomarker of intestinal barrier dysfunction driven by gut microbiota changes in obesity. *Nutrition & Metabolism* 2016; 13: 31.
- Liu Z, Ma LP, Zhou B et al. Antioxidative effects of green tea polyphenols on free radical initiated and photosensitized peroxidation of human low density-lipoprotein. *Chem Phys Lipids* 2000; 106(1): 53–63.
- Malíčková K, Francová I, Lukáš M, Kolář M, Králíková E, Bortlík M, Ďuricová D, Štěpánková L, Zvolská K, Pánková A, Zimaa T. Fecal zonulin is elevated in Crohn's disease and in cigarette smokers. *Pract Lab Med*. 2017; 9: 39–44.

- Martínez JA, Etxeberria U, Galar A, Milagro, FI. Role of dietary polyphenols and inflammatory processes on disease progression mediated by the gut microbiota. *Rejuvenation Res* 2013, 16: 435–437.
- Mantis NJ, Rol N, Corthesy B. Secretory IgA's Complex Roles in Immunity and Mucosal Homeostasis in the Gut. *Mucosal Immunol.* 2011; 4(6): 603–611.
- Pavlidis P, Romanidou O, Roggenbuck D, Mytilinaiou MG, Al-Sulttan F, Liaskos C, Smyk DS, Koutsoumpas AL, Rigopoulou EI, Conrad K, Forbes A, Bogdanos DP. Ileal Inflammation May Trigger the Development of GP2-Specific Pancreatic Autoantibodies in Patients with Crohn's Disease. *Clin Developmental Immunol* 2012, Article ID 640835, doi:10.1155/2012/640835.
- Pedreira S, Sugai E, Moreno ML, Vázquez H, Niveloni S, Smecuol E, Mazure R, Kogan Z, Mauriño E, Bai JC. Significance of smooth muscle/anti-actin autoantibodies in celiac disease. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35(2): 83–93.
- Picardo S, Altuwajiri M, Devlin SM, Seow CH. Complementary and alternative medications in the management of inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol* 2020; 13: 1–15.
- Sawa T Nakao M, Akaike T et al. Alkylperoxyl radical-scavenging activity of various flavonoids and other phenolic compounds: implications for the anti-tumor-promoter effect of vegetables. *J Agric Food Chem* 1999; 47(2): 397–402.
- Singla V, Pratap Mouli V, Garg SK, et al. Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis — A randomized, placebo-controlled, pilot study. *J Crohn's Colitis* 2014; 8: 208–214.
- Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: Correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflam Bowel Dis* 2008; 14(1): 40–46.
- Surai PF. Silymarin as a Natural Antioxidant: An Overview of the Current Evidence and Perspectives. *Antioxidants* 201; 4: 204–247.
- Surai KP, Surai PF, Speake BK, Sparks NHC. Antioxidant-prooxidant balance in the intestine: Food for thought. 2. Antioxidants. *Curr Top Nutraceutical Res* 2004, 2: 27–46.
- Wehkampa J, Fellermann K, Herrlinger KR, Baxmann S, Schmidt K, Schwind B, Duchrow M, Wohlschläger C, Feller AC, Stange EF. Human-defensin 2 but not b-defensin 1 is expressed preferentially in colonic mucosa of inflammatory bowel disease. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 745–752.
- Yang G, Wang H, Kang Y, Zhu MJ: Grape seed extract improves epithelial structure and suppresses inflammation in ileum of IL-10-deficient mice. *Food Funct.* 2014, 5, 2558–2563.