

Schwer zu behandelnde Indikationen des Gastrointestinaltrakts

Was ist zu tun bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn?

| Prof. Karl-Josef Gundermann und Dr. Dieter Rösler

Immer mehr Menschen leiden an chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Die medikamentöse Standardtherapie birgt jedoch oft Nebenwirkungen für die Betroffenen. Studien haben jedoch ergeben, dass eine hoch angereicherte, aus der Sojabohne extrahierte Kombination von Phosphatidylcholinmolekülen mit mehrfach ungesättigten, gebundenen Fettsäuren, die als Polyenylphosphatidylcholin oder Polyenylphosphatidylcholin (PPC) bezeichnet wird, eine schützende Wirkung auf die Darmmukosa hat und für die Patienten gut verträglich ist.

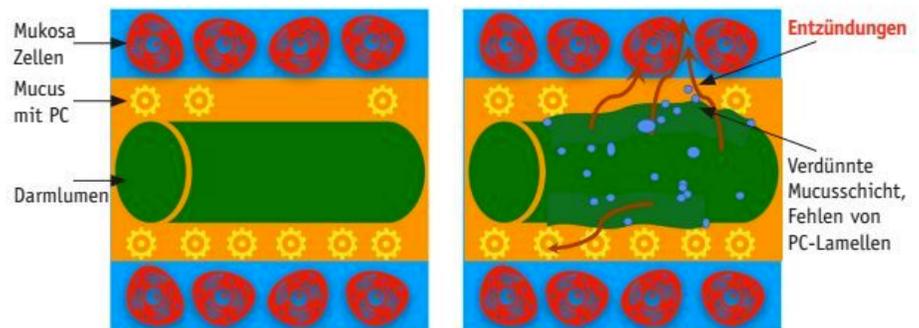


Abb.: Schematisch dargestellter Angriff auf die Colonmukosa

Colitis ulcerosa (UC) und Morbus Crohn (MC) sind zwei Erkrankungen, deren Ätiologie auch heute noch nicht vollständig geklärt ist. Die Symptomatik ähnelt sich in vielem, aber es gibt auch Unterschiede: Beim MC wird eher von einer genetischen Disposition ausgegangen, während die Ursache für UC in genetischer Suszeptibilität, Patientenimmunität und Umweltfaktoren verbunden mit einer Unterbrechung der Funktionsweise der Mukosa gesehen wird. Klar ist, dass es sich bei beiden Erkrankungen um einen chronisch-entzündlichen Krankheitsprozess handelt. Die Prävalenz für UC liegt bei 20 bis 130 pro 100.000 Einwohnern in Deutschland [1]; es muss deshalb insgesamt von circa 300.000 bis 450.000 Betroffenen allein in Deutschland bei beiden Erkrankungen ausgegangen werden [2, 3], Tendenz steigend. Trotz Unterschieden werden beide Erscheinungsformen unter den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zusammengefasst. Während sich die UC auf Dün- und Dickdarm bis zum Enddarm mit Beginn im Rektum beschränkt, kann es bei der MC sogar zu Verletzungen in der Speiseröhre bis hin zum Mundbereich kommen.

Normalerweise schützt eine Mukosa oder Schleimschicht den Darm von innen gegen aggressive Substanzen einschließlich bakterieller Aggressoren. Die Rede ist auch von einem Surfactant, gleichbedeutend einem oberflächenaktiven Agens, das die innere Oberflächenspannung des Darms herab-

setzt. Bei der CED als multifaktoriellem Geschehen ist diese Mukosa verletzt, ihre Schutzfunktion wird reduziert bis ganz außer Kraft gesetzt, und entzündliche Abwehrprozesse des Immunsystems setzen ein. Eine gestörte mukosale Barriere wird bei der UC wie der MC als Initialfaktor der Krankheitsentstehung angesehen [1, 4] (vgl. Abb.).

Die diffuse Entzündung der Colonmukosa kann sich verschieden manifestieren. Die Mukosa ist eigentlich eine sehr leistungsfähige Barriere, wenn man alleine schon bedenkt, dass sich im Darm pro Gramm Stuhl circa eine Trillion Mikroben befinden. Im Normalfall verhindern kongenitale Abwehrmechanismen die Invasion von Bakterien. Die Symptomatik wird allgemein mit blutigen Durchfällen und abdominalen Schmerzen bei der Stuhlentleerung beschrieben, häufig ergänzt durch Symptome wie Fieber und Gewichtsverlust. Je nach Schweregrad der Symptome wird diese medikamentös oder chirurgisch bis hin zur vollständigen Entfernung des Dickdarms (Kolektomie) behandelt [5, 6]. In den Consensus-Empfehlungen für UC steht an erster Stelle die Behandlung mit dem Glukokortikoid Budesonid, mit Sulfasalazin / Mesalazin sowie anderen, nicht steroidalern Medikamenten [7–9]. Neben Budesonid werden teils auch hohe Dosen anderer Steroide verabreicht, sodass bei einigen Patienten nicht nur eine Medikamentenabhängigkeit, sondern auch

gravierende Nebenwirkungen beobachtet werden. Offiziell ist die medikamentöse Einstellung bei 70 Prozent der Patienten zufriedenstellend, bei dem Rest jedoch leider nicht [5, 10, 11].

Phosphatidylcholin als zentraler Bestandteil der Mukosa

Besondere Anerkennung gilt einer Heidelberger Forschergruppe um Prof. Stremmel, die die Bedeutung des Phosphatidylcholins (PC) für das Funktionieren der Mukosabarriere untersucht hat [1, 4, 11–28]. Zunächst kann festgehalten werden, dass sich bei UC-Patienten der PC-Gehalt in der Mukosa um bis zu 70 Prozent verringert, unabhängig davon, ob die Schleimhaut entzündet ist oder nicht. Über die Mukosazellschicht wird PC abgegeben, um den Mucus hydrophob abzudichten. Das PC ist lamellenartig angeordnet und an die Proteine des Mucus assoziiert. Der Mechanismus der PC-Sekretion ist noch teils unklar: Inwieweit wird das PC in den Mukosazellen selbst produziert (synthetisiert), stammt es aus der Galle oder dem Blutkreislauf, wo es an Lipoproteine gebunden transportiert wird? Letztere Annahme ist wohl als wahrscheinlicher anzusehen, bedenkt man, dass alle Schleimschichten des Körpers mit PC als Surfactant (SLP = Surfactant Like Particles) versorgt werden.

Es ist davon auszugehen, dass bei allen Formen der CED der PC-Gehalt in der Mukosenschicht reduziert ist. Diese Reduktion ermöglicht so das Eindringen von Bakterien in die untere Mukosenschicht, was zur Aktivierung des reaktiven Immunsystems mit einhergehender Entzündung führt. Damit hat der Kreislauf der chronisch entzündlichen Erkrankung begonnen. Die Aktivierung geht nicht nur mit einer inflammatorischen Antwort einher, sondern auch mit apoptotischen Reaktionen, die von Stremmel und Mitarbeitern als Begleiterscheinungen bezeichnet werden [4].

Da die genaue Ursache für das Entstehen der Symptomatik bislang nicht entschlüsselt ist, wenn es denn eine solche als Singulärphänomen überhaupt gibt, kann auf jeden Fall festgehalten werden, dass die PC-Konzentration im Mukus mit darüber entscheidet, ob und wie sich die Krankheit entwickelt. Hierbei ist von denjenigen Darmabschnitten auszugehen, die eine geringere PC-Konzentration haben (Rektum und Dickdarm), von wo sich der Krankheitsprozess dann weiter bis hin zu den Abschnitten mit hohen PC-Konzentrationen ausbreitet (Dünndarm).

Als Konsequenz aus den beobachteten, zu geringen PC-Spiegeln im Darm hat die Heidelberger Gruppe vor allem bei Patienten mit UC ein retardiertes PC-Präparat oral eingesetzt, um einen Ausgleich an PC zu erreichen. Leider haben die Ergebnisse einer Phase-III-Studie gezeigt, dass dieser Ansatz nicht auszureichen scheint [29]. Zudem wurde kritisiert, dass das PC-Präparat immer in Kombination mit Mesalazin eingesetzt wurde und so die Eigenwirkung des Prüfpräparates nicht klar herausgehoben werden konnte [30]. Klag et al. schreiben dazu: „Eine galenische Formulierung, mit Freisetzung ab dem terminalen Ileum, zeigte in einer Phase-II-Studie eine Wirksamkeit zur Remissionsinduktion bei CU. Leider konnte eine Phase-III-Studie diese Wirksamkeit jedoch nicht untermauern. Eine Hypothese wäre die Kombination mit Mesalazin als Erklärung der nicht signifikanten Wirksamkeit.“

| | |
|---|-----------------------|
| Dilinoleoyl (18:2-18:2) PC (DLPC) | 40,64 ± 0,28 % |
| Palmitoyl-linoleoyl (16:0-18:2) PC (PLPC) | 26,83 ± 0,19 % |
| Oleoyl-linoleoyl (18:1-18:2) PC (OLPC) | 15,18 ± 0,11 % |
| Stearoyl-oleoyl (18:0-18:1) PC (SOPC) | 5,29 ± 0,02 % |
| Linoleoyl-linolenoyl (18:2-18:3) PC (LLnPC) | 3,77 ± 0,25 % |
| Dipalmitoyl (16:0-16:0) PC (DPPC) | 3,63 ± 0,01 % |
| Stearoyl-linoleoyl (18:0-18:2) PC (SLPC) | 2,42 ± 0,01 % |
| Palmitoyl-linoleoyl (16:0-18:2) PC (PLPC) | 1,28 ± 0,01 % |
| Oleoyl-linolenoyl (18:1-18:2) PC (OLPC) | 0,97 ± 0,01 % |

Tab. 1: Zusammensetzung PPC

Für MC liegen keine so detaillierten Untersuchungen vor wie für UC. Allerdings wurde bereits 1986 festgestellt, dass die PC-Konzentration der Mukosa auch bei MC-Patienten verringert ist. Außerdem war bei solchen Patienten die Fluidität der Zellmembranen der Erythrozyten durch eine Reduktion von PC verringert, was auch für Leukozyten gilt [31, 32]. Allerdings haben zwei andere Studien [33, 34] für das Blutplasma eine Erhöhung von PC bei MC-Patienten mit aktiver Entzündung festgestellt, hier vor allem der Phospholipide mit gebundener Arachidonsäure.

Phosphatidylcholin – aber welches?

PC ist ein Oberbegriff für Phosphatidylcholine mit unterschiedlicher Fettsäurebesetzung. Bei den Phosphatidylcholinen handelt es sich um physiologische, essenzielle Bestandteile aller Zellmembranen und Surfactants im Körper, ohne die der Körper nicht existieren kann. Medizinisch wird vor allem eine hoch angereicherte, aus der Sojabohne extrahierte Molekülkombination mit mehrfach ungesättigten, gebundenen Fettsäuren eingesetzt, die als Polyenylphosphatidylcholin oder Polyenphosphatidylcholin (PPC) bezeichnet wird. Bei den vermarkteten PCs ist also einerseits grundsätzlich zwischen solchen mit gebundenen vorwiegend gesättigten, einfach ungesättigten oder mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu

unterscheiden, andererseits aber auch zu berücksichtigen, ob es sich um einen hoch angereicherten Extrakt mit 92 bis 96 Prozent PC handelt, und von welcher Provenienz es stammt, oder ob unter PC ein Gemisch mit anderen Phospholipiden wie dem Phosphatidylethanolamin verstanden wird. Bei der in der Tabelle (s. o.) beschriebenen Zusammensetzung handelt es sich um das intensiv medizinisch eingesetzte PPC aus der Sojabohne, das durch seine hohe Aufreinigung keine Proteine und somit auch kein Allergiepotezial mehr enthält.

Die Anwendung von PPC kann sowohl intravenös als auch oral erfolgen. Sein zentrales, quantitativ wie qualitativ dominierendes PPC-Molekül ist das 1,2-Dilinoleoylphosphatidylcholin (DLPC) mit zwei gebundenen Linolsäuren. Dieses besondere PC-Molekül befindet sich, wenngleich nur in sehr geringer Menge, im Körper selbst. Durch dauerhafte orale beziehungsweise intravenöse Gabe wird sein prozentualer Anteil an PC-Molekülen in den Zellmembranen und Surfactants zum Beispiel des Darms signifikant erhöht.

DLPC: Wirkmechanismen bei CED

Wenngleich bislang noch nicht eindeutig gesichert ist, wodurch der Abfall der PC-Konzentration in der Mukosa bedingt ist, so ist dennoch davon auszugehen – und das bestätigt ihre Wirkung in der therapeutischen Praxis –, dass der Einbau von PPC und

hier insbesondere von DLPC auch für die CED von Bedeutung ist. Durch die Gabe von PPC/DLPC wird nicht nur der Anteil an PC in der Mukosazelle selbst erhöht, sondern die Membranen des Zellepithels selbst werden durch die verabreichten hoch ungesättigten Phosphatidylcholineren flüchtiger und flexibler. Die Folge ist eine Verbesserung membranabhängiger Stoffwechselprozesse des Zellepithels. Patienten mit chronischen Erkrankungen werden häufig über einen längeren Zeitraum mit schmerzreduzierenden Medikamenten

behandelt, bei akuten Schüben mit Steroiden, ansonsten auch mit nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen. Die Wirkung von NSAR auf die Membranpermeabilität und -fluidität ist inzwischen recht gut untersucht, und es zeigte sich eine deutliche Schädigung [35], die sich insbesondere auf die Mukosa des Darms auswirkt. Daraus lässt sich ableiten, dass die Verletzung der Mukosabarriere bei kontinuierlicher Einnahme solcher Medikamente weiter fortgeschrieben wird, was an sich bereits die Gabe von PPC als sinnvoll und empfehlenswert erscheinen lässt.

Um die Nebenwirkungen der NSAR zu verringern, wurden bereits klinische Studien mit einer Kombination von NSAR mit PC durchgeführt [36, 37]. Ein weiterer wichtiger Vorteil des PPCs ist seine antiinflammatorische Wirkung, die nicht allein von Stremmel und Mitarbeitern, sondern auch durch zahlreiche weitere Studien belegt ist [14, 16, 38–42].

Bei dem von der Arbeitsgruppe um Prof. Stremmel verwendeten PC-Produkt in Retardform handelt es sich um ein Granulat mit 30 Prozent PC, 21 Prozent Phosphatidylethanolamin und acht Prozent Phosphatidylinositol (SternPur P-30) [12]. Es beinhaltet somit zum einen ein partiell aufgereinigtes Gemisch verschiedener Phospholipide, das entsprechend einer Dosisfindungsstudie mit 3,2 g/d recht hoch dosiert eingenommen werden musste [11, 12, 17, 43]. Zum anderen enthält es mit seiner geringen Menge an PC nur sehr wenig an dem für membranabhängige Stoffwechselprozesse des Mukosazellepithels wichtigen DLPC. Schließlich fehlt durch die rein orale Gabe des Phospholipidgemisches die Möglichkeit, durch intravenöse Gabe zusätzlich PC in den Darm zu sezernieren und seine schützende Mukosazelle beziehungsweise sein Surfactant zu stärken.

Wenngleich sich mit diesem Produkt Verbesserungen nach zwei Wochen Gabe abzeichneten, stellt sich somit die Frage, ob nicht eine sequenzielle Kombinationstherapie aus oral und intravenös eingesetztem, hochgereinigtem PPC (Markenname Memphosan bzw. Nano-PPC, Netzwerk Extended Medicine) zu besseren Ergebnissen führt. Folgende größtenteils pharmakologischen Erkenntnisse sprechen für die intensive Anwendung eines solchen, hochgereinigten und mehrfach ungesättigten PPC beziehungsweise des DLPC, oral und/oder intravenös:

- Patienten mit UC haben nicht nur einen verringerten mukosalen PC-Spiegel, sondern auch einen relativ erhöhten Anteil gesättigter PCs [15].

- DLPC blockierte in vitro proinflammatorische Zellkommunikation bei Caco-2-Zellen sowie Phagosomen und förderte das intrazelluläre Überleben von Mykobakterien [14].
- Systemische PPC-Vorbehandlung schützte die Speiseröhrenmukosa von Mischlingshunden vor Gallenreflux [44].
- Nur für das natürliche PPC gibt es bisher Hinweise auf eine anti-fibrogene Wirkung bei CED [45, 46].
- Die durch die NSAR Diclofenac, ASS, Naproxen, Salicylate und Indomethacin ausgelösten gastrointestinalen Schäden lassen sich in Verbindung mit PC vermeiden (oder zumindest verringern), ohne die Wirkung der NSAR zu beeinträchtigen [47].
- Das Gleiche gilt für eine Endotoxämie durch LPS [48].
- Ungesättigte PCs üben einen stärkeren Schutzeffekt auf die Bildung von Magenerosionen aus als gesättigte PCs [47].

Die Autoren



Prof. Karl-Josef Gundermann ist Dozent an der Universität Stettin für das Fach Pharmakologie.

Nach mehreren Studien hat er zunächst bei einer Kölner Firma den Bereich der Phospholipide betreut. Seit mehreren Jahren ist er unabhängiger Berater für das Netzwerk Global Health sowie für verschiedene Firmen für Phosphatidylcholine und ihre Anwendung. Er ist Autor des Buches „The „Essential“ Phospholipids as a Membrane Therapeutic“.

Kontakt:

Adj. Prof. Dr. med. hab. Dr. rer. nat. Karl-Josef Gundermann
nc-drgundka@netcologne.de

Dr. Dieter Rösler ist Facharzt für Allgemeinmedizin und führt in Lenting eine Privatpraxis. Seit einigen Jahren beschäftigt er sich intensiver mit komplementären Heilungsmethoden und der ästhetischen Medizin.



Kontakt:

Dr. Dieter Rösler
dr.roesler@arcor.de

Kontakt Netzwerk Global Health:

Dirk Brandl
brandl@network-globalhealth.com

Fallbericht

Den nachfolgenden Fallbericht schildert. Dr. Dieter Rösler.

Vor der Behandlung musste die Patientin einmal jährlich für drei Wochen hospitalisiert werden, um eine Behandlung mit hoch dosierten Steroiden durchzuführen.

Sie litt an täglich sieben bis zehn Stuhlgängen bei chronischen Schmerzen. Sie kam in meine Praxis, da ich in unserer Region als Anlaufstelle für Problemfälle bekannt bin. Problemfälle bedeutet hier, dass die behandelnden Kollegen die Patienten, die mit einer angewandten Therapie unzufrieden sind, nicht mit weiteren Möglichkeiten oder alternativen Therapieangeboten behandeln können oder dürfen, weshalb sie dann zum „Problem“ werden.

Die Patientin wird in meiner Praxis mit PPC und dem Lösungsvermittler Desoxycholsäure (DOC) seit fünf Jahren erfolgreich intravenös behandelt. Die Infusionskur mit insgesamt zehn Infusionen à 20 ml/1.000 mg PPC-DOC wird etwa zweimal pro Woche durchgeführt.

Die Patientin kommt dreimal jährlich für je zehn Infusionen in unsere Praxis und muss seitdem keinen Klinikaufenthalt mehr absolvieren. Ihre Befindlichkeit und Lebensqualität haben sich durch die PPC-Gabe erheblich verbessert. Der Toilettengang ist auf zwei- bis dreimal pro Tag reduziert und ihre Bauchschmerzen sind verschwunden.

Vorschlag einer optimierten CED-Strategie

Bei einer i.v.-Gabe von PPC wird in der Regel zehnmal im Abstand von wenigen Tagen 500 mg PPC bei Einsatz des Nano-PPC als Injektion beziehungsweise 1.000 mg PPC bei der Kombination aus PPC und DOC als Infusion (mit 5 %-iger Glukoselösung) verabreicht. Das eingebaute DLPC – das muss der Praktiker beachten –, verbleibt nicht für immer in der Membran, weshalb die intravenöse Anwendung zwei- bis viermal jährlich wiederholt werden sollte. Die Dosierung kann ebenfalls je nach Schweregrad der Erkrankung und der eingesetzten Rezeptur variieren.

Beim Nano-PPC kann wegen der besseren Bioverfügbarkeit durch die kleineren Partikel von zunächst 500 mg PPC ausgegangen werden, beim PPC-DOC werden 1.000 mg pro Infusion verabreicht. Die Dosierungen können bei Bedarf verdoppelt werden, in der Regel ohne Probleme hervorzurufen. Bei der oralen Gabe, die am besten ganzjährig erfolgt, werden 900 mg PPC (2x1 Kapsel/d) für

die Erhaltung und 1,8 g PPC (2x2 Kapseln/d) für den therapeutischen Einsatz empfohlen.

Hinweise zur Behandlung

Das PPC-DOC zur Infusion kann über zwei Apotheken bezogen werden: die Mohren Apotheke in Nürnberg (Filiale in der Herderstraße) und die Viktoria Apotheke in Saarbrücken. Beide Rezepturen werden vom Netzwerk Global Health durch ein unabhängiges Labor auf ihre Qualität hin überprüft. **PPC-DOC Infusionen dürfen ausschließlich von Ärzten durchgeführt werden.** Je Stechampulle sind 20 ml/1.000 mg PPC enthalten. Das Nano-PPC 500 zur Injektion kann nur von der Viktoria Apotheke in Saarbrücken bezogen werden. Die Stechampulle enthält 10 ml/500 mg PPC in Nano-Partikelgröße. Ein Hinweis noch zum Begriff Nano: Nano bezeichnet hier nur die Verringerung der PPC-Partikelgröße in der Emulsion. Es sind keine Nano-Fremdpartikel in die Rezeptur eingebaut. **Das rezeptfreie Produkt kann auch von Heilpraktikern bezogen werden.**

Das orale PPC, Markenname Memphosan, ist ein Nahrungsergänzungsmittel. Eine Kapsel enthält 450 mg PPC. Memphosan kann sowohl von Ärzten wie Heilpraktikern über die Lichtblick GmbH bezogen werden. ■

Keywords: *Gastroenterologie, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Immunsystem, Forschung*

Beide Autoren haben angegeben, dass keine finanziellen Interessen mit der Publikation verbunden sind. Prof. Gundermann ist Berater des NETWORK-Globalhealth, einem Ärztenetzwerk. Dr. Rösler ist Mitglied des Netzwerks.

Literaturhinweis

Literatur beim Verfasser oder online abrufbar unter: www.naturheilkunde-kompakt.de/co-med (Button „Aktuelle Ausgabe“) oder www.network-globalhealth.com/literaturliste-cu-mc/