Deutsches Tee-Institut

Wissenschaftlicher Informationsdienst Tee

Ausgabe 1/2009, September 2009

Untersuchungen zum Potential des Grünen Tees in der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Von Dr. Sabine Westphal, Universität Bielefeld, Fachbereich Chemie,
Arbeitskreis Biochemie I, Bielefeld

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind weit verbreitet und treten typischerweise zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr erstmals auf. Diese Erkrankungen zeichnen sich durch immer wiederkehrende oder dauerhafte Entzündungen im Darmbereich aus. Obwohl die Ursachen für CEDs noch nicht ausreichend bekannt sind, zeichnet sich ab, dass der regelmäßige Genuss von Grünem Tee die Heilung unterstützen kann.

Frau Dr. Sabine Westphal von der Universität Bielefeld erläutert das Krankenbild chronisch entzündlicher Darmerkrankungen und zeigt Behandlungsmöglichkeiten und deren Wirkung auf, vornehmlich in Bezug auf das in Grünem Tee enthaltene antiinflammatorisch-wirkende Epigallocatechin-3-gallat.

Untersuchungen zum Potential des Grünen Tees in der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Von Dr. Sabine Westphal, Universität Bielefeld, Fachbereich Chemie,
Arbeitskreis Biochemie I, Bielefeld

Einleitung

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind durch wiederkehrende (rezidivierende) oder kontinuierliche entzündliche Zustände des Darms gekennzeichnet. Obwohl die genauen Ursachen dieser Erkrankungen noch nicht ausreichend bekannt sind, scheint zum einen eine erhöhte Konzentration von reaktiven Sauerstoffspezies im Darmgewebe in Kombination mit einer Reduktion antioxidativ wirkender Enzyme eine Hauptursache für das Auftreten dieser Erkrankungen zu sein. Zum anderen scheint ein vermehrtes Auftreten spezifischer, entzündungsfördernder Botenstoffe die Erkrankung voranzutreiben. Epigallocatechin-3-gallat (EGCG), ein Catechin, das in sehr großen Mengen insbesondere im Grünen Tee vorkommt, zeichnet sich durch ein ausgesprochen hohes antioxidatives und antientzündliches Potential aus. Aus diesem Grunde könnte das EGCG sich als Therapeutikum chronisch entzündlicher Darmerkrankungen eignen.
Die beiden häufigsten Vertreter der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen stellen die Colitis ulcerosa und der Morbus Crohn dar, die im Folgenden kurz vorgestellt werden sollen.

Colitis ulcerosa

In Europa leiden etwa 200 von 100.000 Einwohnern an einer Colitis ulcerosa. Frauen und Männer sind in etwa gleich häufig betroffen. Das typische Erkrankungsalter liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Die Colitis ulcerosa zeichnet sich durch einen entzündlichen Befall des Mastdarms (Rektums) und Dickdarms (Colon) aus. Die Entzündung breitet sich kontinuierlich vom Rektum beginnend aus, also von anal nach oral, und ist auf die Darmschleimhaut (Mukosa und Submukosa) beschränkt. Klinisch treten folgende Symptome auf:

- Blutige Durchfälle (bis zu 40-mal pro Tag) mit Eiter- und Schleimbeimengungen im Stuhl. Der Blutverlust kann zu einer Blutarmut (Anämie) führen, massive Blutungen können lebensbedrohlich sein.

- Schmerzhafter Stuhldrang (Tenesmus)
- Blähungen, nicht selten in Kombination mit einer Stuhlinkontinenz
- Kolikartige Bauchschmerzen meist im linken Unterbauch
- Gewichtsabnahme, Müdigkeit und Leistungsverlust
- Selten treten Entzündungen von Gelenken (Arthritiden), Haut oder Augen auf.

Gefürchtete Komplikationen einer Colitis ulcerosa sind massive Blutungen mit Schockgefahr und das sog. toxische Megacolon, eine Dehnung (Dilatation) des Darms mit nachfolgender Darmlähmung und der Gefahr einer Bauchfellentzündung (Peritonitis) und / oder eines Darmdurchbruchs. Auch die Gefahr an Darmkrebs oder an der sog. primär sklerosierende Cholangitis (Entzündung und Einengung der Gallenwege) zu erkranken, ist erhöht.

Morbus Crohn

In den westlichen Industriestaaten liegt die jährliche Anzahl von Neuerkrankungen an Morbus Crohn bei etwa 7-8 auf 100.000 Einwohner, die Prävalenz (der Bestand an Erkrankten) bei etwa 150 auf 100.000. Beide Geschlechter sind in etwa gleich häufig betroffen, meist erkranken junge Erwachsene zwischen dem 16. und 35. Lebensjahr.
Beim Morbus Crohn handelt es sich um eine chronische Entzündung, die den gesamten Magen-Darm-Trakt von der Mundhöhle bis zum After betreffen kann. Bevorzugt befallen sind der untere Dünndarm (terminales Ileum) und der Dickdarm (Colon), seltener die Speiseröhre (Ösophagus) und der Mund. Charakteristisch für den Morbus Crohn ist der diskontinuierliche, segmentale Befall der Darmschleimhaut, es können also gleichzeitig mehrere Darmabschnitte erkrankt sein, die durch gesunde Abschnitte voneinander getrennt sind. Leitsymptome beim Morbus Crohn sind:

- wässrige Durchfälle und krampfartige Schmerzen, besonders im rechten Unterbauch
- Gewichtsverlust infolge von Eiweißverlusten über den Darm ist häufig
- Fieber, ein Anstieg der weißen Blutkörperchen (Leukozytose) und Anämie infolge des Blutverlustes

Komplikationen treten häufig in Form von Fisteln und Abszessen auf. Aber auch der Darmverschluss (mechanischer Ileus) und selten auch das toxische Megacolon treten in Folge der Erkrankung auf.

Die **Ätiopathogenese (**Ursache der Entstehung der Erkrankung) sowohl für die Colitis ulcerosa als auch den Morbus Crohn ist trotz intensiver Forschung noch weitgehend ungeklärt. Es wird heute jedoch bei beiden Erkrankungen von einem Zusammenspiel genetischer, umweltbedingter, mikrobieller und immunologischer Faktoren ausgegangen. Deshalb ist eine kausale Behandlung dieser Erkrankungen bislang noch nicht möglich. Die Therapie besteht in der Verabreichung entzündungshemmender und / oder immunsuppressiver Medikamente. Mittel der Wahl stellen heute 5-Aminosalicylsäure, Sulfasalazin sowie bei schwereren Verlaufsformen Corticosteroide, Azathioprin, Mercaptopurine und Cyclosporine dar. Bei der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen mit den genannten Wirkstoffen kommt es jedoch zu teilweise heftigen unerwünschter Nebenwirkungen. Auch die Anwendung der sogenannten Biologika wie TNF-α Antikörper (z.B. Remicade®) stellt nicht in allen Fällen ein wirksames Therapiekonzept dar, da es, insbesondere nach längerer Behandlungsdauer, zum Versagen der Therapie oder zu schweren allergischen Reaktionen kommt, was nicht selten den Abbruch der Therapie oder sogar die chirurgische Entfernung erkrankter Darmregionen erforderlich macht.
Aus diesem Grund ist es unabdingbar, alternative Therapiekonzepte zu entwickeln, die vergleichbare Wirksamkeiten wie etablierte Medikamente aufweisen, jedoch weniger Nebenwirkungen verursachen. Ziel ist es hier zum einen, die Remissionszeiten, d.h. die Zeiten, in denen keine Krankheitszeichen auftreten, zu verlängern, zum anderen, auftretende Schübe abzumildern und insbesondere fulminante Schübe zu verhindern.

Das Epigallocatechingallat (EGCG)

Eine mögliche Alternative zur Prävention und positiven Beeinflussung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen könnten Vertreter der sogenannten **sekundären Pflanzenstoffe** darstellen. Hierunter versteht man Substanzen, die vom pflanzlichen Organismus in teilweise hoch spezialisierten Stoffwechselwegen synthetisiert werden und spezifische Wirkungen auf andere Organismen ausüben, weshalb sie in zunehmendem Maße von Pharmazie und Medizin genutzt werden. Wichtige Vertreter der sekundären Pflanzenstoffe stellen die Alkaloide (z.B. Morphin, Atropin), die Isoprenoide (z.B. β-Carotin, Herzglykoside) sowie die Polyphenole dar. Unter den Polyphenolen nehmen die sogenannten Flavonoide eine herausragende Bedeutung ein. Bei den Flavonoiden handelt es sich um bioaktive Stoffe, die ubiquitär im Pflanzenreich vorkommen. Flavonoide bestehen

grundsätzlich aus 3 Kohlenstoffringen mit 2 aromatischen und einem O-heterozyklischen Ring.

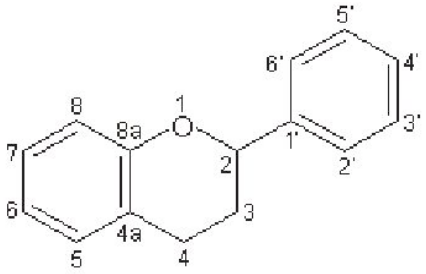

Abb. 1: Flavan-Grundgerüst

Derzeit sind etwa 6500 verschiedene Verbindungen bekannt. Es konnten zahlreiche positive Effekte der Flavonoide nachgewiesen werden. Hierzu zählen in erster Linie antientzündliche (antiinflammatorische), immunmodulatorische, antioxidative und antikanzerogene Wirkungen.

Ein hochwirksamer Vertreter der Flavonoide ist das EGCG. Es ist mit ca. 65% des Gesamtcatechins der wichtigste Vertreter der Catechine im Grünen Tee[1]. Im Schwarzen Tee ist der Anteil an Catechinen deutlich geringer, da aufgrund der Fermentation die Catechine zu oligomeren Theaflavinen reagieren. In geringeren Konzentrationen enthält der Grüne Tee darüber hinaus weitere Catechine wie ECG (Epicatechingallat), EGC (Epigallocatechin) und EC (Epicatechin), Purinalkaloide wie Coffein sowie die charakteristische und pharmakologisch interessante Aminosäure Theanin.

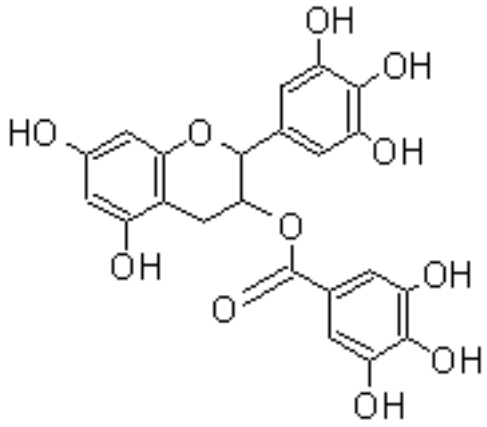

Abb. 2: Molekularstruktur des EGCG

Die positiven gesundheitlichen Effekte des Grünen Tees werden überwiegend dem EGCG zugesprochen, obwohl eine synergistische Wirkung der Catechine angenommen wird. Die Effekte des EGCG umfassen u.a. ausgeprägte antioxidative Wirkungen,

immunmodulatorische Eigenschaften, eine Modulation der Zytokinsekretion (Botenstoffe des Immunsystems), eine regulierende Funktion bei proliferativen (Zellvermehrung) und apoptotischen (programmierter Zelltod) Vorgängen, die in *in vitro* [2,3,4,5] und tierexperimentellen Studien[6,7] nachgewiesen werden konnten.

Reaktive Sauerstoffspezies und CED

Es gibt zahlreiche Hinweise, dass reaktive Sauerstoffspezies (ROS) wie Peroxidradikale ($O_2^{\cdot}$), Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und Hydroxylradikale ($OH^{\cdot}$) mögliche Faktoren für die Initiierung und / oder das Voranschreiten von entzündlichen Prozessen[8]. Diese reaktiven Sauerstoffspezies stehen auch im Verdacht, an der Entstehung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen beteiligt zu sein. Diese ROS werden in großen Mengen von den massiv in das Darmgewebe eingewanderten Leukozyten (weiße Blutkörperchen) produziert und führen hier zu schweren Gewebeschäden. Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren der Zellmembranen sind das Hauptangriffsziel dieser reaktiven Sauerstoffspezies. Ist der Prozess dieser sog. Lipidperoxidation einmal initiiert, schreitet er in einer Kettenreaktion voran, so dass ein einzelnes oxidativ wirkendes Molekül viele Lipidmoleküle angreifen kann. Die Lipidperoxidation bewirkt eine Änderung der Fluidität der Zellmembran, so dass die Aktivität von Membranproteinen, Transportern und Rezeptoren beeinträchtigt wird[9]. Die Zellschäden führen darüber hinaus zu Neutrophileneinwanderung in das Gewebe und zur veränderten Zytokinproduktion[10]. Die Lipidperoxidation ist in geringem Umfang ein natürlicher Prozess, der durch zelleigene antioxidative Mechanismen in Schach gehalten wird. Insbesondere lipidlösliche Antioxidantien wie Vitamin E und ß-Carotin (Vorstufe des Vitamin A) sowie Glutathion und antioxidative Enzyme wie die Catalase, Peroxiddismutase und Glutathionperoxidase sind in der Lage, die Lipidoxidation zu verhindern, indem sie ROS abfangen. Bei der Ausbildung von Erkrankungen wie CED versagen diese Verteidigungsmechanismen jedoch, so dass große Mengen an ROS zu weit reichenden Gewebeschäden führen[11]. Neben der Peroxidation der Membranlipide, führen ROS zu Schädigungen von Proteinen und der DNA[12,13]. Darüber hinaus zeigen ROS immunmodulatorische Eigenschaften. Sie vermitteln die Infiltration und Anreicherung von Neutrophilen (eine besondere Form weißer Blutkörperchen)[14], aktivieren T-Lymphozyten und induzieren die Angiogenese (Blutgefäßbildung)[15]. ROS sind ebenfalls an der Aktivierung bzw. Inaktivierung einer Vielzahl von Kinasen (spezielle Enzyme) und Transkriptionsfaktoren

beteiligt. Insbesondere die Beeinflussung der Transkriptionsfaktoren NF-κB und AP-1 ist von besonderer Bedeutung. Diese beiden Transkriptionsfaktoren werden im Rahmen intestinaler (im Darm lokalisierter) Entzündungen aktiviert und führen zur verstärkten Transkription von inflammatorischen Genen wie TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8 und iNOS[16]. Insbesondere H_2O_2 ist in der Lage, NF-κB zu aktivieren[17] und somit das Entzündungsgeschehen voranzutreiben.
In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass zum einen die ROS Produktion im Darm von Crohn- und Colitis-Patienten stark erhöht ist, zum anderen, dass eine verminderte Produktion von antioxidativ wirkenden Enzymen zu beobachten ist[18,19].
EGCG besitzt ein sehr hohes antioxidatives Potential, das etwa zehnmal größer ist, als das von Vitamin C oder β-Carotin[20]. EGCG hemmt auch das besonders aggressive freie Radikal Peroxynitrit und bewirkt somit einen Spareffekt auf Vitamin E und β-Carotin. Aus diesem Grund könnte EGCG einen äußerst positiven Effekt auf den Verlauf der CED haben, indem es die freien Sauerstoffradikale eliminiert und somit weitere Gewebeschäden verhindern könnte. Dieses würde eine weitergehende Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, eine überschießende Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und Neutrophileneinwanderung unterbinden, so dass eine signifikante Besserung des Erkrankungsgeschehens zu erwarten ist.

Immunmodulation und CED

Grundlegende Veränderungen des Immunsystems im Darm konnten sowohl bei Patienten mit Morbus Crohn als auch Colitis ulcerosa nachgewiesen werden. Das darmeigene Immunsystem wird durch eine fein abgestimmte Balance zwischen Effektorzellen (Th1/Th2/Th17 Zellen) und regulatorischen Zellen kontrolliert. Ein Anstieg der Effektorzell-Population oder eine Reduktion der regulatorischen Zellen kann zu einer mukosalen (Schleimhaut) Entzündung führen. Die Kommunikation zwischen den unterschiedlichen Zellen des Immunsystems wird durch spezifische Botenstoffe, die sogenannten Zytokine, vermittelt. Da sich bestimmte Immunzellpopulationen durch ein spezifisches Zytokin-Expressionsmuster auszeichnen, führen Veränderungen dieser Populationen unweigerlich zu Störungen der Zytokinbalance. Für eine Vielzahl von Zytokinen sind Veränderungen bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beschrieben worden. Eine besondere pathogenetische Rolle spielen die Zytokine IL-6, IL-12, IL-18 und TNF-α.

Bioverfügbarkeit von EGCG

Die absolute Bioverfügbarkeit des EGCG beträgt in Mäusen ca. 25%, in Ratten nur ca. 1,5%[21]. Ursache für diese geringe Bioverfügbarkeit ist eine umfassende chemische Veränderung (Methylierung, Glucuronidierung und Sulfonierung) des EGCG *in vivo*. Piperin, ein Alkaloid aus dem schwarzen Pfeffer (*Piper nigrum*), hemmt insbesondere die Glucuronidierung des EGCG, so dass eine kombinierte Gabe von EGCG und Piperin die Bioverfügbarkeit des EGCG erheblich erhöht[21].

EGCG – Wirkungen im Tiermodell der Colitis

Es gibt bislang nur wenige tierexperimentelle Arbeiten, die sich mit der Wirksamkeit des Grünen Tees gegenüber chronisch entzündlicher Darmerkrankungen auseinandersetzten[22, 23, 24, 25]. Diese Studien verwendeten jedoch meist einen Extrakt aus Grünem Tee, dessen Zusammensetzung und insbesondere dessen EGCG Gehalt stark variiert oder sie testeten eine Reihe antioxidativ wirksamer Substanzen anhand weniger Parameter. Eine Studie von 2008 befasste sich mit dem Einfluss des EGCG auf eine experimentelle Colitis bei Mäusen in Hinblick auf Zytokinexpression und Regulation von Transkriptionsfaktoren[26], eine weitere untersuchte weitgehend die gleichen Parameter in einem Rattenmodell[27]. Studien zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs chronisch entzündlicher Darmerkrankungen durch den Konsum von Grünem Tee oder der Verabreichung von EGCG beim Menschen gibt es bislang noch nicht.

Das vermehrte Auftreten reaktiver Sauerstoffspezies, die geringere Expression an antioxidativ wirkenden Enzymen und die vermehrte Produktion proinflammatorischer Zytokine sind wichtige Faktoren in der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, gleichermaßen beim Morbus Crohn als auch der Colitis ulcerosa. Da das EGCG sowohl starke antinflammatorische als auch antioxidative Eigenschaften aufweist, wurde von uns, der Arbeitsgruppe des Instituts für Biochemie I an der Universität Bielefeld, das Potential des EGCG in einem Colitis-Modell in der Maus ausgelotet.

Hierzu wurde Mäusen täglich präventiv 7mg/kg Körpergewicht (KG) EGCG und 3mg/kg KG Piperin - zur Stabilisierung des EGCG nach Aufnahme - oral appliziert. Die Menge an appliziertem EGCG würde einer Menge entsprechen, die in ca. 3,5-5 Tassen Grüntee (bei einem durchschnittlichen Gehalt von 100-150 mg EGCG/Tasse) enthalten ist. Nach einer Woche Vorlauf wurde bei den Tieren eine chronische Dickdarmentzündung (Colitis) mittels der chemischen Substanz DSS ausgelöst und der Verlauf im Vergleich zu nicht behandelten

Tieren untersucht (DSS = Abk.: Dextran Sodium Sulfate/dt. Natrium Dexransulfat; ein Detergenz, das die Darmschleimhaut reizt und dadurch eine Darmentzündung verursacht).

EGCG stabilisiert den Gewichtsverlauf und sichert das Überleben von DSS-behandelten Mäusen

Die Gabe von DSS und die nachfolgende Colits bewirkte eine deutliche Gewichtsabnahme der Mäuse der nicht behandelten Kontrollgruppe (von bis zu 20 %), wohingegen die Mäuse, die mit EGCG und Piperin behandelt wurden sogar noch an Gewicht zunahmen. Des Weiteren kam es während des Versuches innerhalb der behandelten Gruppe zu keinen Todesfällen, wohingegen in der unbehandelten Gruppe ca. 20% der Mäuse während des Versuches starben.

EGCG verhindert Colonverkürzung und bewirkt besseren Histologiescore

Als Folge der Behandlung mit DSS und der daraus resultierenden Colitis kam es ohne Behandlung zu einer deutlichen Verkürzung und Verdickung des Colons (Dickdarm). Diese Veränderungen traten nach Behandlung mit EGCG und Piperin nur noch in äußerst abgeschwächter Form auf. Ebenso zeigte die Histologie (Gewebeschnitte) von Darmpräparaten aus behandelten Mäusen einen weitgehend gesunden Darm, wohingegen der Darm von unbehandelten Mäusen deutliche Entzündungszeichen zeigte.

EGCG verringert MDA-Konzentration im Gewebe und steigert die Expression antioxidativer Enzyme

Der Einfluss radikaler Sauerstoffspezies (ROS) bewirkte eine Lipidperoxidation der Zellmembranen. Ein Endprodukt dieser Lipidperoxidation stellte das Malondialdehyd (MDA) dar. Die Menge an MDA reflektierte somit indirekt die auftretenden reaktiven Sauerstoffspezies. Die gemessene Menge an MDA im Darmgewebe von EGCG/Piperin behandelten Mäusen war deutlich geringer als im Gewebe unbehandelter Mäuse.

Die Analyse von antioxidativ wirkenden Enzymen mittels Real-Time PCR ergab, dass die Expression im Darmgewebe behandelter Mäuse deutlich erhöht war. Offensichtlich bewirkte die Gabe von EGCG/Piperin zum einen eine Eliminierung von ROS durch eine erhöhte Expression antioxidativ wirkender Enzyme, zum anderen eliminierte EGCG selbst aufgrund seines hohen antioxidativen Potentials reaktive Sauerstoffspezies.

EGCG verringert MPO-Konzentration im Gewebe

Die Myeloperoxidase (MPO) ist ein Enzym, das in einer Reihe von Immunzellen (neutrophile Granulozyten, Monozyten und Gewebsmakrophagen) vorkommt und bei der Regulation und Terminierung von Entzündungsprozessen eine entscheidende Rolle spielt. Ein erhöhter Spiegel an MPO deutet auf eine erhöhte Entzündungsaktivität hin.

Die Analyse von Darmgewebe aus Mäusen, die mit EGCG/Piperin behandelt wurden, zeigte eine stark erniedrigte MPO Expression im Vergleich zu unbehandelten Mäusen. EGCG kann also die Aktivität bestimmter Immunzellen und somit das Entzündungsgeschehen eindämmen.

EGCG reduziert proinflammatorische Zytokine in vitro

Zytokine sind körpereigene Botenstoffe, die die Kommunikation zwischen den Körper- und Immunzellen regeln. Hierbei sind sowohl Zytokine bekannt, die die Entzündung fördern (proinflammatorisch) als auch solche, die die Entzündung eindämmen (antiinflammatorisch) können. Es ist bekannt, dass im Darm insbesondere TNF-α, als auch IL-6 dafür verantwortlich sind, Entzündungen auszulösen und voranzutreiben. Unsere Untersuchungen an isolierten Makrophagen (spezielle Immunzellen), bei denen mittels Lipopolysaccharid (LPS), einem Bestandteil der äußeren Zellmembran gramnegativer Bakterien, ein Entzündungssignal provoziert wurde, zeigten, dass unter dem Einfluss von EGCG eine stark verminderte TNF-α und IL-6 Ausschüttung beobachtet werden konnte. EGCG kann also ein von Makrophagen ausgehendes Entzündungssignal stark abschwächen bzw. unterbinden.

Zusammenfassung und Ausblick

Epigallocatechin-3-gallat (EGCG), das in großen Mengen vornehmlich im Grünen Tee vorkommt, zeichnet sich insbesondere durch ein hohes entzündungshemmendes (antiinflammatorisches) und antioxidatives (Eliminierung von reaktiven Sauerstoffspezies, ROS) Potential aus. Aus diesem Grunde liegt das Hauptaugenmerk der aktuellen Forschung auch auf Erkrankungen, die mit einer erhöhten Entzündungsaktivität und / oder einer erhöhten Aktivität von ROS einhergehen. Hierzu gehören insbesondere Tumorerkrankungen, Herz-Kreislauferkrankungen und neurodegenerative Erkrankungen (z.B. Alzheimer).

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind gekennzeichnet durch immer wiederkehrende, teils blutige Durchfälle, die die Lebensqualität der Betroffenen stark herabsetzen. Unsere eigenen Untersuchungen an Mäusen konnten eindeutig zeigen, dass

EGCG einen äußerst positiven Einfluss auf den Verlauf einer experimentellen chronischen Darmentzündung ausübt. Die Verabreichung einer Kombination aus EGCG und Piperin - zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit des EGCG - setzte sowohl die Entzündungsaktivität als auch das Auftreten von ROS in Mäusen mit einer künstlich hervorgerufenen Colitis drastisch herab. Diese Ergebnisse geben Anlass zur Hoffnung, dass das EGCG in naher Zukunft als Therapeutikum für chronisch entzündliche Darmerkrankungen einsetzbar ist, um zumindest die Remissionszeit (Zeit zwischen zwei Schüben) zu verlängern und / oder auftretende Schübe abzumildern.

Weitere Untersuchungen sind jedoch notwendig, um die genauen Mechanismen und eine genaue Dosierung zu evaluieren.

Herausgeber: Deutsches Tee-Institut · Sonninstrasse 28 · 20097 Hamburg
Tel.: +49 40-23 60 16-34 · Fax: +49 40-23 60 16-10 · E-Mail: tee@wga-hh.de
Online-Version unter: **www.teeverband.de**

Literatur

[1] GRAHAM, H. N., 1992. Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. *Prev Med,* 21**,** 334-50.

[2] AHN, H. Y., XU, Y., DAVIDGE, S. T., 2008. Epigallocatechin-3-O-gallate inhibits TNFalpha-induced monocyte chemotactic protein-1 production from vascular endothelial cells. *Life Sci,* 82**,** 964-8.

[3] AHN, S. C., KIM, G. Y., KIM, J. H., BAIK, S. W., HAN, M. K., LEE, H. J., MOON, D. O., LEE, C. M., KANG, J. H., KIM, B. H., OH, Y. H., PARK, Y. M., 2004. Epigallocatechin-3-gallate, constituent of green tea, suppresses the LPS-induced phenotypic and functional maturation of murine dendritic cells through inhibition of mitogen-activated protein kinases and NF-kappaB. *Biochem Biophys Res Commun,* 313**,** 148-55.

[4] JUNG, Y. D., KIM, M. S., SHIN, B. A., CHAY, K. O., AHN, B. W., LIU, W., BUCANA, C. D., GALLICK, G. E., ELLIS, L. M., 2001. EGCG, a major component of green tea, inhibits tumour growth by inhibiting VEGF induction in human colon carcinoma cells. *Br J Cancer,* 84**,** 844-50.

[5] YOO, H. G., SHIN, B. A., PARK, J. C., KIM, H. S., KIM, W. J., CHAY, K. O., AHN, B. W., PARK, R. K., ELLIS, L. M., JUNG, Y. D., 2002. Induction of apoptosis by the green tea flavonol (-)-epigallocatechin-3-gallate in human endothelial ECV 304 cells. *Anticancer Res,* 22**,** 3373-8.

[6] YANG, F., OZ, H. S., BARVE, S., DE VILLIERS, W. J., MCCLAIN, C. J., VARILEK, G. W., 2001. The green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate blocks nuclear factor-kappa B activation by inhibiting I kappa B kinase activity in the intestinal epithelial cell line IEC-6. *Mol Pharmacol,* 60**,** 528-33.

[7] VARILEK, G. W., YANG, F., LEE, E. Y., DEVILLIERS, W. J., ZHONG, J., OZ, H. S., WESTBERRY, K. F., MCCLAIN, C. J., 2001. Green tea polyphenol extract attenuates inflammation in interleukin-2-deficient mice, a model of autoimmunity. *J Nutr,* 131**,** 2034-9.

[8] KRUIDENIER, L., VERSPAGET, H. W., 2002. Review article: oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease--radicals or ridiculous? *Aliment Pharmacol Ther,* 16**,** 1997-2015.

[9] OHYASHIKI, T., OHTSUKA, T., MOHRI, T., 1986. A change in the lipid fluidity of the porcine intestinal brush-border membranes by lipid peroxidation. Studies using pyrene and fluorescent stearic acid derivatives. *Biochim Biophys Acta,* 861**,** 311-8.

[10] HOGG, N., KALYANARAMAN, B., 1999. Nitric oxide and lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta,* 1411**,** 378-84.

[11] KRUIDENIER, L., KUIPER, I., VAN DUIJN, W., MIEREMET-OOMS, M. A., VAN HOGEZAND, R. A., LAMERS, C. B., VERSPAGET, H. W., 2003. Imbalanced secondary mucosal antioxidant response in inflammatory bowel disease. *J Pathol,* 201**,** 17-27.

[12] STADTMAN, E. R., BERLETT, B. S., 1997. Reactive oxygen-mediated protein oxidation in aging and disease. *Chem Res Toxicol,* 10**,** 485-94.

[13] HENLE, E. S., LINN, S., 1997. Formation, prevention, and repair of DNA damage by iron/hydrogen peroxide. *J Biol Chem,* 272**,** 19095-8.

[14] SHIBUYA, H., OHKOHCHI, N., TSUKAMOTO, S., SATOMI, S., 1997. Tumor necrosis factor-induced, superoxide-mediated neutrophil accumulation in cold ischemic/reperfused rat liver. *Hepatology,* 26**,** 113-20.

[15] MONTE, M., DAVEL, L. E., SACERDOTE DE LUSTIG, E., 1997. Hydrogen peroxide is involved in lymphocyte activation mechanisms to induce angiogenesis. *Eur J Cancer,* 33**,** 676-82.

[16] KAMATA, H., HIRATA, H., 1999. Redox regulation of cellular signalling. *Cell Signal,* 11**,** 1-14.

[17] JANSSEN-HEININGER, Y. M., MACARA, I., MOSSMAN, B. T., 1999. Cooperativity between oxidants and tumor necrosis factor in the activation of nuclear factor (NF)-kappaB: requirement of Ras/mitogen-activated protein kinases in the activation of NF-kappaB by oxidants. *Am J Respir Cell Mol Biol,* 20**,** 942-52.

[18] KESHAVARZIAN, A., SEDGHI, S., KANOFSKY, J., LIST, T., ROBINSON, C., IBRAHIM, C., WINSHIP, D., 1992. Excessive production of reactive oxygen metabolites by inflamed colon: analysis by chemiluminescence probe. *Gastroenterology,* 103**,** 177-85.

[19] LIH-BRODY, L., POWELL, S. R., COLLIER, K. P., REDDY, G. M., CERCHIA, R., KAHN, E., WEISSMAN, G. S., KATZ, S., FLOYD, R. A., MCKINLEY, M. J., FISHER, S. E., MULLIN, G. E., 1996. Increased oxidative stress and decreased antioxidant defenses in mucosa of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci,* 41**,** 2078-86.

[20] RICE-EVANS, C. A., MILLER, N. J., BOLWELL, P. G., BRAMLEY, P. M., PRIDHAM, J. B., 1995. The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. *Free Radic Res,* 22**,** 375-83.

[21] LAMBERT, J. D., HONG, J., KIM, D. H., MISHIN, V. M., YANG, C. S., 2004. Piperine enhances the bioavailability of the tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate in mice. *J Nutr,* 134**,** 1948-52.

[22] CLARKE, J. O., MULLIN, G. E., 2008. A review of complementary and alternative approaches to immunomodulation. *Nutr Clin Pract,* 23**,** 49-62.

[23] FERGUSON, L. R., SHELLING, A. N., BROWNING, B. L., HUEBNER, C., PETERMANN, I., 2007. Genes, diet and inflammatory bowel disease. *Mutat Res,* 622**,** 70-83.

[24] MAZZON, E., MUIA, C., PAOLA, R. D., GENOVESE, T., MENEGAZZI, M., DE SARRO, A., SUZUKI, H., CUZZOCREA, S., 2005. Green tea polyphenol extract attenuates colon injury induced by experimental colitis. *Free Radic Res,* 39**,** 1017-25.

[25] OZ, H. S., CHEN, T. S., MCCLAIN, C. J., DE VILLIERS, W. J., 2005. Antioxidants as novel therapy in a murine model of colitis. *J Nutr Biochem,* 16**,** 297-304.

[26] ABBOUD, P. A., HAKE, P. W., BURROUGHS, T. J., ODOMS, K., O'CONNOR, M., MANGESHKAR, P., WONG, H. R., ZINGARELLI, B., 2008. Therapeutic effect of epigallocatechin-3-gallate in a mouse model of colitis. *Eur J Pharmacol,* 579**,** 411-7.

[27] RAN, Z. H., CHEN, C., XIAO, S. D., 2008. Epigallocatechin-3-gallate ameliorates rats colitis induced by acetic acid. *Biomed Pharmacother,* 62**,** 189-96.