



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Hamburg University of Applied Sciences

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences
Studiengang Ökotrophologie

Die Wirkung von Epigallocatechin-3-Gallat aus grünem Tee auf
Autoimmunerkrankungen am Beispiel der Multiplen Sklerose

Bachelorarbeit

Tag der Abgabe:

26.08.2014

Vorgelegt von:

Anna Katharina Seemann

Prof. Dr. med. vet. Katharina Riehn

Prof. Dr. Silya Ottens

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	III
Formelverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	6
2. Theoretische Grundlagen	7
2.1 Immunsystem.....	7
2.1.1 T-Lymphozyten.....	8
2.1.2 Zytokine	9
2.2 Multiple Sklerose	9
2.2.1 Krankheitsbild.....	10
2.2.2 Therapie.....	12
2.3 Rheumatoide Arthritis.....	14
2.3.1 Krankheitsbild.....	14
2.3.2 Therapie.....	14
2.4 Grüner Tee	15
2.5 Epigallocatechin-3-Gallat	15
2.6 Experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE)	17
3. Methodik der Studienrecherche	18
3.1 Suchläufe in PubMed und ScienceDirect	19
3.2 Evidenzklassen der Studien	23
3.3 Tabellarische Übersicht der Studien	24
4. Darstellung der Studien	27
4.1 Aktas et al, 2004.....	27
4.2 Menard et al, 2013	29
4.3 Yang et al, 2014	30
4.4 Li et al, 2012.....	32
4.5 Wang et al, 2012.....	34
4.6 Herges et al, 2011	36
5. Überblick über die Ergebnisse	39

5.1 Tierversuch	39
5.2 Zellkulturen.....	39
5.3 Diskussion.....	40
7. Fazit und Ausblick	43
Zusammenfassung.....	45
Abstract.....	46
Literaturverzeichnis	VI
Eidesstattliche Erklärung	X
Anhang.....	XI

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: VERLAUFSFORMEN MS (NOVARTIS PHARMA GMBH, 2011).....	11
ABBILDUNG 2: EPIGALLOCATECHIN-3-GALLAT (MÜLLER, 2008)	16
ABBILDUNG 3: EVIDENZKLASSEN (DEUTSCHES NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN E.V., 2007).....	23

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: MENGE DER CATECHINE UND DES EGCG IN GRÜNEM TEE	16
TABELLE 2: 1. SUCHLAUF (PUBMED).....	20
TABELLE 3: 2. SUCHLAUF (PUBMED).....	20
TABELLE 4: 3. SUCHLAUF (PUBMED).....	20
TABELLE 5: 4. SUCHLAUF (PUBMED).....	21
TABELLE 6: 5. SUCHLAUF (PUBMED).....	21
TABELLE 7: 1. SUCHLAUF (SCIENCE DIRECT)	21
TABELLE 8: 2. SUCHLAUF (SCIENCE DIRECT)	22
TABELLE 9: 3. SUCHLAUF (SCIENCE DIRECT)	22
TABELLE 10: 4. SUCHLAUF (SCIENCE DIRECT).....	22
TABELLE 11: TABELLARISCHE ÜBERSICHT DER STUDIEN 1	24
TABELLE 12: TABELLARISCHE ÜBERSICHT DER STUDIEN 2	25
TABELLE 13: TABELLARISCHE ÜBERSICHT DER STUDIEN 3	26
TABELLE 14: ERGEBNISSE IM TIERVERSUCH	39
TABELLE 15: ERGEBNISSE DER ZELLKULTUREN	39

Formelverzeichnis

FORMEL 1: UMRECHNUNG DER ENTSPRECHENDEN EGCG MENGE BEIM MENSCHEN	XI
FORMEL 2: EGCG MENGE BEI 3 L GRÜNEM TEE.....	XI
FORMEL 3: NÖTIGE MENGE GRÜNEN TEES LAUT DOSIERUNG VON AKTAS, ET AL.....	XI
FORMEL 4: DOSIERUNG IN DER STUDIE VON YANG, ET AL	XI
FORMEL 5: DOSIERUNG IN DER STUDIE VON WANG, ET AL	XI

Abkürzungsverzeichnis

CD4	Cluster of differentiation 4
CD8	Cluster of differentiation 8
CDK4	Cyclin-dependent kinase 4
EAE	Experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis
EGCG	Epigallocatechin-3-Gallat
Foxp-3	Forkhead box protein 3
GA	Glatiramerazetat
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IL	Interleukin (z. B. Interleukin-4)
INF	Interferon (z. B. Interferon- γ)
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
LPS	Lipopolysaccharide
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MRT	Magnetresonanztomographen
MS	Multiple Sklerose
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NF- κ B	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NLM	U.S. National Library of Medicine
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PLP	Proteolipid Protein
RA	Rheumatoide Arthritis
Th1	T-Helfer-1
Th2	T-Helfer-2
Th17	T-Helfer 17
TNF	Tumornekrosefaktor (z. B. Tumornekrosefaktor- α)
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule 1
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Der Begriff Autoimmunerkrankung umfasst mehrere Erkrankungen, bei denen das eigene Immunsystem körpereigene Zellen fälschlicherweise als Fremdkörper identifiziert und diese attackiert. Es kommt zu einer Überreaktion und die Schutzmaßnahmen der Selbsttoleranz funktionieren nicht mehr einwandfrei.

Formen dieser Erkrankung beeinträchtigen drei bis acht Prozent der Bevölkerung industrialisierter Staaten und stellen damit eine bedeutende Erkrankungsgruppe dar (Wu & Wang, 2011).

Zu den häufigsten Autoimmunerkrankungen zählen Typ-1-Diabetes, Rheumatoide Arthritis und Multiple Sklerose.

Autoimmunerkrankungen sind bisher nicht heilbar, was auch daran liegt, dass man sie bis heute nicht vollständig nachvollziehen kann. Allerdings ist die Lebensqualität von vielen Patienten in den letzten Jahren durch neue Medikamente wesentlich gestiegen. Häufig werden in der Therapie unter anderem Kortison oder immunsuppressive Medikamente verabreicht.

Bei der Multiple Sklerose (MS) handelt es sich um eine sogenannte chronisch-entzündliche Entmarkungserkrankung des zentralen Nervensystems, die auch Enzephalomyelitis disseminata genannt wird. Zudem ist sie häufig als die „Krankheit mit 1.000 Gesichtern“ bekannt, da ihr Verlauf sehr individuell und nur schlecht zu prognostizieren ist. Nach Schätzungen der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft sind weltweit 2,5 Millionen Menschen betroffen (DMSG Bundesverband e. V., 2013).

In Deutschland sind 120.000 bis 140.000, nach neuesten Untersuchungen eventuell sogar bis zu 200.000 Menschen betroffen, wovon rund 70 Prozent Frauen sind (DMSG Bundesverband e.V., 2013).

Die Erkrankung tritt häufig zum ersten Mal im frühen Erwachsenenalter auf und zählt damit zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen bei jungen Menschen.

Rheumatoide Arthritis (RA) ist ebenfalls eine entzündliche Erkrankung. Hier wird jedoch das Bindegewebe der Gelenke geschädigt. RA betrifft ungefähr 1% der Bevölkerung und ist damit die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung. Dabei sind Frauen dreimal so oft betroffen wie Männer. Der Erkrankungsbeginn ist in jedem Alter möglich, tritt jedoch häufig zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auf.

RA verläuft meistens chronisch-fortschreitend, aber auch in individuell sehr unterschiedlich verlaufenden Schüben (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V., o. J.).

Fokus dieser Arbeit ist die kritische Auseinandersetzung mit verschiedenen Studien, welche sich mit der Wirkung des Polyphenols Epigallocatechin-3-Gallat (EGCG) aus grünem Tee auf Autoimmunerkrankungen, vor allem am Beispiel Multipler Sklerose und zum Teil der Rheumatoiden Arthritis (RA), beschäftigen. Bei beiden Erkrankungen handelt es sich um einen autoimmunen Prozess. Beide betreffen überwiegend Frauen und zeigen sich zudem in einem chronischen Verlauf, als auch in Schüben. Eventuell könnte EGCG daher bei der MS als auch bei der RA als Therapieform sinnvoll einsetzbar sein.

Besonders interessant an diesem Polyphenol ist, dass der Stoff im Falle von MS eventuell von zwei Seiten wirken könnte. Zum einen scheint er eine immunmodulatorische als auch gleichzeitig eine neuroprotektive Wirkung zu haben (Aktas, 2006).

Ziel ist es zu ermitteln, ob EGCG durch mehrere verschiedene Effekte Einfluss auf MS oder RA nehmen kann und welche dies sind. Zudem sollen die verwendeten Dosierungen betrachtet und geschaut werden, ob eventuell Rückschlüsse auf eine Dosierung beim Menschen zu ermitteln sind.

2. Theoretische Grundlagen

2.1 Immunsystem

Das Immunsystem besteht aus einer Vielzahl von Zellen und Organen. Es ist neben dem Nervensystem wohl das komplexeste System des menschlichen Körpers. In der Regel schützt das Abwehrsystem den Organismus vor verschiedenen Krankheitserregern und tumorösen Zellen (Menche, 2007).

Die Abwehr lässt sich unterteilen in die unspezifische und die spezifische Abwehr. Die unspezifische Abwehr ist antigenunabhängig und reagiert sehr schnell, zum Beispiel wenn Bakterien durch eine Wunde in der Haut eindringen. Wenn diese allerdings nicht ausreicht, greift die spezifische Abwehr. Diese richtet sich gegen ein bestimmtes Antigen, allerdings benötigt sie Tage bis Wochen bevor sie richtig greift. Das spezifische Abwehrsystem besitzt eine hohe Treffsicherheit und kann sich Erreger merken und diese so bei einem erneuten Kontakt schneller als körperfremd identifizieren (Menche, 2007).

Das Immunsystem lässt sich außerdem in zellulär und humoral unterscheiden. Die zelluläre Abwehr umfasst zum Beispiel Makrophagen und T-Zellen. Die humorale sind unter anderem Antikörper und Zytokine (Menche, 2007).

Bei Autoimmunerkrankungen spielen bestimmte Teile des Immunsystems eine besondere Rolle und sie sind auch in Bezug auf die Therapie zu beachten. Dazu gehören vor allem bestimmte T-Lymphozyten und ihre Zytokine.

2.1.1 T-Lymphozyten

Die T-Lymphozyten werden auch T-Zellen genannt. Sie entstehen im Knochenmark und reifen im Thymus, wo sie „lernen“ körperfremde von körpereigenen Zellen zu unterscheiden. Es wird vermutet, dass bei Autoimmunerkrankungen genau dieser „Lernprozess“ eventuell nicht mehr einwandfrei ablaufen kann.

Die T-Zellen werden nach ihrer Reifung grob unterteilt in T-Helferzellen, regulatorische T-Zellen und zytotoxische T-Zellen.

T-Helferzellen tragen das sogenannte „Cluster of differentiation 4“ bzw. CD4-Protein. Sie scheiden unterschiedliche Zytokine wie z. B. Interferone aus. Je nachdem, welche das sind, unterscheiden die T-Helferzellen sich wiederum in T-Helfer-1 (Th1), T-Helfer-2 (Th2) oder T-Helfer-17 (Th17).

Die Th1-Zellen aktivieren die Makrophagen, während die Th2-Zellen die B-Zellen aktivieren. Zudem hemmen sich die Th1-Zellen und Th2-Zellen gegenseitig (Menche, 2007).

Dadurch überwiegt bei einer akuten Abwehrreaktion entweder die zelluläre oder humorale Abwehr.

Bei Autoimmunerkrankungen spielen die Th1-Zellen eine wesentliche Rolle. Man unterscheidet heute zudem auch noch die Th17-Zellen, welche ebenfalls entscheidend bei der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen sind (Kamradt, o. J.).

Zytotoxische T-Zellen sind durch das „Cluster of differentiation 8“ bzw. CD8-Protein gekennzeichnet. Sie sind vor allem für den programmierten Tod von durch Krankheitserreger infizierten Zellen zuständig. Wird eine Zelle z. B. von einem Virus befallen, erkennt dies die CD8+ T-Zelle und initiiert deren Zelltod. Bei Autoimmunerkrankungen spielen diese Zellen, soweit bekannt, keine tragende Rolle.

Regulatorische T-Zellen spielen genau wie die T-Helferzellen bei Autoimmunerkrankungen eine wichtige Rolle, da sie die Immunantwort regulieren bzw. Überreaktionen unterdrücken und somit auch die Selbsttoleranz gegenüber körpereigenen Zellen steuern. Das

Immunsystem muss soweit aktiv sein Krankheitserreger zu bekämpfen, darf aber nicht so weit gehen, die eigenen Zellen anzugreifen. Ein Mangel an regulatorischen T-Zellen kann somit zu einer nicht mehr ausreichenden Hemmung der Immunabwehr führen.

2.1.2 Zytokine

Zytokine sind Botenstoffe, die sich auf das Wachstum und die Differenzierung von Zellen auswirken und mit denen die Abwehrzellen miteinander kommunizieren. Im Immunsystem spielen sie eine wichtige Rolle, da sie wie oben beschrieben, unter anderem Auswirkungen auf die Anzahl und das Verhältnis der T-Helferzellen haben und damit eine pro- oder anti-inflammatorische Wirkung erzielen.

Die bekanntesten Zytokine sind die Interleukine (IL), die Interferone (IFN) und die Tumornekrosefaktoren (TNF).

Interleukine haben unterschiedliche Wirkungen, je nachdem um welches es sich handelt. Interleukin-1 löst beispielsweise Fieber aus, während Interleukin-2 von T-Helferzellen produziert wird und ihre eigene Vermehrung stimuliert (Menche, 2007).

Interferone sind Proteine mit einer immunstimulierenden Funktion.

Sie werden unter anderem von virusinfizierten Zellen freigesetzt und lösen die Produktion von „antiviralen“ Proteinen aus und schützen so die noch gesunde Zellen (Menche, 2007).

Tumornekrosefaktoren (TNF) sind an Entzündungen beteiligt und können sowohl den Zelltod also auch die Vermehrung und Differenzierung beeinflussen.

Die Interleukine IL-6, IL-17 und der Tumornekrosefaktor TNF- α stellen dabei klassische proinflammatorische Zytokine dar, welche von den T-Helfer-Zellen freigesetzt werden (Wahn, o. J.).

2.2 Multiple Sklerose

MS ist eine entzündliche Erkrankung des Nervensystems, bei der Entzündungen im Gehirn und Rückenmark hervorgerufen werden. Es wird angenommen, dass sich eine fehlgeleitete Reaktion des Immunsystems gegen die Markscheiden richtet (Aktas, 2006).

Dabei scheinen Krankheitserreger eine Rolle zu spielen. *„Offenbar findet auf molekularer Ebene eine Art Mimikry statt, ein Täuschungsmanöver, mit dem die Erreger versuchen, sich unerkannt freien Zugang zu verschaffen: Im Laufe der Evolution haben sie Abschnitte*

eigener Proteinmoleküle allmählich immer stärker Strukturen des Wirts angepasst. Beispielsweise hat das Adenovirus vom Typ 2 Aminosäuresequenzen, die dem entscheidenden Fragment des basischen Myelinproteins gleichen. Werden solche Abschnitte als Antigen präsentiert, reagieren passende, sie erkennende Immunzellen wie üblich: Sie vermehren sich stark. In dem Fall besteht aber auch die Gefahr, daß das Immunsystem nun auch die ähnliche körpereigene Komponente – eben das Myelin – attackiert.“ (Steinmann, 2001).

2.2.1 Krankheitsbild

MS ist zudem nicht nur als entzündliche, sondern auch als neurodegenerative Erkrankung zu betrachten. Es ist daher aus therapeutischer Sicht wünschenswert, wenn sowohl die Entzündungsreaktion, als auch der Untergang von Nervenzellen verhindert werden kann (Aktas, 2006).

T-Lymphozyten identifizieren die Markscheiden, auch Myelinscheiden genannt, welche die Nervenfasern umgeben, als körperfremd. Dabei werden diese abgebaut (Demyelinisierung) und es kann zu einer Schädigung der Nervenfasern kommen, wodurch Impulse verschlechtert weitergeleitet werden. Dies führt bei den Patienten individuell zu sehr unterschiedlichen Symptomen wie Sensibilitäts- oder Sehstörungen, bis hin zu schwerwiegenden Lähmungen.

Die Th1-Zellen stehen im Mittelpunkt bei der Initiierung von Krankheitsschüben. Vor einem Schub zeigen MS-Patienten ein erhöhtes Aufkommen von markscheiden-reaktiven T-Lymphozyten. Nach Aktivierung dieser, überqueren sie die Blut-Hirn-Schranke. Im Zentralen Nervensystem (ZNS) angekommen, werden sie durch ihre spezifischen Zielstrukturen, den Markscheiden, erneut aktiviert. Hierdurch wird die Immunreaktion ausgelöst (Aktas, 2006).

Dieses Auftreten von Symptomen in Form von körperlichen Störungen und Ausfällen nennt man einen sogenannten Schub. Dieser tritt nur zeitlich begrenzt auf und die Symptome können sich anschließend zusammen mit den aufgetretenen Entzündungen zurückbilden (DMSG Bundesverband e. V., 2013).

Um einen akuten Schub handelt es sich, wenn neue Symptome auftreten oder sich vorhandene über eine Zeitdauer von mindestens 24 Stunden verschlechtern und dies nicht in Zusammenhang mit einem Infekt, starker Erschöpfung, großer körperlicher oder seelischer Belastung oder einer Temperaturerhöhung steht (DMSG Bundesverband e. V., 2014). Besonders bei fortschreitender Krankheit können im Anschluss eines Schubes bei vielen Patienten die Symptome teilweise zurück bleiben. Schwere Behinderungen entstehen allerdings, auf Grund der heutigen Behandlungsmethoden, nur noch in wenigen Fällen.

Die Betroffenen leiden zunächst häufig unter Sehstörungen, Missempfindungen oder Sprach- und Gleichgewichtsstörungen. Später können unter anderem Lähmungen von Armen und Beinen auftreten (Aktas, 2006).

Obwohl der Krankheitsverlauf bei Multipler Sklerose sehr individuell ist, lassen sich drei verschiedene Verlaufsformen klassifizieren (Abbildung 1).

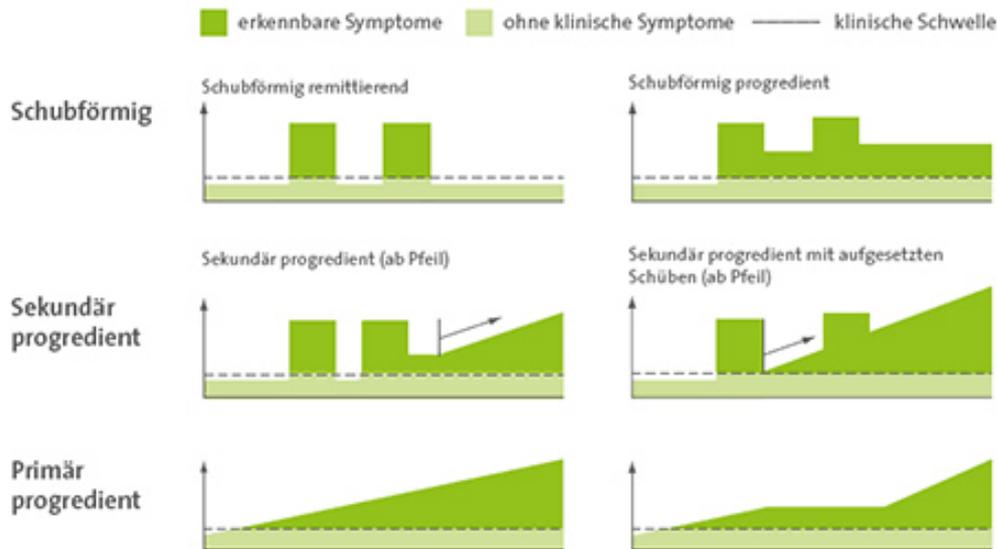


Abbildung 1: Verlaufsformen MS (Novartis Pharma GmbH, 2011)

Schubförmiger-remittierender oder –progredienter Verlauf

Die Symptome treten während eines Schubes auf und bilden sich anschließend vollständig oder teilweise wieder zurück (Novartis Pharma GmbH, 2011).

Sekundär chronisch-progredienter Verlauf

Zu Beginn bilden sich die Symptome, im Anschluss an einen Schub, größtenteils zurück. Im weiteren Verlauf nimmt die Rückbildung der Schübe jedoch immer weiter ab und auch eine Verschlechterung des Zustandes zwischen den Schüben ist möglich (Novartis Pharma GmbH, 2011).

Primär chronisch-progredienter Verlaufstyp

Bei diesem Verlaufstyp entstehen keine Schübe, sondern die auftretenden Symptome verschlechtern sich im Laufe der Erkrankung immer weiter und bilden sich nicht wieder zurück (Novartis Pharma GmbH, 2011).

Da der Verlauf und das Krankheitsbild der MS sehr individuell ist und viele Beschwerden am Anfang auch anderen Krankheiten zugeordnet werden können.

wird MS nicht immer sofort erkannt.

In einem frühen Krankheitsstadium können die eher unspezifischen Beschwerden wie eine übermäßige Ermüdung oder Sensibilitätsstörungen auch leicht als Depressionen oder psychosomatische Reaktionen fehlgedeutet werden (Aktas, 2006).

Die Diagnose lässt sich anhand eines Magnetresonanztomographen (MRT) und der Untersuchung des Liquors (Nervenwassers) meist relativ sicher zu stellen. Im MRT sind die Entzündungen sowohl im Gehirn, als auch im Rückenmarkt zu erkennen und können quantifiziert werden. Im Liquor werden bestimmte Eiweißkörper nachgewiesen welche durch die Entzündung im Nervensystem entstehen. Wenn beide Untersuchungen noch nicht absolut sicher auf MS hinweisen, kann auch das Klinisch isolierte Syndrom (KIS, engl. CIS) mit Verdacht auf MS diagnostiziert werden (DMSG Bundesverband e. V., 2013).

2.2.2 Therapie

Bei der Therapie von Multipler Sklerose unterscheidet man die Schubtherapie, die verlaufsmodifizierende Therapie, die symptomatische Therapie und die Rehabilitationsverfahren, die im Folgenden genauer erläutert werden (DMSG Bundesverband e. V., 2014).

2.2.2.1 Schubtherapie

Die Kortison-Stoß-Therapie wird generell als Standardtherapie bei einem akuten Schub empfohlen. Hierbei wird über drei oder fünf Tage hochdosiertes Kortison als intravenöse Infusion verabreicht. Aus Tiermodellen ist bekannt, dass hohe Kortison-Dosierungen zu einer raschen Rückbildung der Krankheitserscheinungen führen können (DMSG Bundesverband e. V., 2013). Wenn diese Therapie allerdings nicht ausreicht, kann auch eine Plasmapherese, also eine Blutwäsche, durchgeführt werden.

2.2.2.2. Verlaufsmodifizierende Therapie

Während die Schubtherapie dazu dient, einen akuten Schub zu beenden, zielt die verlaufsmodifizierende Therapie darauf ab, Schüben vorzubeugen, indem sie in das Immunsystem eingreift. Schwere und Häufigkeit von Schüben sollen reduziert und damit das Ausmaß von Behinderungen günstig beeinflusst werden.

Grundsätzlich wird hierbei zwischen der Immunmodulation und der Immunsuppression unterschieden (DMSG Bundesverband e. V., 2014).

Bei der Immunmodulation wird die Immunantwort im Körper beeinflusst und das Gleichgewicht zwischen immunstimulierenden und immundämpfenden Mechanismen wieder

hergestellt. Eventuell sind Immunmodulatoren auch in der Lage, den Wiederaufbau der Myelinhüllen zu fördern und so Narben im ZNS zu verhindern.

Bei der Immunsuppression werden Immunzellen hingegen unterdrückt und dadurch daran gehindert, das Nervensystem anzugreifen. Anders als bei der Immunmodulation erfolgt hier eine Schwächung des Immunsystems.

Glatiramerazetat ist ein medikamentöses Beispiel für die verlaufsmodifizierende Therapie. Es handelt sich dabei um ein synthetisches Eiweißmolekül, welches Ähnlichkeit mit den menschlichen Myelinhüllen hat. Die Wirkweise ist nicht vollständig geklärt, jedoch greift es regulierend in das Immunsystem ein, indem es aggressive T-Lymphozyten blockiert. Weiterhin kann es die Myelinhüllen schützen und das Nervenwachstum fördern (DMSG Bundesverband e. V., 2014).

2.2.2.3 Symptomatische Therapie

Im Laufe der Erkrankungen können diverse Symptome wie Depressionen, Seh- und Sprechstörungen, Schmerzen, die sogenannte Fatigue (Antriebs- und Energiemangel sowie erhöhte Müdigkeit) und andere entstehen. Die verlaufsmodifizierende Therapie kann zwar den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen und Symptome reduzieren, jedoch vorhandene nicht verbessern.

In diesen Fällen wird gezielt behandelt, dabei sind die Behandlungsformen vielfältig und können medikamentös oder nicht-medikamentös sein (DMSG Bundesverband e. V., 2014).

2.2.2.4 Rehabilitationsverfahren

Die Rehabilitation kann als eine Art intensivierete symptomatische Therapie betrachtet werden. Sie soll die Lebensqualität von MS Patienten deutlich verbessern. Sie kann sowohl nach einem Schub, als auch bei einem chronischen Verlauf angewandt werden. Es soll u. a. die Leistungsfähigkeit und Selbständigkeit der Patienten verbessert oder erhalten werden.

Zu den Behandlungsmaßnahmen zählen vor allem die Physiotherapie, die Ergotherapie, Trainings- und Bewegungstherapie, die Logopädie, neurokognitive Therapie sowie die psychologische und physikalische Therapie (DMSG Bundesverband e. V., 2014).

2.3 Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine entzündliche Erkrankung des Bindegewebes, die vorwiegend Gelenke betrifft. Sie kann bis zur Gelenkzerstörung führen. Die Ursache ist nicht abschließend geklärt, es wird aber eine autoimmune Reaktion des Körpers angenommen.

2.3.1 Krankheitsbild

Das Gleichgewicht von Th1- und Th17-Zellen scheint eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese von RA zu spielen (Wu, et al., 2011).

Meistens verläuft die RA chronisch-fortschreitend und zum Teil in Schüben mit einem individuell sehr unterschiedlichen Verlauf. Die Schübe stellen dabei eine Phase erhöhter Krankheitsaktivität dar. Die Diagnose wird anhand der auftretenden typischen Beschwerden wie Gelenkschmerzen und Steifigkeit sowie unter anderem mit Hilfe der Sonographie und des MRTs gestellt. Röntgenbilder können herangezogen werden, um den Zustand der Gelenke festzustellen. Anhand von Laborbefunden kann zwischen entzündlichen und nicht-entzündlichen Prozessen unterschieden werden.

RA ist bisher, genau wie MS, nicht heilbar. Es ist aber möglich den Fortschritt der Erkrankung zu verlangsamen oder sogar aufzuhalten und die Lebensqualität von Patienten zu erhöhen (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V., o. J.).

2.3.2 Therapie

Die Therapie ist komplex und aufgrund des individuellen Verlaufes für jeden Patienten einzeln festzulegen. Zu den Therapieformen zählen die medikamentöse Therapie, die physikalische Therapie, die Ergotherapie, die orthopädische Therapie und psychologische Behandlungen (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V., o. J.).

Medikamentöse Therapie

Hierbei werden sowohl systemische, als auch lokale Therapieformen angewendet. Systemische Formen der Therapie sind z. B. Tabletten. Zur lokalen Therapieform ist die Kortison-Injektion in das Gelenk zu zählen.

Es werden nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) eingesetzt, um Schmerzen zu lindern und die Steifigkeit der Gelenke zu reduzieren.

Um den Krankheitsprozess zu unterdrücken, werden verschiedene Medikamente als Basistherapie eingesetzt. Diese sollen das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen oder sogar verhindern. Zum Teil wird Kortison in geringer Dosierung dauerhaft verabreicht.

Wenn die Medikamente aus der Basistherapie nicht den gewünschten Erfolg zeigen, können neue Medikamente aus der Gruppe der Biologika eingesetzt werden (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V., o. J.).

2.4 Grüner Tee

Grüner Tee wird aus der Teepflanze hergestellt. In der Regel wird *Camellia sinensis* var. *sinensis* verwendet und nur selten *Camellia sinensis* var. *assamica*.

Bei der Ernte des grünen Tees werden bei einer besseren Qualität nur die ersten beiden Blätter sowie die Blattknospe gepflückt. Im Anschluss werden die Blätter zum Welken in der Sonne oder auf Sieben über Ventilatoren ausgelegt. Der Feuchtigkeitsgehalt wird hierbei reduziert. Danach werden die Teeblätter erhitzt. Hierbei sind zwei Verfahren zu unterscheiden.

In China wird der Tee zumeist in gusseisernen Pfannen oder Trommeln für mehrere Minuten erhitzt und danach gerollt. Zuletzt wird der Tee getrocknet.

In Japan wird der Tee hingegen mit heißem Wasserdampf kurz gedämpft und im Anschluss langsam vorgetrocknet bis der Tee nur noch 50 Prozent seines Feuchtigkeitsgehaltes aufweist. Nun werden die Blätter gerollt und danach in weiteren Trocknungsvorgängen bis zum gewünschten Feuchtigkeitsgehalt getrocknet.

Viele gesundheitsfördernde Eigenschaften des grünen Tees werden den antioxidativen Polyphenolen zugeschrieben. Freie Radikale sind dafür bekannt an vielen Erkrankungen wie Krebs, Arthritis, Schäden am ZNS, der Alzheimerkrankheit und anderen mitzuwirken (Wachira, et al., 2013).

2.5 Epigallocatechin-3-Gallat

Epigallocatechin-3-Gallat (EGCG) ist ein Catechin des grünen Tees. Catechine sind Flavonole und gehören zur Stoffgruppe der Polyphenole (Watzl & Leitzmann, 2005).

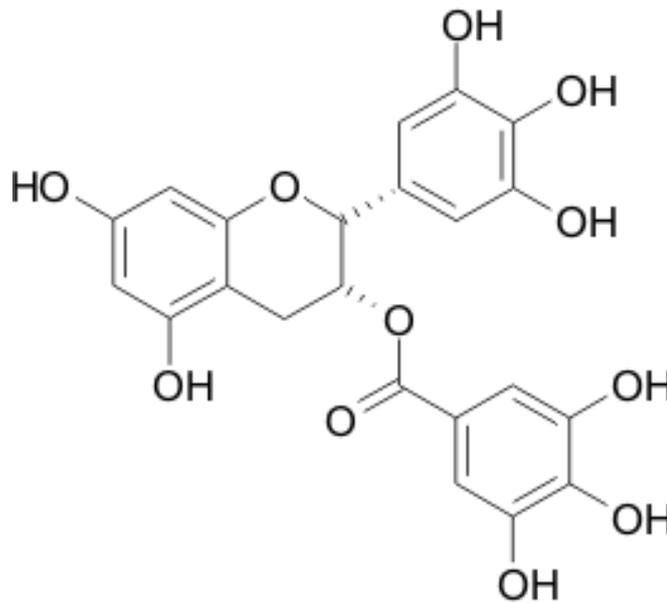


Abbildung 2: Epigallocatechin-3-Gallat (Müller, 2008)

Über den Gehalt von Catechinen und EGCG in grünem Tee finden sich mehrere verschiedenen Quellen (Tabelle 1).

Quelle	Catechine	EGCG	EGCG/Tasse
(Greifenberg & Hemschemeier, o. J.)	-	1/3 des Tees	150 mg
(Imming, 2003)	17 – 30 %	-	152 mg
(Shitandi, Ngure, & Mahungu, 2013)	Bis zu 30 %	-	-
(Wachira, et al., 2013)	6 – 16 %	10 – 50 % der Catechine	Entsprechen 13,8 bis 184 mg
(Feng, 2013)	-	50 – 80 % der Catechine	-

Tabelle 1: Menge der Catechine und des EGCG in grünem Tee

Laut Greifenberg und Hemschemeier besteht ein Drittel der Trockenmasse von grünem Tee aus EGCG, dabei enthält eine Tasse durchschnittlich ca. 150 mg des Polyphenols. Die Fermentation des Tees, wie sie bei der Herstellung von schwarzem Tee vorkommt, reduziert den Gehalt an Catechinen (Greifenberg & Hemschemeier, o. J.).

Prof. Dr. rer. Nat. Imming gibt in einem Artikel einen Catechingehalt von 17 bis 30 % für das Trockengewicht von grünem Tee an sowie 152 mg EGCG in einer Tasse grünem Tee (2,3 g Teeblätter/150 ml Wasser) (Imming, 2003).

Shitandi et al. geben einen Catechingehalt von bis zu 30 % in den getrockneten Teeblättern an (Shitandi, Ngure, & Mahungu, 2013).

Laut Wachira et al. enthält getrockneter Tee 6-16 % Catechine, wovon wiederum 10-50 % EGCG sind. Dabei spielen die Behandlung und die Tee Sorte eine Rolle. (Wachira, et al., 2013). Dies entspricht einem EGCG-Gehalt von 13,8 mg bis 184 mg in einer Tasse grünem Tee, wenn man 2,3 g Teeblätter und 150 ml Wasser annimmt.

Wang Yong Feng gibt an, dass der EGCG-Gehalt 50-80 % des gesamten Catechin-Gehaltes ausmacht (Feng, 2013). Die verschiedenen Angaben über den EGCG-Gehalt stimmen nicht absolut, aber in Anbetracht verschiedener Sorten und Anbauggebiete, doch annehmbar überein. Wobei Wachira et al. als einziger aufzeigt, dass der Gehalt durchaus relativ stark schwanken kann.

Epigallocatechingallat wurde im Tierversuch in verschiedenen Organen, darunter auch dem Gehirn, nachgewiesen (Watzl & Leitzmann, 2005).

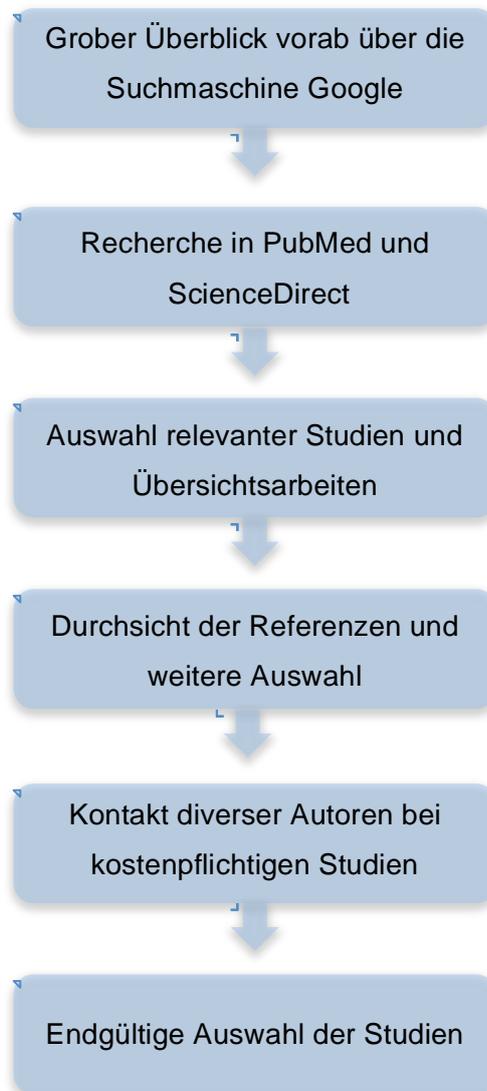
Daraus lässt sich schließen, dass EGCG die Blut-Hirn-Schranke überwindet und so im Gehirn wirken kann. Diese Tatsache ist für die Therapie von MS besonders interessant.

2.6 Experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE)

Bei der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis handelt es sich um eine künstlich mittels Proteinen ausgelöste Erkrankung bei Tieren, die der MS des Menschen ähnlich ist. EAE dient in Tierversuchen unter anderem der Erprobung neuer Therapieansätze bei MS. Sie ist ein allgemein anerkanntes Modell der MS im Tierversuch. Die Ergebnisse sind allerdings immer nur mit Vorsicht auf den Menschen übertragbar (Mix, et al., 2010).

3. Methodik der Studienrecherche

Bei der Studienrecherche wurde wie folgt vorgegangen.



Die betrachteten Studien wurden über die Suchmaschine „PubMed“ und „ScienceDirect“ gefunden.

„PubMed“ ist eine Online Datenbank vom National Center for Biotechnology Information (NCBI) der U.S. National Library of Medicine (NLM). Sie fasst über 23 Millionen Quellen der Biomedizin aus Fachzeitschriften und Onlinebüchern. Sie bietet über Verlinkungen den direkten Zugriff auf den jeweiligen Volltext. Mithilfe von Filtern kann die Recherche zudem relativ genau nach bestimmten Kriterien ausgerichtet werden (U.S. National Library of Medicine, 2013).

„ScienceDirect“ ist eine Online Datenbank vom Verlag Elsevier. Sie umfasst 2.500 Fachartikel und 26.000 Buchtitel. Auch hier bieten Verlinkungen einen direkten Zugriff auf den

jeweiligen Volltext und die Suche kann über Filter eingegrenzt werden (Elsevier B. V., o. J.).

Die Suche wurde bei beiden Datenbanken zunächst über die Schlagwörter „EGCG AND multiple sclerosis“ begonnen, wobei bereits nur acht Treffer zu finden waren. Die Suche wurde daher in verschiedener Kombination um die Suchbegriffe „autoimmune diseases“, „green tea“ und zunächst auch noch „nutrition“ zusätzlich erweitert. Letzteres wurde in die Arbeit nicht mit einbezogen, da viele Studien älter und zu wenig mit denen zu EGCG vergleichbar waren. Studien welche am Menschen vorgenommen wurden, jünger als 10 Jahre sind und deren Volltext frei verfügbar war, wurden bevorzugt. Des Weiteren wurden, soweit dies möglich war, randomisierte, doppelblinde oder placebo-kontrollierte Studien mit einbezogen. Von Texten, die nicht frei verfügbar sind, wurden die Autoren angeschrieben und um den Artikel gebeten, was in zwei Fällen erfolgreich war. Bei einem Artikel handelte es sich jedoch um ein Review. Über die Referenzen von gefundenen Studien und Übersichtsarbeiten wurden ebenfalls zwei weitere Studien anhand ihrer Relevanz ausgewählt und mit in die Literaturliste aufgenommen.

Insgesamt wurden sieben Studien und vier Reviews näher betrachtet.

Die geringe Anzahl von gefundenen Studien erklärt sich aus der Neuheit des Themas. Es wurden noch nicht viele Studien zu EGCG am Menschen, besonders in Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen, durchgeführt bzw. abgeschlossen. Die vorhandenen Studien zeigen jedoch, dass ein genauerer Blick und weitere Untersuchungen zu diesem Thema vielversprechend sein könnten.

Über die Suchmaschine „Google“ wurden weitere zwei Studien von Paul Friedemann gefunden, die zum Zeitpunkt der Suche noch nicht publiziert worden waren und daher nicht mit einbezogen werden konnten.

3.1 Suchläufe in PubMed und ScienceDirect

Der ersten fünf Suchläufe erfolgten in „PubMed“ und ergaben insgesamt 25 relevante Treffer, wovon 14 Dubletten waren. Sieben Studien wurden über diese Suchmethode ausgewählt, zwei Studien wurden später jedoch nicht herangezogen, da sie nicht frei oder über den Autor verfügbar waren. Als relevante Treffer wurden nur Studien gewertet. Reviews wurden ebenfalls betrachtet und zum Teil herangezogen, jedoch nicht in die unten stehenden Tabellen eingefügt.

Eine Studie wurde über Referenzen gefunden.

Beim ersten Suchlauf wurden vier relevante Treffer gefunden.

1. Suchlauf		Treffer
Suchbegriffe	„Multiple Sclerosis“ AND „EGCG“	
Filter	letzen 10 Jahre	8
Relevante Treffer	Q. Sun et al., 2013 ;Junpeng Wang et al., 2012; Katja Herges et al., 2011; Orhan Aktas et al., 2004 (U.S. National Library of Medicine, 2013)	4

Tabelle 2: 1. Suchlauf (PubMed)

Beim zweiten Suchlauf wurden nur Dubletten als relevante Treffer gefunden.

2. Suchlauf		Treffer
Suchbegriffe	„Autoimmune disease“ AND „EGCG“	
Filter	Letzen 10 Jahre	9
Relevante Treffer	Junpeng Wang et al., 2012; Katja Herges et al., 2011 (U.S. National Library of Medicine, 2013)	2

Tabelle 3: 2. Suchlauf (PubMed)

Beim dritten Suchlauf wurden ebenfalls nur Dubletten als relevante Treffer gefunden.

3. Suchlauf		Treffer
Suchbegriffe	„Multiple Sclerosis“ AND „Green Tea“	
Filter	Letzen 10 Jahre	8
Relevante Treffer	Q. Sun et al., 2013 ;Junpeng Wang et al., 2012; Katja Herges et al., 2011; Orhan Aktas et al., 2004 (U.S. National Library of Medicine, 2013)	4

Tabelle 4: 3. Suchlauf (PubMed)

Beim vierten Suchlauf wurden fünf Dubletten gefunden. Bei zwei weiteren Artikeln handelte es sich um nicht verfügbare Studien.

4. Suchlauf Treffer

Suchbegriffe	„Autoimmune disease“ AND „Green Tea“	
Filter	Letzen 10 Jahre	40
Relevante Treffer	Eun-Ji Yang et al., 2014; M. Pae et al., 2013; Q. Sun et al., 2013 ;Junpeng Wang et al., 2012; Katja Herges et al., 2011; Orhan Aktas et al., 2004 (U.S. National Library of Medicine, 2013)	6

Tabelle 5: 4. Suchlauf (PubMed)

Beim fünften Suchlauf in „PubMed“ wurden zunächst 55 Treffer gefunden, von diesen waren jedoch nur zwei relevante Studien. Einer davon war wiederum eine Dublette.

5. Suchlauf Treffer

Suchbegriffe	„Inflammation“ AND „Green Tea“ AND „EGCG“	
Filter	Letzen 10 Jahre	55
Relevante Treffer	Jieliang Li et al., 2012; Orhan Aktas et al., 2004 (U.S. National Library of Medicine, 2013)	2

Tabelle 6: 5. Suchlauf (PubMed)

Weitere vier Suchläufe wurden in der Datenbank „ScienceDirect“ durchgeführt. Die Suche dort ergab mit den gleichen Suchbegriffen und eingeschalteten Filtern insgesamt 175 Treffer, von denen jedoch nur sechs relevant waren und dabei wiederum nur zwei neue Studien gefunden wurden. Beide Studien waren nicht frei oder über den Autor zu erhalten. Die Suche über die Datenbank „ScienceDirect“ war insgesamt nicht so erfolgreich wie über die Datenbank „PubMed“.

Beim ersten Suchlauf in ScienceDirect wurden nur zwei relevante Treffer gefunden, obwohl die Anzahl der Treffer 32 betrug.

1. Suchlauf Treffer

Suchbegriffe	„Multiple Sclerosis“ AND „EGCG“	
Filter	10 Jahre, green tea, neurodegenerative disease, eae, egcg treatment, polyphenol	32
Relevante Treffer	Orhan Aktas et al., 2007; Silvia Mandel et al., 2004 (Elsevier B. V., o. J.)	2

Tabelle 7: 1. Suchlauf (ScienceDirect)

Beim zweiten Suchlauf in ScienceDirect wurden ebenfalls nur zwei relevante Treffer gefunden. Beide Treffer waren Dubletten. Auch hier war die Anzahl mit 48 Treffern höher als bisher.

2. Suchlauf		Treffer
Suchbegriffe	„Autoimmune disease“ AND „EGCG“	
Filter	10 Jahre, green tea, neurodegenerative disease, eae, egcg treatment, polyphenol	48
Relevante Treffer	Orhan Aktas et al., 20 (Elsevier B. V., o. J.)	1

Tabelle 8: 2. Suchlauf (ScienceDirect)

Der dritte Suchlauf in ergab nur einen relevanten Treffer, bei dem es sich um eine Dublette handelte.

3. Suchlauf		Treffer
Suchbegriffe	„Autoimmune disease“ AND „EGCG“	
Filter	10 Jahre, green tea, neurodegenerative disease, eae, egcg treatment, polyphenol	43
Relevante Treffer	Silvia Mandel et al., 2004 (Elsevier B. V., o. J.)	1

Tabelle 9: 3. Suchlauf (ScienceDirect)

Beim vierten Suchlauf wurde wieder nur ein relevanter Treffer gefunden. Auch dieser war eine Dublette.

4. Suchlauf		Treffer
Suchbegriffe	„Autoimmune disease“ AND „EGCG“	
Filter	10 Jahre, green tea, neurodegenerative disease, eae, egcg treatment, polyphenol	52
Relevante Treffer	Rashmi Singh et al., 2010 (Elsevier B. V., o. J.)	1

Tabelle 10: 4. Suchlauf (ScienceDirect)

3.2 Evidenzklassen der Studien

Die Studien wurden zum größten Teil in der Datenbank „PubMed“ gefunden. Diese wurden bereits mithilfe eines anonymen „peer-reviews“ einer ersten wissenschaftlichen Bewertung unterzogen (U.S. National Library of Medicine, 2013).

Anhand der unten aufgeführten Evidenzklassen (Abbildung 3) wurden die Studien einer weiteren Bewertung unterzogen.

Bei allen herangezogenen Studien handelt es sich um experimentelle Tierversuche oder um Zellkultur-Versuche. Studien am Menschen waren nicht verfügbar. Jede scheint gut angelegt und weist jeweils Kontrollgruppen in den Versuchsreihen auf.

Eine Randomisierung, wie es bei randomisierten kontrollierten klinischen Studien der Fall ist, wurde nicht durchgeführt. Die für diese Arbeit herangezogenen Studien sind daher gemäß Abbildung 3 in die Evidenzklasse IIa einzustufen.

Klasse		Anforderungen an die Studien
I	Ia	Evidenz aufgrund einer systematischen Übersichtsarbeit randomisierter, kontrollierter Studien (ev. mit Metaanalyse)
	Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer hoch qualitativen randomisierten, kontrollierten Studie
II	IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
	IIb	Evidenz aufgrund einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
III		Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien
IV		Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten

Abbildung 3: Evidenzklassen (Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., 2007)

3.3 Tabellarische Übersicht der Studien

Nr.	Name der Studie	Autoren	Probanden	Problem	Intervention	Control	Outcome	Result
1	Green Tea Epigallocatechin-3-Gallate Mediates T Cellular NF-kB Inhibition and Exerts Neuroprotection in Autoimmune Encephalomyelitis	Orhan Aktas et al., 2004	Weibliche Mäuse mit EAE, CD4+ T-Zellen, Zellkulturen des Hippocampus	Wirkung des Polyphenols EGCG aus grünem Tee auf EAE	Orale Verabreichung von EGCG (2x/d 300 µg in 0,9% NaCl)	Eine Testgruppe erhielt EGCG, die andere nur eine 0,9% NaCl-Lösung	Ausprägung von Krankheitssymptomen, Anzahl an T-Zellen im Gehirn, Sterberate von Nervenzellen	Erholung von Krankheitssymptomen, Schutz vor anhaltenden neuronalen Defiziten, reduzierte Entzündungen, keine Vermehrung von T-Zellen im Gehirn und keine weitere TNF-α Produktion, Myelin-spezifische CD4+ T-Zellen wurden blockiert, der Tod von Nervenzellen wurde gehemmt.
2	Neuroprotective effects of resveratrol and epigallocatechin gallate polyphenols are mediated by the activation of protein kinase C gamma	Caroline Me-nard et al., 2013	Zellkulturen des Hippocampus von Ratten	Schutz vor dem Zelltod durch Resveratrol und EGCG	24h Behandlung in einem Proteinkinase C Inhibitor mit 30%iger Sterberate der Zellen; Zugabe von Resveratrol und EGCG in verschiedenen Dosen	Behandlung im Inhibitor und in einer Trägerflüssigkeit	Steigerung der Überlebensrate der Zellen bzw. Abdämpfen der Sterberate	Trägerflüssigkeit EGCG Überlebensrate bei 3 µM am höchsten (über 100%), Inhibitor EGCG Abmilderung des Zelltodes bei 1 µM am höchsten (ca. 95%); (p = <0,01)

Tabelle 11: Tabellarische Übersicht der Studien 1

Nr.	Name der Studie	Autoren	Probanden	Problem	Intervention	Control	Outcome	Result
3	EGCG Attenuates Auto-immune Arthritis by Inhibition of STAT3 and HIF-1 α with Th1/Treg Control	Eun-Ji Yang et al., 2014	Mäuse mit künstlicher erzeugter Arthritis	Wirkung von EGCG	Injektion von EGCG in einer NaCl-Lösung (40 mg/kg), 3x/Woche, 2,5 Wochen lang	Kontrollgruppe mit Injektion von NaCl-Lösung	Gelenkzustand, Anzahl von Th17 und regulierenden T-Zellen, proinflammatorische Zytokine	EGCG reduziert Anzeichen von Arthritis und schützt vor der Gelenkerstörung; Th17 wurden reduziert, Anzahl regulierende T-Zellen wurde erhöht, proinflammatorische Zytokine wurden reduziert
4	(-)-epigallocatechin gallate inhibits endotoxin-induced expression of inflammatory cytokines in human cerebral microvascular endothelial cells	Jieliang Li et al., 2012	Menschliche Zellkulturen (Endothelzellen des Gehirns)	Effekt von EGCG auf inflammatorische Zytokine und die Durchlässigkeit durch die Blut-Hirnschranke	Behandlung der Endothelzellen mit Lipopolysacchariden mit verschiedenen Konzentrationen oder Zeiträumen, Vorbehandlung mit EGCG	Behandlung mit und ohne Lipopolysacchariden	Expression von TNF- α und IL-1 β , NF- κ B und Diffusion von Sodium fluorescein in den Endothelzellen	EGCG blockiert die durch Lipopolysaccharide geförderte proinflammatorische Zytokineproduktion (TNF- α und IL-1 β) und NF- κ B, EGCG reguliert die LPS geförderte BBB Durchlässigkeit ($p = 0,05$)

Tabelle 12: Tabellarische Übersicht der Studien 2

Nr.	Name der Studie	Autoren	Probanden	Problem	Intervention	Control	Outcome	Result
5	Epigallocatechin-3-Gallate Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Altering Balance among CD4+ T-Cell Subsets	Jungpeng Wang et al., 2012	Weibliche Mäuse mit EAE	Wirkung von EGCG auf EAE	Verabreichung von EGCG (0 - 0,6% des Futters) über 30 Tage, anschließende EAE	Eine Gruppe erhielt kein EGCG	Produktion von Interferon- γ , IL-17, IL-6, IL-1 β und TNF- α ; Th1 und Th17, T-Zellen Population	EGCG mildert die klinischen Symptome und pathologischen Merkmale der EAE; reduziert die Produktion von Interferon- γ , IL-17, IL-6, IL-1 β und TNF- α ; Reduziert Th1 und Th17; Erhöht regulatorische T-Zellen
6	Neuroprotective effects of Combination Therapy of Glatiramer Acetat and Epigallocatechin-3-Gallate in Neuroinflammation	Katja Herges et al., 2011	Weibliche Mäuse mit EAE; Zellkulturen des Hippocampus	Synergistischer (Schutz-)Effekt durch die Kombination von EGCG und Glatirameracetat (GA)	Behandlung der Zellkulturen mit EGCG und/oder GA, anschließende Inkubation; Mäuse erhielten 2x/d 300 μ g EGCG in 0,9% NaCl	Eine Gruppe der Mäuse erhielt EGCG, die andere nur eine 0,9% NaCl-Lösung	Überlebensrate der Zellen; Schweregrad der EAE	EGCG und GA kombiniert reduziert von Zellen im ZNS, erhöht die Regeneration von Nervenzellen, verzögert Eintrittszeitpunkt der EAE und den Schweregrad, mildert eintretende Behinderungen, reduziert Entzündungsvorgänge im ZNS

Tabelle 13: Tabellarische Übersicht der Studien 3

4. Darstellung der Studien

Im folgenden Abschnitt werden die gefundenen Studien genauer betrachtet. Dazu wird auf die angewendeten Methoden und Ergebnisse eingegangen.

4.1 Aktas et al., 2004

Die Studie von Aktas et al. (Aktas, et al., 2004) befasst sich mit der Wirkung von EGCG auf die bei Mäusen ausgelöste EAE, der Wirkung auf die T-Zellen, der Abmilderung der Sterberate von Nervenzellen im Gehirn und den menschlichen CD4+ Zellen.

4.1.1 Methodik

Zunächst wurde bei Mäusen eine EAE ausgelöst, um bei ihnen einen ähnlichen Krankheitsverlauf wie bei MS hervorzurufen. Den Mäusen wurde, zeitgleich mit der Immunisierung, das EGCG in einer Konzentration von 300 µg in einer 0,9 % NaCl-Lösung zweimal täglich oral verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt die NaCl-Lösung ohne Zusatz von EGCG, ebenfalls zweimal am Tag.

Untersucht wurde die Ausprägung der Krankheitssymptome über 131 Tage, welche in folgende Stufen gegliedert wurden:

- 0 = keine Symptome
- 1 = Beeinträchtigungen am Schwanz
- 2 = Paraparese
- 3 = Paraplegie
- 4 = Paraplegie mit Beeinträchtigungen der Vorderpfoten
- 5 = Moribund/Tod

Für die Behandlung bei eingetretener Erkrankung, also nach der Immunisierung, wurden die Mäuse zufällig in zwei Gruppen geteilt. Eine Gruppe erhielt EGCG, die andere Gruppe die NaCl-Lösung.

Zusätzlich wurde dosisabhängig getestet. Einmal wurden 60 µg und einmal 12 µg EGCG pro Tag verabreicht. Nach dem Tod der Mäuse wurden dann ihre T-Zellen untersucht (Aktas, et al., 2004).

Weiterhin wurde die Reaktion der myelin-spezifischen CD4+ T-Zellen (Th1) dosisabhängig auf die Behandlung mit EGCG untersucht, sowie die Reduzierung des Untergangs von Zellen des Hippocampus (Aktas, et al., 2004).

4.1.2 Ergebnisse

Die immunisierten Mäuse, welche 300 µg EGCG erhielten, wurden signifikant gegenüber der Kontrollgruppe vor langfristigen neurologischen Schäden bewahrt. Der Schweregrad der Erkrankung konnte reduziert werden ($p = 0,05$).

Die Behandlung mit EGCG bei Eintritt der Erkrankung zeigte, dass die Mäuse seltener rückfällig wurden und Folgeschäden nachträglicher Schübe reduziert werden konnten ($p = 0,05$).

Beim dosisabhängigen Test zeigte sich, dass eine Dosierung von 60 µg pro Tag signifikant ($p = 0,05$) den Krankheitsverlauf verbesserte, während dies bei einer Dosierung von 12 µg nicht der Fall war.

Die T-Zellen der Mäuse, welche mit EGCG behandelt wurden, zeigten eine schwächere Antwort auf das zur Immunisierung eingesetzte Proteolipid Protein (PLP) Peptid, als die Kontrollgruppe. Weiterhin wurde die Synthese des TNF- α reduziert. Die Werte des IL-4 und IFN- γ zeigten jedoch keinen Unterschied zur Kontrollgruppe. Zudem konnte keine Auswirkung auf das Wachstum der regulatorischen T-Zellen festgestellt werden. Ebenso wurde keine Auswirkung auf das CD4/CD8 Verhältnis festgestellt (Aktas, et al., 2004).

Die Th1-Zellen zeigten unter EGCG Gabe ein gehemmtes Wachstum, welches in Zusammenhang mit der reduzierten Expression der am Zellzyklus beteiligten Proteinkinase CDK4 (cyclin-dependent kinase 4) zu sehen ist.

EGCG greift allerdings auch in die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B, welcher wiederum mit einer entzündlichen Reaktion des Immunsystems in Zusammenhang steht, ein. Während in unbehandelten T-Zellen der NF- κ B Hemmer I κ B- α reduziert werden konnte, störte EGCG diesen Vorgang, was zu einer Anreicherung von I κ B- α führte. Während auch TNF- α zu einer Senkung von I κ B- α führte, wurde diese Wirkung in Anwesenheit von EGCG ebenfalls aufgehoben (Aktas, et al., 2004).

Die hippocampalen Zellen wurden zwei Stunden vor Inkubation mit einem zelltodfördernden Mittel behandelt. Bei den mit EGCG behandelten Mäusen wurde ein reduzierter Schaden an den Axonen der Nervenzellen festgestellt. Eine quantitative Auszählung zeigte eine Reduzierung der in den programmierten Zelltod gegangenen Nervenzellen im Ver-

gleich zur Kontrollgruppe. Im Gegensatz zu den T-Zellen wurde aber keine Anreicherung von I κ B- α festgestellt (Aktas, et al., 2004).

Zusammenfassend zeigt sich, dass EGCG Entzündungen mildert, das Wachstum von bestimmte T-Zellen und deren TNF- α Synthese hemmt und vor der Rückfälligkeit von Schüben bei den Mäusen schützt (Aktas, et al., 2004).

4.1.3 Diskussion

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass EGCG auf mehrere Weisen auf das Immunsystem wirkt und entzündliche Prozesse hemmt. Im Falle von EAE scheint es eine effektive medikamentöse Wirkung zu haben. Jedoch ist die EAE nicht zu 100% identisch mit der MS beim Menschen, weshalb die Ergebnisse nicht einfach übertragen werden können. Interessant ist jedoch, dass EGCG im Tierversuch eine protektive Wirkung auf die Nervenzellen gezeigt hat. Wäre dies auch beim Menschen nachweisbar, könnten so eventuell bleibende Schäden infolge eines Schubes oder bei stetigem Voranschreiten der Erkrankung reduziert werden. Aber auch diese Wirkung ist nicht einfach auf den Menschen übertragbar.

Zu beachten ist zudem die Dosierung des EGCG. Die Versuche liefen zwangsläufig über einen relativ kurzen Zeitrahmen verglichen mit der Anwendungszeit, die bei Menschen in Behandlung der Fall wäre. Es sind daher keine Nebenwirkungen der verwendeten Dosierungen bekannt. Zudem wurde dies im Rahmen der Studie auch nicht weiter untersucht oder dokumentiert.

Des Weiteren stellen Aktas et al. ihre untersuchte Dosierung mit ungefähr drei Litern täglichem Konsum von grünem Tee gleich. Diese Angabe wird jedoch nicht näher erläutert. Es ist aber zu beachten, dass die Dosierung von EGCG in aufgegossenem, grünem Tee abhängig von Ziehzeit, Sorte und zusätzlich konsumierten Lebensmitteln stark variieren könnte.

4.2 Menard et al., 2013

Die Studie von Menard et al. (Menard, Bastianetto, & Quirion, 2013) untersucht die Steigerung der Überlebensrate der hippocampalen Zellen bzw. ob durch EGCG in Kombination mit Resveratrol deren Sterberate reduziert werden kann. Resveratrol ist ebenfalls ein Polyphenol und kommt unter anderem in Weintrauben vor.

4.2.1 Methodik

Für die Studie wurden hippocampale Zellen von Ratten verwendet. Zusammen mit dem zelltothberbeiführenden Wirkstoff wurden die Zellen mit 1 bis 10 µM EGCG oder 1 bis 10 µM Resveratrol, die Kontrollgruppe ohne EGCG oder Resveratrol, behandelt. Nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden wurde die Überlebensrate der Zellen bewertet.

In der Studie wird angegeben, dass die verwendete Methode ohne weitere Behandlung zu einer Sterbensrate von 30% der Zellen führt (Menard, Bastianetto, & Quirion, 2013).

4.2.2 Ergebnisse

Das Resveratrol führte, abhängig von der verwendeten Dosis, zu einer starken Reduktion der Sterberate. Der maximal beobachtete Effekt lag bei einer Dosierung von 3 µM.

EGCG führte ebenfalls zu einer starken Reduktion, jedoch lag die optimale beobachtete Dosierung hier bei 1 µM. Hier konnte ein fast maximaler Schutz vor dem Zelltod festgestellt werden.

Bei höheren Dosierungen reduzierte sich der protektive Effekt jedoch wieder (Menard, Bastianetto, & Quirion, 2013).

4.2.3 Diskussion

Die Ergebnisse der Studie von Menard et al. zeigen, dass EGCG in der Lage ist, die hippocampalen Nervenzellen vor dem Zelltod zu bewahren. Wenn MS als neurodegenerative Krankheit diesen Zelltod begünstigt und dadurch schwerwiegendere Folgeschäden entstehen, könnte EGCG diesen Prozess vielleicht hemmen. Allerdings sind keine menschlichen Zellen verwendet worden und es ist zudem nicht sicher, ob dieser Effekt auch im selben Maß beim Menschen zu beobachten wäre.

4.3 Yang et al., 2014

Die Studie von Yang et al. (Yang, et al., 2014) untersucht die protektive Wirkung von EGCG auf eine erzeugte Arthritis bei Mäusen sowie die Wirkung auf das Immunsystem von diesen.

4.3.1 Methodik

Den Mäusen wurde, nach erfolgter Immunisierung und der damit ausgelösten Rheumatoiden Arthritis, dreimal die Woche über einen Zeitraum von 2,5 Wochen EGCG in einer

NaCl-Lösung injiziert. Die Dosierung betrug dabei 40 mg/kg. Der Kontrollgruppe wurde nur die NaCl-Lösung injiziert.

Der Schweregrad der Arthritis wurde von unabhängigen Beobachtern festgehalten. Dabei wurde der Grad der Schwere in folgende Stufen unterteilt:

- 0 = keine Schwellungen oder Ödeme
- 1 = leichte Ödeme und Rötungen am Fuß oder Knöchel
- 2 = leichte Ödeme und Rötungen vom Knöchel bis zum Fußwurzelknochen
- 3 = mittelschwere Ödeme und Rötungen vom Knöchel bis zum Fußwurzelknochen
- 4 = Ödeme und Rötungen vom Knöchel bis hin zum gesamten Bein

Dabei wurde die Gesamtanzahl an Punkten anhand der Summe von drei Extremitäten ermittelt. Höchste erreichbare Zahl betrug 12. Nach dem Tod der Mäuse wurden Gewebeproben aus den Gelenken genommen (Yang, et al., 2014).

Zudem wurden die CD4+ T-Zellen nach dem Tod der Mäuse aus der Milz herausgefiltert, anschließend kultiviert und untersucht. Aus der Milz wurden zudem auch weitere Leukozyten entnommen und ebenfalls kultiviert.

Die statistische Signifikanz wurde mit $p < 0,05$ angegeben (Yang, et al., 2014).

4.3.2 Ergebnisse

Die Mäuse, welche mit EGCG behandelt wurden, zeigten eine geringere erreichte Gesamtpunktzahl bei der Ermittlung des Schweregrades der RA im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies zeigt, dass der Schweregrad der Rheumatoiden Arthritis mit einer EGCG Behandlung weniger ausgeprägt war. Die Gewebeuntersuchungen zeigten, dass diese Mäuse auch ein geringeres Ausmaß von Entzündungen vorwiesen.

Die Expression von IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10 und IL-17 war bei den mit EGCG behandelten Mäusen deutlich reduziert. Die Anzahl der Th17 und regulatorischen T-Zellen wurde ebenfalls gemindert (Yang, et al., 2014).

4.3.3 Diskussion

EGCG scheint im Fall von RA die Entzündungen zu reduzieren und Einfluss auf die Th17 und die regulatorischen T-Zellen zu haben. Die Th1 und Th2 Zellen wurden nicht untersucht, so dass hier kein Gesamtbild der Reaktion von den Leukozyten gebildet werden kann.

Wenn man ein Gewicht der Mäuse von 25 Gramm annimmt, wurde ihnen dreimal die Woche 1 mg EGCG injiziert (Formel 4, S. XI).

Die Behandlungsdauer der Mäuse war mit 2,5 Wochen relativ kurz. Es wäre interessant, ob sich über diesen Zeitraum Nebenwirkungen feststellen ließen, oder ob diese eventuell bei einer längeren Behandlungsdauer auftreten würden. Da es sich um einen Versuch am Tier handelte, sind die Ergebnisse nicht direkt auf den Menschen zu übertragen und es ist nicht bekannt, was eine Behandlung mit EGCG in dieser Konzentration entsprechend für den Menschen eventuell für Nebenwirkungen hätte. Vielleicht ließe sich EGCG hoch dosiert über einen kurzen Zeitraum effektiv gegen akute Beschwerden der RA einsetzen. Interessant wäre, wie lange EGCG im Blutkreislauf und Gewebe vorhanden bleibt und ob damit eine nicht tägliche Injektion eventuell effektiver ist als eine tägliche orale Gabe.

4.4 Li et al., 2012

Die Studie von Li et al. (Li, et al., 2012) untersucht den Effekt von EGCG auf inflammatorische Zytokine und die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke anhand von Endothelzellkulturen.

4.4.1 Methodik

Menschliche Endothelzellen des Gehirns wurden zunächst kultiviert. Um eine Entzündungsreaktion hervorzurufen, wurden die Zellen über verschiedene Zeiträume von 3, 6, 24 und 48 Stunden oder mit unterschiedlichen Konzentrationen, von 1, 10, 100 und 1000 ng/ml für 6 Stunden, mit Lipopolysacchariden (LPS) behandelt.

Für die Vorbehandlung wurden 1, 5 oder 25 μM EGCG eingesetzt. Andere Zellen wurden für 12 bis 72 Stunden mit 5 μM EGCG oder mit 0 bis 25 μM EGCG für 24 Stunden behandelt.

Zur Untersuchung der Durchlässigkeit der Zellen wurde eine Immunfluoreszierende Behandlung bzw. Analyse angewendet. Hier wurden die Zellen für 24 Stunden mit LPS und EGCG oder nur LPS behandelt.

Die statistische Signifikanz wurde mit $p < 0,05$ angegeben (Li, et al., 2012).

4.4.2 Ergebnisse

EGCG zeigte in den Versuchen, dass die Expression von entzündungsfördernden Zytokinen, TNF- α und IL-1 β durch zugeführte LPS gehemmt wurde. Die Kontrollgruppe zeigte, dass LPS zu einer signifikanten Steigerung dieser Zytokine führte. EGCG konnte diesen

Vorgang kompensieren. Zudem wurde das Chemokin MCP-1 sowie die beiden Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 gehemmt.

MCP-1, ICAM-1 und VCAM-1 sind entscheidend an der Anhaftung von Leukozyten an den Gefäßen beteiligt, was wiederum zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke führt. Die Behandlung mit LPS hat dosisabhängig diesen Vorgang signifikant verstärkt. EGCG alleine hatte nur einen geringen Effekt auf die Anhaftung, wohingegen die Vorbehandlung mit EGCG diesen Vorgang hemmen konnte.

Da die Proteine Claudin 5 und Occludin mit einer intakten Blut-Hirn-Schranke in Verbindung gebracht werden, wurde der Effekt von LPS und EGCG auf die Expression dieser untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass LPS diese tatsächlich in den Zellen hemmt und EGCG dosisabhängig diesen Vorgang einschränkt.

Als nächstes wurde der Einfluss von EGCG auf die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Durchlässigkeit mit LPS zunahm, während eine Vorbehandlung mit EGCG die Diffusion dosisabhängig kompensierte.

Zuletzt wurde der Transkriptionsfaktor NF- κ B untersucht, da dieser mit entzündlichen und autoimmunen Erkrankungen in Verbindung gebracht wird.

Es zeigte sich, dass LPS zu einer Aktivierung von NF- κ B führt und EGCG diesen Vorgang dosisabhängig um mehr als die Hälfte reduzieren konnte (Li, et al., 2012).

4.4.3 Diskussion

In der Studie von Li et al. konnte gezeigt werden, dass EGCG in der Lage ist, die durch LPS ausgelöste Produktion von inflammatorischen Zytokinen in Endothelzellen des Gehirns zu hemmen. Zudem konnte auch die Anhaftung der Leukozyten reduziert werden. Die Blut-Hirn-Schranke wurde weiterhin durch das EGCG unterstützt, indem die durch LPS ausgelöste Hemmung der Produktion von Claudin 5 und Occludin gemildert wurde. Diese unterstützen die Stabilität der Blut-Hirn-Schranke.

Auch der Transkriptionsfaktor NF- κ B, welcher als kritisch in Bezug auf die Entstehung von Entzündungen zu betrachten ist, wird gehemmt.

In der Studie wurden menschliche Zellen benutzt, wodurch die Ergebnisse relativ gut auf den Menschen zu übertragen sind. Allerdings kann dabei nur ein kleiner Teilbereich des Immunsystems und anderen an der Reaktion beteiligten Bereichen aufgezeigt werden. Die Untersuchung auf die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke ist in diesem Zusammenhang besonders interessant. Bei einem akuten MS-Schub gelangen Leukozyten durch diese Schranke und sind erst dadurch in der Lage, auf ihre spezifischen Zielstrukturen, dem Myelin, zu begegnen, wodurch die Entzündung an den Nervenbahnen ausgelöst

wird. Wenn EGCG diesen Prozess hemmt bzw. ihn vorbeugen kann, könnte es in der Lage sein die Schubrate bei Patienten zu reduzieren.

4.5 Wang et al., 2012

In der Studie von Wang et al. (Wang, et al., 2012) wurde der Effekt von EGCG auf die bei Mäusen ausgelöste EAE untersucht, ob sich unter anderem die Krankheitssymptome reduzieren lassen und welche Mechanismen dafür verantwortlich sind.

4.5.1 Methodik

Die Mäuse wurden zufällig in 4 Gruppen geteilt und 30 Tage mit einer EGCG Konzentration von 0%, 0,15%, 0,3% und 0,6% des täglichen Futters vorbehandelt. Im Anschluss wurden die Mäuse immunisiert um eine EAE auszulösen. Um festzustellen, ob EGCG auch während der akuten EAE wirksam ist, wurden weitere Mäuse in 3 Gruppen geteilt und bekamen 1 Woche vor dem Auslösen der EAE die Diät der Kontrollgruppe. Erst an Tag 7 bzw. Tag 12 wurde die Diät auf eine 0,6% Konzentration mit EGCG umgestellt und bis zum 30. Tag der Immunisierung fortgeführt.

Die T-Zellen wurden aus den Lymphknoten und der Milz gewonnen und anschließend kultiviert.

Um eine Differenzierung zwischen den T-Zellen Th1, Th2 und Th17 zu machen, wurden die Zytokine IFN- γ , IL-4 und IL-17 untersucht. Zu Untersuchung der regulatorischen T-Zellen wurde der Transkriptionsfaktor Foxp3 herangezogen (Wang, et al., 2012).

4.5.2 Ergebnisse

Die mit EGCG vorbehandelten Mäuse entwickelten fast alle eine EAE, jedoch variierte der Zeitpunkt des Erkrankungseintritts. Die Mäuse, welche eine Konzentration von 0,6% EGCG erhielten, zeigten einen verzögerten Eintritt von $14 \pm 0,7$ Tagen gegenüber der Kontrollgruppe mit $11 \pm 0,8$ Tagen bei einer Signifikanz von $p < 0,05$. Bei den Konzentrationen von 0,15% und 0,3 % zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Mäuse bei der Gruppe, welche eine Konzentration von 0,15% erhielt, zeigten zudem reduzierte Krankheitssymptome, wobei dieser Unterschied jedoch nicht signifikant war.

Die T-Zellen zeigten unter EGCG Einfluss eine gehemmte Vermehrung. Dieser Effekt war dosisabhängig und genau wie bei der Reduzierung der Krankheitssymptome, zeigte die Konzentration von 0,15% keinen signifikanten Unterschied.

Die Kontrollgruppe der an EAE erkrankten Mäuse zeigte zudem ein ausgeprägtes Eindringen von inflammatorischen Zellen in die weiße Substanz des Rückenmarkes. Dieser Vorgang konnte vom EGCG effektiv reduziert werden.

EGCG zeigte zudem eine reduzierende Wirkung u. a. auf das Eindringen aller T-Zellen und den CD4+ T-Zellen in das zentrale Nervensystem (ZNS). Allerdings scheinen alle Zelltypen bis zu einem gewissen Grad am Eindringen gehindert zu werden und sich diese Wirkung nicht auf spezielle Zelltypen zu priorisieren.

Die Mäuse, welche EGCG erhielten, zeigten eine geringe Anzahl von Th1- und Th17-Zellen und eine erhöhte Anzahl von regulatorischen T-Zellen im ZNS. Der Gehalt an IL-4 und IL-10 konnte nicht festgestellt werden, wodurch keine Rückschlüsse auf die Anzahl der Th2-Zellen im ZNS gemacht werden kann.

In den Zellkulturen konnte weiterhin festgestellt werden, dass durch EGCG die Produktion der Zytokine IFN- γ und IL-17 reduziert wurde. Übereinstimmend mit den Ergebnissen aus dem ZNS, wurde auch in den Zellkulturen ein erhöhter Anteil an regulatorischen T-Zellen festgestellt. Der Gehalt an IL-4 und IL-10 unterschied sich in den Zellkulturen nicht zwischen den mit EGCG behandelten Mäusen und der Kontrollgruppe.

In den Zellkulturen wurde außerdem festgestellt, dass die Zytokine IL-6 und TNF- α weniger stark produziert wurden, wenn die Mäuse EGCG erhielten. Der Plasmalevel von IL-1 β war, verglichen mit der Kontrollgruppe, ebenfalls reduziert. Die durch EGCG reduzierte Abmilderung der EAE kann somit mit dem Effekt auf die Zytokine zusammenhängen.

Die Mäuse, die erst am 7. Tag nach ihrer Immunisierung das EGCG erhielten, zeigten trotzdem einen verzögerten Eintritt der EAE und eine Abmilderung der Symptome. Wurde das EGCG ab dem 12. Tag verabreicht, zeigte sich zwar eine Abmilderung der Symptome, der Eintritt konnte jedoch nicht verzögert werden (Wang, et al., 2012).

4.5.3 Diskussion

EGCG zeigte in der Studie, dass es in der Lage ist, pro-autoimmune, inflammatorische Th1- und Th17-Zellen zu reduzieren, während die Anzahl pro-toleranter, anti-inflammatorischer regulierender T-Zellen erhöht wurde. Der Eintrittszeitpunkt der EAE konnte zudem verzögert werden. Dies und das reduzierte Eintreten der T-Zellen in das ZNS weisen auf eine vorbeugende Wirkung hin. Des Weiteren konnten pro-inflammatorisch wirkende Zytokine in der Produktion gehemmt werden.

Die Ergebnisse dieser Studie sind, in Bezug auf die Behandlung der EAE, sehr positiv. Eine direkte Übertragung der Ergebnisse auf die MS ist jedoch nicht möglich.

Es ist auch nicht genau nachzuvollziehen, wie genau die aufgetretenen Krankheitssymptome bei den Mäusen bewertet wurden. Es wurde nur auf eine Anzahl an erreichbaren

Punkten verwiesen, jedoch nicht wie hoch diese insgesamt ist oder mit welchen Symptomen eine bestimmte Anzahl an Punkten erreicht werden konnte.

Die Menge des Futters ist ebenfalls nicht genau angegeben. Daher ist die exakte Menge des verabreichten EGCG nicht zu entnehmen, was den Vergleich mit anderen Studien stark erschwert. Es lässt zudem keine Rückschlüsse auf eine entsprechende Dosierung beim Menschen zu. Bei einer 25 g schweren Maus und einer geschätzten täglichen Futtermenge von 4 g, entspricht die Dosierung an EGCG 24 mg bei einer Konzentration von 0,6% (Formel 5, S. XI). Bei einer Konzentration von 0,15%, wären es entsprechend 6 mg und bei Konzentration von 0,3%, wären es 12 mg.

24 mg wären damit die höchste verabreichte Dosierung. Aufgrund der fehlenden Angaben, ist dies allerdings nur ein geschätzter Wert.

Jedoch wurde festgehalten, dass auch die höchste Dosierung von 0,6% EGCG keine sichtbaren Nebenwirkungen hervorrief. Die Behandlungsdauer lässt hier aber auch wieder keine Rückschlüsse darauf zu, ob dies auch bei einer langfristigen Therapie der Fall wäre. Eventuell hemmt die gleichzeitige Futtergabe auch die Aufnahme von EGCG.

4.6 Herges et al., 2011

In der Studie von Herges et al. (Herges, et al., 2011) wird ein synergistischer Effekt bei einer Kombination von EGCG und Glatiramerazetat (GA) auf eine bei Mäusen ausgelöste EAE und auf Zellkulturen des Hippocampus der Mäuse untersucht sowie Glioblastomzellen vom Menschen.

4.6.1 Methodik

Um die Überlebensrate der Zellen zu untersuchen, wurden hippocampale Zellen der Mäuse kultiviert und untersucht. Vor der Initiierung des Zelltods wurden die Zellen mit 10 µg/ml EGCG, 50 µg/ml GA oder beiden in Kombination behandelt. Parallel dazu wurden Glioblastomzellen vom Menschen zunächst ebenfalls kultiviert und dann vor Einleitung des Zelltodes mit 10 µg/ml EGCG und/oder 12,5 µg/ml GA behandelt.

Zur Untersuchung der Regeneration der Axone wurden Proben des Entorhinalen Kortex der Mäuse untersucht.

Bei den Mäusen wurde 9 Tage vor der Immunisierung mit der EGCG Behandlung begonnen. Dabei bekamen sie täglich zweimal 300 µg oral in einer 0,9% NaCl-Lösung verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt nur die NaCl-Lösung. 50 µg GA wurde subkutan einmalig 7 Tage vor der Immunisierung injiziert. Die therapeutische Dosierung von zweimal 300 µg EGCG oder der NaCl-Lösung und 150 µg GA oder der NaCl-Lösung wurde begonnen

sobald die Tiere eine Anzahl von ≥ 2 Punkten bei der Bewertung ihrer Symptome erhielten.

Dabei wurden die Punkte wie folgt vergeben (Herges, et al., 2011):

- 0 = keine Symptome
- 1 = vollständige Lähmung des Schwanzes
- 2 = Paraparese der hinteren Gliedmaßen
- 3 = beidseitige Paraplegie der hinteren Gliedmaßen
- 4 = komplette Paraplegie der vorderen und hinteren Gliedmaßen
- 5 = Moribund/Tod

4.6.2 Ergebnisse

In den Zellkulturen der Mäuse konnte bei einer getrennten Behandlung von 10 $\mu\text{g/ml}$ EGCG oder 50 μg GA keine oder nur eine sehr geringe neuroprotektive Wirkung festgestellt werden. Dagegen konnte bei einer Kombination beider die Überlebensrate der Zellen im Vergleich zur Kontrollgruppe hoch signifikant erhöht werden ($p < 0,001$).

Bei den Glioblastomzellen vom Menschen wurde ein ähnliches Ergebnis festgestellt. Auch hier konnte der protektive Effekt bei einer Behandlung mit EGCG oder GA alleine nicht festgestellt werden, jedoch war er bei der Kombination beider der Unterschied signifikant zur Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

Bei der Untersuchung der Neuroregeneration anhand der Axone, konnte eine signifikant deutlich höhere Anzahl an Axonen festgestellt werden als bei der Kombination von EGCG und GA im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Bei der alleinigen Gabe von EGCG oder GA wurde dieser Effekt nicht festgestellt.

Zur Prävention wurde EGCG neun und GA sieben Tage vor der Immunisierung verabreicht. Wie erwartet, zeigte die alleineige suboptimale Gabe von 50 μg GA keinen Effekt auf den Erkrankungseintritt und den Schweregrad. In Kombination mit EGCG konnte aber sowohl der Eintrittszeitpunkt ($p < 0,01$), als auch der Schweregrad ($p = 0,05$) positiv beeinflusst werden. Auch im Anschluss des Eintritts der Erkrankung an EAE, konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen der Kombination von EGCG und GA zur Kontrollgruppe und den Einzelbehandlungen mit EGCG oder GA festgestellt werden ($p < 0,05$).

Bei der Behandlung der EAE mit einer täglichen Dosierung von 600 μg (2x 300 μg) EGCG und 150 μg GA in Kombination, wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe eine verbesserte Erholung von den Symptomen und ein Schutz vor langfristigen neurologischen Schäden festgestellt ($p < 0,05$). Die Mäuse, welche die Präparate in Kombination erhielten, zeigten

im Vergleich zur Kontrollgruppe zudem reduzierte Entzündungen im ZNS ($p < 0,05$) als bei der einzelnen Behandlung mit EGCG oder GA (Herges, et al., 2011).

4.6.3 Diskussion

Die verwendete Einzeldosierung von GA war suboptimal, bei dieser war kein signifikanter Unterschied zu erwarten. Es ist daher interessant, dass bei der Kombination der Präparate dies jedoch der Fall war. Die Dosierung des EGCG entspricht der gleichen wie sie bei der Studie von Aktas et al. verwendet wurde. In der Kombination konnte hier noch einmal eine Reduktion von Entzündungen im ZNS festgestellt werden. Auch hier sind die Ergebnisse der EAE und der Zellkulturen aber nicht direkt auf eine Behandlung beim Menschen zu übertragen.

Allerdings könnte durch einen synergistischen Effekt von EGCG und GA möglicherweise die Dosierung und damit Nebenwirkungen reduziert werden und gleichzeitig die Wirkung effektiver sein.

5. Überblick über die Ergebnisse

Im Folgenden werden einige Ergebnisse der Studien noch einmal tabellarisch gegenübergestellt.

5.1 Tierversuch

Studie	Dosierung	Schweregrad Erkrankung	Verbesserung des Krankheitsverlaufes	TNF- α	IL-4	IL-1 β	IL-6	IL-10	IL-17	IFN- γ	T-Zelle	Th 1	Th 17	reg. T-Zellen
Aktas et al.	2x/d 300 μ g	↘	↗	↘	→	-	-	-	-	→	-	-	-	→
	60 μ g/d	-	↗	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	12 μ g/d	-	→	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yang et al.	2x/w 40mg/kg	↘	-	↘	-	↘	↘	↘	↘	-	-	-	↘	↘
Wang et al.	0,60%	↘	-	-	-	-	-	-	-	-	↘	↘	↘	↗
	0,30%	↘	-	-	-	-	-	-	-	-	↘	-	-	-
	0,15%	→	-	-	-	-	-	-	-	-	→	-	-	-

Tabelle 14: Ergebnisse im Tierversuch

5.2 Zellkulturen

Studie	Th1	Zelltod	TNF- α	IL-1 β	NF- κ B	IFN- γ	IL-17	reg. T-Zellen	IL-4	IL-10	IL-6
Aktas et al.	↘	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Menard et al.	-	↘	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Li et al.	-	-	↘	↘	↘	-	-	-	-	-	-
Wang et al.	-	-	↘	↘	-	↘	↘	↗	→	→	↘

Tabelle 15: Ergebnisse der Zellkulturen

5.3 Diskussion

Bei den Ergebnissen der Tabelle 14 und der Tabelle 15 ist besonders hervorzuheben, dass dosisabhängig alle Studien einen reduzierten Schweregrad der EAE und einen verbesserten Krankheitsverlauf zeigten, wenn die Mäuse EGCG verabreicht bekommen haben. Auch in der Studie von Herges et al., welche nicht in der Tabelle aufgeführt ist, da die EGCG Gabe in Kombination mit GA erfolgte, zeigte sich dieses Ergebnis (Herges, et al., 2011).

Der pro-inflammatorische Tumornekrosefaktor TNF- α konnte in 4 Studien durch EGCG reduziert werden. Generell wurden alle Zytokine und T-Zellen tendenziell stärker reduziert als gefördert. Nur die Ergebnisse der regulatorischen T-Zellen waren widersprüchlich. In der Studie von Aktas et al. wurde kein Effekt festgestellt (Aktas, et al., 2004). In der Studie von Yang et al. sank die Anzahl dieser, während Wang et al. (Wang, et al., 2012) einen Anstieg feststellte.

Es ist möglich, dass die orale Aufnahme von EGCG davon abhängig ist, ob parallel auch Nahrung zugeführt wird. Eventuell hemmt diese die Aufnahme über den Darm. In der Studie von Wang et al. wurde das EGCG zusammen mit der Nahrung verabreicht bzw. machte die EGCG Konzentration einen bestimmten Prozentanteil der Nahrung aus (Wang, et al., 2012). Die Menge lag dabei mit den angegebenen 0,6 % des Futters bei 24 mg (Formel 5, S. XI) wenn man 4 g täglichen Futters annimmt.

Bei den Studien von Aktas et al. und Herges et al. wurde EGCG flüssig in einer NaCl-Lösung gegeben (Aktas, et al., 2004) (Herges, et al., 2011). Es ist nicht angegeben, wie die Mäuse gefüttert wurden, aber möglicherweise war die Aufnahme effektiver, da eine geringere Menge EGCG nötig war, um einen signifikanten Unterschied zu Kontrollgruppe festzustellen.

Dies waren bei Aktas et al. täglich 600 μ g EGCG, statt der geschätzten 24 mg.

Bezüglich der Medikation beim Menschen wäre diese Dosierung auch interessant. Dann könnte es sinnvoll sein, die Einnahme nicht direkt vor oder nach einer Mahlzeit zu empfehlen. Allerdings wurde in anderen Studien keine signifikante Hemmung der Catechinabsorption bei gleichzeitigem Verzehr von Milch, Brot, Käse oder Glukose festgestellt (Feng, 2013). Andererseits schreibt Izet M. Kapetanovic, dass bei Tierversuchen eine erhöhte Bioverfügbarkeit von Polyphenolen bestand, wenn die Tiere einen leeren Magen hatten. Gleichzeitig wurde hierbei eine höhere Toxizität vermutet (Kapetanovic, 2013).

Aktas et al. vergleicht die Dosierung in der Studie, die den Mäusen verabreicht wurde, mit ca. 3 Litern grünem Tee am Tag für den Menschen (Aktas, et al., 2004). Wie genau diese Angabe entsteht, wird nicht vollständig erläutert. Bei einem angenommenen Gewicht der Mäuse von 25 g, entspräche die verwendete tägliche Dosierung von 600 µg EGCG beim Menschen mit einem Körpergewicht von 70 kg 1,68 g pro Tag (Formel 1, S. XI).

Nimmt man 152 mg EGCG in einer Tasse Grüntee (2,3 g Teeblätter/150 ml Wasser) an (Imming, 2003), käme man bei 3 Litern jedoch auf einen EGCG Gehalt von 3,04 g (Formel 2, S. XI).

Entsprechend dieses EGCG Gehalts würde eine Grüntee menge von 1,66 L täglich ausreichen, um die Dosierung der Mäuse entsprechend beim Menschen zu erreichen (Formel 3, S. XI).

Allerdings sind diese Annäherungen ungenau. Zum einen kann der EGCG-Gehalt von der Teesorte abhängen, zum anderen aber auch vom Anbau, der Ziehzeit, der Behandlung und noch weiteren Faktoren. Die gefundenen Mengenangaben von EGCG in grünem Tee unterscheiden sich voneinander.

Die Dosierung von Yang et al. liegt für die Mäuse bei 1 mg 3x die Woche, wenn für eine Maus ein Gewicht von 25g angenommen wird (Formel 4, S. XI).

Die Dosierung von Wang et al. liegt für eine Maus bei 24 mg wenn für eine 25 g schwere Maus eine tägliche Futtermenge von 4 g angenommen wird (Formel 5, S. XI).

Damit variieren die täglichen Dosierungen von 600 µg bis hin zu 24 mg pro Tag. In keiner Studie konnte aber ein negativer Effekt bzw. eine Nebenwirkung von der Behandlung mit EGCG festgestellt werden. Dies wurde auch nicht gezielt untersucht. Auch für den Menschen ist bisher keine kritische oder toxische Menge bekannt. Zudem waren die Behandlungszeiträume mit z. B. 30 Tagen relativ kurz um Nebenwirkungen festzustellen. Zwar ist grüner Tee als Getränk bereits sehr lange bekannt und wird vor allem im asiatischen Raum ohne bekannte Nebenwirkungen durchaus in größeren Mengen konsumiert, Langzeiterfahrungen wären aber trotz allem hier besonders interessant. Bei einem Einsatz am Menschen in Form eines Medikaments bei Autoimmunerkrankungen ist mit Einnahmen über viele Jahre zu rechnen. Wan Yong Feng gibt an, dass einmalig 1600 mg EGCG oder eine tägliche Einnahme von 800 mg über 28 Tage oral verabreicht sicher

ist (Feng, 2013). Allerdings ist auch hier der Untersuchungszeitraum mit 28 Tagen wieder relativ kurz verglichen mit einer eventuellen lebenslangen Gabe als Medikament.

Insgesamt wurden nicht viele miteinander vergleichbare Studien gefunden, was damit zusammenhängt, dass die mögliche Wirkung von EGCG auf Autoimmunerkrankungen noch nicht sehr lange untersucht wird. Allerdings zeigen die Studien überwiegend positive Ergebnisse, weshalb Studien am Menschen durchgeführt werden sollten, zumal die EAE nicht vollständig mit der MS beim Menschen zu vergleichen ist. Es wurde sowohl festgestellt, dass sich der Schweregrad der EAE reduziert, als auch sich der Eintrittszeitpunkt verzögert und Langzeitschäden reduziert werden.

Zudem wurde in den Studien von Aktas et al., Menard et al. und Herges et al. eine neuroprotektive und neuroregenerative Wirkung von EGCG festgestellt (Aktas, et al., 2004) (Menard, Bastianetto, & Quirion, 2013) (Herges, et al., 2011). Dies ist besonders im Hinblick darauf interessant, dass Multiple Sklerose laut O. Aktas auch eine neurodegenerative Erkrankung ist (Aktas, 2006).

Die bisher für MS zugelassenen Medikamente weisen keine primär neuroprotektive Wirkung auf. EGCG könnte daher vielversprechend sein, da es sowohl das Immunsystem drosselt, als auch den Untergang von Nervenzellen reduziert, in dem die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen gehemmt wird (Aktas, 2006).

Ebenfalls interessant ist, dass in der Studie von Li et al. eine durch EGCG unterstützende Wirkung der Blut-Hirn-Schranke festgestellt wurde (Li, et al., 2012). Somit könnte EGCG schon vorbeugend wirken, indem es T-Helfer-Zellen davon abhält, in das Gehirn und Rückenmark bzw. die Gelenkinnenhaut vorzudringen und somit überhaupt auf seine spezifischen Zielstrukturen zu treffen. Dadurch könnten Schübe in ihrer Entstehung gehindert werden, wenn seltener und weniger T-Helfer-Zellen durch die Blut-Hirn-Schranke dringen. Dieser Effekt sollte in weiteren Studien untersucht werden, da MS und RA so bereits an einem sehr frühen Punkt der Entstehung angegangen werden könnten und nicht erst, nachdem ein Entzündungsvorgang bereits gestartet ist.

Dazu passend sind auch die Ergebnisse der Studie von Herges et al., in welcher der Eintrittszeitpunkt der EAE hinausgezögert werden konnte (Herges, et al., 2011).

Zur Durchwanderung eines Blutgefäßes und damit der Blut-Hirn-Schranke durch eine T-Helfer-Zelle sind sogenannte Ankerplätze notwendig. Diese erscheinen auf der inneren Auskleidung der Blutgefäße an Stellen, die zuvor bestimmten Zytokinen wie dem INF- γ oder einem TNF ausgesetzt waren (Steinmann, 2001). Auch diese Zytokine konnten wieder-

rum durch EGCG reduziert werden (Aktas, et al., 2004) (Yang, et al., 2014) (Wang, et al., 2012) (Li, et al., 2012).

Zur RA wurde nur eine Studie mit einbezogen, weshalb keine eindeutige Aussage konkret zur RA gemacht werden kann. Jedoch zeigen sich in den Untersuchungen der T-Zellen und Zytokine ähnliche Ergebnisse wie in den Studien zur EAE (Yang, et al., 2014). Zudem besteht bei beiden ein enger Zusammenhang mit weiblichen Hormonen, Infektionen und Stress (Steinmann, 2001). Daher könnten Ergebnisse aller Studien bis zu einem gewissen Grad auf eine positive Tendenz für beide Erkrankungen hinweisen.

7. Fazit und Ausblick

EGCG könnte aufgrund seiner vielfältigen Wirkweisen ein erfolgsversprechender Kandidat für neue Medikamente für die Multiple Sklerose darstellen. Es scheint damit einhergehend sowohl die Schubrate, als auch die Intensität der EAE zu reduzieren.

Aufgrund dieser vielfältigen Wirkweisen scheint es sinnvoll, EGCG auch für andere Autoimmunerkrankungen wie RA oder auch Diabetes Mellitus Typ 1 und andere genauer zu untersuchen.

Allerdings sollte EGCG auf seine Nebenwirkungen hin untersucht werden, wenn große Mengen über einen langen Zeitraum eingenommen werden. Die effektivste und dabei sichere Dosierung beim Menschen müsste zunächst ermittelt werden.

In diesem Zusammenhang sollten Hemmungen der oralen Aufnahme und die Bioverfügbarkeit ebenfalls genauer betrachtet werden.

Da die verwendeten Dosierungen durch Teekonsum eingenommen werden können, könnte in diesem Bereich ebenfalls untersucht werden, ob regelmäßiger Teekonsum Autoimmunerkrankungen hemmen oder anderweitig darauf Einfluss nehmen kann und ob ein gelegentlicher oder regelmäßiger Konsum von grünem Tee für MS Patienten im Rahmen einer Ernährungsberatung vielleicht zu empfehlen wäre.

Eine ergänzende Ernährungsempfehlung von Tee, welche die Regulierung von proinflammatorischen Zytokinen bei entzündlichen Erkrankungen unterstützt, wäre denkbar. Zudem zeigen Studien, dass Tee und seine bioaktiven Substanzen das Potential haben bei chronischen Erkrankungen therapeutisch eingesetzt zu werden, gerade deshalb, weil eine diätetische Gabe möglicherweise Entzündungen und entzündliche Erkrankungen reduzieren kann (Gonzales de Mejia, et al., 2013).

Dazu müssten negative Wechselwirkungen mit Medikamenten allerdings ausgeschlossen werden können und ebenfalls weitere Untersuchungen zur oralen Aufnahme und Bioverfügbarkeit gemacht werden.

In diesem Zusammenhang sollte auch untersucht werden, wie stark der EGCG Gehalt in grünem Tee variieren kann und wovon dies abhängt. Bei Sorten wie dem Matcha wird sogar das gesamte Teeblatt mit getrunken. Die Frage, wie hoch in diesem Fall die konsumierten EGCG Mengen sind, ist interessant.

Zusammenfassung

Autoimmunerkrankungen betreffen viele Menschen, dabei im Falle der Multiplen Sklerose (MS) und der Rheumatoiden Arthritis (RA) vorwiegend Frauen. In dieser Bachelorarbeit werden Studien zu Epigallocatechin-3-Gallat (EGCG) und seiner Wirkung auf Autoimmunerkrankungen am Beispiel der MS und der RA kritisch betrachtet. Ziel ist es die verschiedenen ermittelten Effekte von EGCG genauer zu untersuchen und miteinander zu vergleichen. Es soll ebenfalls betrachtet werden, welche Dosierungen verwendet wurden und wie diese entsprechend beim Menschen aussehen könnte.

Dazu wurde in den Datenbanken PubMed und ScienceDirect mithilfe von bestimmten Schlagworten gezielt nach Studien gesucht, anschließend anhand evidenzbasierter Kriterien und der in den Studien untersuchten Parameter weiter ausgefiltert. Zudem wurden weitere aktuelle Literaturquellen und Übersichtsarbeiten in die Betrachtung mit einbezogen.

Die Studien zeigen, dass EGCG auf mehrere Weisen auf das Immunsystem wirkt. Entzündliche Prozesse werden gehemmt indem pro-inflammatorische T-Zellen und Zytokine reduziert werden. Der Schweregrad einer RA sowie einer experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) welche als Ersatz für die MS beim Menschen dient wurde insgesamt gemildert. EGCG zeigt zudem eine neuroprotektive Wirkung und bewahrt Nervenzellen vor dem Untergang. Eine weitere Wirkung ist die Stabilisierung der Blut-Hirnschranke, wodurch die Schubrate von Multipler Sklerose reduziert werden könnte.

Abstract

Autoimmune diseases concerns many people, in case of multiple sclerosis (MS) and rheumatoid arthritis (RA) especially women. In this bachelor thesis, different studies about epigallocatechin-3-gallat (EGCG) and it's effect on autoimmune diseases using the example of MS and RA will be critically regarded. Aim is the investigation and comparison of the multiple effects of EGCG, as well as the used dosage and how high these should be at humans.

For this purpose studies were searched in the database systems PubMed and ScienceDirect on the basis of specific keywords. Afterwards they were selected by evidence-based criteria and comparability. In addition there were further references and reviews considered.

The studies show that EGCG affect on several ways on the immune system. Inflammable processes are inhibiting by reducing inflammable T cells and cytokines. The severity of the RA and the experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), which is the substitution for MS, was decreased. Moreover EGCG shows a neuroprotective effect by protecting neurons from cell death. Also the blood-brain-barrier was stabilized whereby the rate of disease attacks could be reduced.

Literaturverzeichnis

- Aktas, O. (2006). Antiinflammatorische und neuroprotektive Wirkung des Tee-Inhaltsstoffes EGCG: Mögliche Rolle bei der Behandlung der Multiplen Sklerose. (H. Deutsches Tee-Institut, Hrsg.) *Wissenschaftlicher Informationsdienst Tee* .
- Aktas, O., Prozorovski, T., Smorodchenko, A., Savaskan, N. E., Lauster, R., Kloetzel, P.-M., et al. (2004). Green Tea Epigallocatechin-3-Gallate Mediates T Cellular NF-kappB Inhibition and Exerts Neuroprotection in Autoimmune Ecephalomyelitis. *The Journal of Immunology* , 173, S. 5794-5800.
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (o. J.). *Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie*. Abgerufen am 26. Juli 2014 von <http://dgrh.de/rheumatoidearthritis.html>
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (o. J.). *Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie*. Abgerufen am 14. Juli 2014 von <http://dgrh.de/rheumatoidearthritis.html>
- Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (14. März 2007). <http://www.ebm-netzwerk.de>. Abgerufen am 21. Juli 2014 von <http://www.ebm-netzwerk.de/wasist-ebm/images/evidenzklassen.jpg/view>
- DMSG Bundesverband e. V. (15. April 2013). *DMSG - Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft*. Abgerufen am 26. Juli 2014 von <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/index.php?w3pid=ms&kategorie=wasistms>
- DMSG Bundesverband e. V. (15. April 2013). *DMSG - Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft*. Abgerufen am 21. Juli 2014 von <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-sport/index.php?w3pid=ms&kategorie=wasistms#verlauf>
- DMSG Bundesverband e. V. (20. März 2014). *DMSG - Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft*. Abgerufen am 26. Juli 2014 von <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/index.php?w3pid=ms&kategorie=msbehandeln>
- DMSG Bundesverband e. V. (15. April 2013). *DMSG - Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V.* Abgerufen am 02. Juli 2014 von <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-sport/>

- DMSG Bundesverband e. V. (23. Juli 2014). *DMSG - Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft*. Abgerufen am 13. August 2014 von <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-sport/index.php?kategorie=msbehandeln&kategorie2=&kategorie3=basistherapie&msbnr=5&menub2=0&menub3=0>
- DMSG Bundesverband e.V. (16. April 2013). *DMSG - Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft*. Abgerufen am 02. Juli 2014 von <https://dmsg.de/multiple-sklerose-news/index.php?w3pid=news&kategorie=forschung&anr=4776>
- Elsevier B. V. (o. J.). *Elsevier.com*. Abgerufen am 12. Juli 2014 von <http://www.elsevier.com/online-tools/sciencedirect/who-uses-sciencedirect>
- Feng, W. (2013). Drug Interactions with Green Tea Catechins in Humans. In V. Preedy, *Tea in Health and Disease Prevention* (S. 971 - 991). London: Elsevier Inc.
- Gonzales de Mejia, E., Puangraphant, S., & Eckhoff, R. (2013). Tea and Inflammation. In V. Preedy, *Tea in Health and Disease Prevention* (S. 563 - 579). London: Elsevier Inc.
- Greifenberg, S., & Hemschemeier, S. (o. J.). *Chemgapedia*. (W. I. GmbH, Hrsg.) Abgerufen am 21. Juli 2014 von <http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/16/im/antioxsys/antioxsys.vlu/Page/vsc/de/ch/16/im/antioxsys/egcg.vscml.html>
- Herges, K., Millward, J., Hentschel, N., Infante-Duarte, C., Aktas, O., & Zipp, F. (Oktober 2011). Neuroprotektive Effect of Combination Therapy of Glatiramer Acetat and Epigallocatechin-3-Gallate in Neuroinflammation. *PLOS One*, 6 (10), S. 1-9.
- Imming, P. D. (2003). Tee schützt vor Bakterien und Viren. (Deutsches Tee-Institut, Hrsg.) *Wissenschaftlicher Informationsdienst Tee*.
- Kamradt, T. (o. J.). *Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.* Abgerufen am 10. August 2014 von <http://dgrh.de/818.html>
- Kapetanovic, I. (2013). Toxicity of Green Tea Polyphenols. In V. Preedy, *Tea in Health and Disease Prevention* (S. 1435 - 1447). London: Elsevier Inc.

- Li, J., Ye, L., Wang, X., Liu, J., Wang, Y., Zhou, Y., et al. (2012). (-)-Epigallocatechin gallate inhibits endotoxin-induced expression of inflammatory cytokines in human cerebral microvascular endothelial cells. *Journal of Neuroinflammation* , 9 (161), S. 1-13.
- Müller, R. (Hrsg.). (01. Juni 2008). *Organische-Chemie*. Abgerufen am 21. Juli 2014 von <http://www.organische-chemie.ch/chemie/2008jun/egcg.shtml>
- Menard, C., Bastianetto, S., & Quirion, R. (Dezember 2013). Neuroprotective effects of resveratrol and epigallocatechin gallate polyphenols are mediated by the activation of protein kinase C gamma. *Frontiers in Cellular Neuroscience* , 7 (281), S. 1-8.
- Menche, N. (Hrsg.). (2007). *Biologie, Anatomie, Physiologie* (6. Auflage Ausg.). München: Urban & Fischer.
- Mix, E., Meyer-Rienecker, H., Hartung, H.-P., & Zettl, U. K. (November 2010). Animal models of multiple sclerosis - potentials and limitations. *Progress in Neurobiology* , 92 (3), S. 386-404.
- Novartis Pharma GmbH. (2011). *MS und ich*. Abgerufen am 21. Juli 2014 von <http://www.msundich.de/fuer-patienten/ms-wissen/verlaufsformen.shtml>
- Shitandi, A., Ngure, F., & Mahungu, S. (2013). Tea Processing and its Impact on Catechins, Thealavin and Thearubigin Formation. In V. R. Preedy, *Tea in Health and Disease Prevention* (S. 193 - 205). London: Elsevier Inc.
- Steinmann, L. (2001). Autoimmunerkrankung. *Spektrum der Wissenschaft, Spezial 2, Das Immunsystem* , 2/2001, S. 60-69.
- U.S. National Library of Medicine. (2013). *PubMed.gov*. Abgerufen am 03. Juli 2014 von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143764/>
- Wachira, F., Karori, S., Kerio, L., & Wanyoko, J. (2013). Cultivar Type and Antioxidant Potency of Tea Product. In V. Preedy, *Tea in Health and Disease Prevention* (S. 91 - 102). London: Elsevier Inc.
- Wahn, V. (o. J.). *Immun Defekt Zentrum der Charité*. Abgerufen am 10. August 2014 von <http://www.immundefekt.de/zytokine.shtml>

- Wang, J., Ren, Z., Xu, Y., Xiao, S., Meydani, S. N., & Wu, D. (Januar 2012). Epigallocatechin-3-Gallate Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Altering Balance among CD4+ T-Cell Subsets. *Immunopathology and Infectious Diseases* , 180 (01), S. 221-234.
- Watzl, B., & Leitzmann, C. (2005). Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln. Stuttgart: Hippokrates Verlag.
- Wu, D., & Wang, J. (2011). The ability of green tea to alleviate autoimmune diseases: fact or fiction? *Expert Rev. Clin. Immunol.* , 7 (6), 711-713.
- Wu, D., Wang, J., Pae, M., & Meydani, S. N. (14. Oktober 2011). Green tea EGCG, T cells, and T cell-mediated autoimmune disease. *Molecular Aspects of Medicine* , 2012 (33), S. 107-118.
- Yang, E.-J., Lee, J., Lee, S.-Y., Kim, E.-K., Moon, Y.-M., Jung, Y.-O., et al. (Februar 2014). EGCG Attenuates Autoimmune Arthritis by Inhibition of STAT3 and HIF-1alpha with Th17/Treg Control. *PLOS One* , 9 (2), S. 1-11.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 26.08.2014

Anhang

Formel 1: Umrechnung der entsprechenden EGCG Menge beim Menschen

$$\frac{25g}{70kg} = \frac{600 \frac{\mu g}{d}}{x \frac{\mu g}{d}} \Leftrightarrow x \frac{\mu g}{d} = 600 \frac{\mu g}{d} \cdot \frac{70kg}{25g} = \underline{\underline{1,68 \frac{g}{d}}}$$

Formel 2: EGCG Menge bei 3 L grünem Tee

$$\frac{3L}{150mL} = \frac{xmg}{152mg} \Leftrightarrow xmg = 152mg \cdot \frac{3L}{150mL} = \underline{\underline{3,04g}}$$

Formel 3: Nötige Menge grünen Tees laut Dosierung von Aktas, et al.

$$\frac{1,68 \frac{g}{d}}{3,04g} \cdot 3L \Leftrightarrow 3 \frac{L}{d} \cdot \frac{1,68g}{3,04g} = \underline{\underline{1,66 \frac{L}{d}}}$$

Formel 4: Dosierung in der Studie von Yang, et al.

$$25g \cdot 40 \frac{mg}{kg} = 25g \cdot 40 \frac{\mu g}{g} = \underline{\underline{1mg}}$$

Formel 5: Dosierung in der Studie von Wang, et al.

$$4g \cdot 0,6\% = 4g \cdot \frac{0,6}{100} = \underline{\underline{24mg}}$$