

„Alternativ- und Komplementärtherapie bei Morbus Crohn – Ein systematisches Review“

Bachelorarbeit
zur Erlangung des akademischen Grades
Bachelor of Science im Fach Diätetik

Hochschule Neubrandenburg



Fachbereich Agrarwirtschaft und Lebensmittelwissenschaften
Studiengang Diätetik

Eingereicht von: Christoph Labadi

1. Prüferin: Prof. Dr. rer. nat. Luzia Valentini
2. Prüferin: M.Sc. Sara Ramminger

URN: urn:nbn:de:gbv:519-thesis2016-0559-6

Menden, den 03.02.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Theoretischer Hintergrund	2
2.1.	Krankheitsbild Morbus Crohn	2
2.1.1	Häufigkeit	2
2.1.2	Diagnostik	3
2.1.3	Ätiologie	5
2.1.4	Pathophysiologie.....	5
2.1.5	Symptomatik	5
2.1.6	Therapie	7
2.6.1.1	Medikamente	7
2.6.2	Operative Maßnahmen	9
2.6.3	Therapie bei Kindern	9
2.1.7.	Ökonomie	9
2.2	Alternativ- und Komplementärmedizin	10
2.2.1	Definition von Alternativ- und Komplementärmedizin	10
2.2.2	Definition von Alternativmedizin	10
2.2.3	Definition von Komplementärmedizin	10
2.2.4	Definition von Unkonventionellen Therapien.....	11
2.2.5	Einteilung	11
2.2.6	Rechtlicher Rahmen	12
2.2.7	Charakterisierung	13
2.2.8	Ökonomie	13
3	Methoden	14
3.1	Studienauswahl	14
3.2	Literatursuche	14
3.2.1	Suchstrategie	15
3.2.2	Flussdiagramm der Literatúrauswahl	16

	3.3.3	Qualitätassessment	17
4		Resultate	18
	4.1	Naturprodukte und Supplemente	18
	4.1.1	Artemisia absinthium	18
	4.1.2	Boswellia serata	20
	4.1.3	Cannabis sativa	21
	4.1.5	Probiotika	23
	4.1.5.1	Saccharomyces boulardii	23
	4.1.5.2	Lactobacillus rhamnosus GG	24
	4.1.5.3	Lactobacillus johnsonii LA1	25
	4.1.6	Präbiotika	26
	4.1.7	Symbiotika	27
	4.1.8	Tripterygium wilfordii	28
	4.1.9	Vitamin D	29
	4.2	Mind-Body-Therapie	30
	4.2.1	Achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie	31
	4.2.2	Akupunktur und Moxibustion	32
	4.3	Andere Verfahren	34
	4.3.1	Trichuris suis ovata	34
5		Diskussion	46
	5.1	Artemisia absinthium	46
	5.2	Boswellia serrata	47
	5.3	Cannabis sativa	47
	5.4	Probiotika	47
	5.5	Präbiotika	48
	5.6	Symbiotika	48
	5.7	Tripterygium wilfordii	49
	5.8	Vitamin D	49
	5.9	Achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie	50

5.10	Akupunktur und Moxibustion	50
5.11	Trichuris suis ovata	50
6	Schlussfolgerung	51

Abkürzungsverzeichnis

MC	Morbus Crohn
CU	Colitis ulcerosa
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
AT	Alternativtherapie
KT	Komplementärtherapie
CDAI	Crohn's disease activity index (dtsch. Morbus Crohn Aktivitäts-Index)
CRP	C-reaktives Protein
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
AP	Alkalische Phosphatase
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
RS	Rutgeerts-Score
AA	Artemisia absinthium (dtsch. Wermutkraut)
BS	Boswellia serrata (dtsch. Weihrauch)
THC	Tetrahydrocannabinol
Sb	Saccharomyces boulardii

LGG	Lactobacillus rhamnosus Goldin Gorbach
Lj	Lactobacillus johnsonii LA1
FOS	Frukto-Oligosaccharide
S200	Symbiotic 2000
S1	Synergy 1
TW	Tripterygium wilfordii (dtsch. Wilford's Dreiflügel Frucht)
TSO	Trichuris suis ovata (dtsch. Schweinepeitschenwurm-Eier)
AKT	Achtsamkeitsbasierte-kognitive Psychotherapie
AM	Akupunktur und Moxibustion
TNF	Tumornekrosefaktor
INF	Interferon
IL	Interleukin
RCT	Randomisiert-kontrollierte Studie
DB	Doppelblind
Sign.	Signifikant
NW	Nebenwirkungen

Abstrakt

Hintergrund: Morbus Crohn gehört neben der Colitis ulcerosa zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und ist bis heute unheilbar. Viele Patienten sind auf Medikamente mit teilweise starken Nebenwirkungen, z.B. Kortikosteroide, angewiesen und daher auf der Suche nach Therapiemethoden außerhalb der konventionellen Schulmedizin. Ein systematisches Review über Alternativ- und Komplementärmedizin zur supportiven Behandlung von Morbus Crohn wurde nach den Kriterien des National Institute of Health erhoben.

Methoden: Durchgeführt wurde eine Suche in digitalen Datenbanken (Cochrane Library, Pubmed) von August bis November 2016. Nur randomisiert-kontrollierte Studien, welche die Einleitung oder den Erhalt der Remission anhand klinischer und endoskopischer Daten nachweisen, wurden inkludiert und deren Evidenz mit der Cochrane Risiko of Bias Tool überprüft.

Resultate: Insgesamt wurden 19 Studien zu Naturprodukten und Supplementen, darunter *Artemisia absintum*, *Boswellia serrata*, *Cannabis sativa*, Probiotika, Präbiotika, Symbiotika, *Tripterygium wilfordii* und Vitamin D; vier Studien zu Mind-Body-Therapie, darunter Achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie und Akupunktur und Moxibustion; und eine Studie zu anderen Verfahren, *Trichuris suis* ova, gefunden. Das Bias-Risiko war heterogen und durch viele Limitationen oft unklar. *Tripterygium wilfordii* (Dreiflügelfrucht) hat vergleichbare Resultate wie Mesalazin und Azathioprin bei der Senkung des CDAI und Rutgeerts-Score erzielen können. Ein Symbiotikum (*Bifidobacterium longum* und Synergy 1) und *Artemisia absinthium* (Wermut) zeigen Potenzial als TNF- α -Inhibitoren.

Schlussfolgerung: Die Quantität und Qualität der Studien ist zu gering um sagen zu können, dass alternative und komplementäre Therapieverfahren eine wirksame Alternative oder Ergänzung zur konventionellen Medizin ist. Die Substanzen und Methoden können trotzdem individuell von Patienten getestet werden, da sie keine starken Nebenwirkungen verursachen. Weitere prospektive Studien mit gutem Studiendesign sind notwendig.

Schlüsselwörter: Morbus Crohn, Komplementärmedizin, Alternativmedizin, Pflanzenheilkunde, Traditionelle chinesische Medizin

Abstract

Background: Crohn's disease, besides ulcerative colitis, is one of the inflammatory bowel disease which is still incurable. Many patients are using drugs with partial strong side effects, e.g. Corticosteroids, and therefore are in the search for therapeutic methods outside the conventional school medicine. A systematic review of alternative and complementary medicine for the supportive treatment of CD was conducted according to the criteria of the National Institute of Health.

Methods: A digital search was carried out in databases (Cochrane Library, Pubmed) until November of 2017. Only randomized controlled trials which show induction or maintenance of remission with clinical and endoscopic data were included and their evidence was verified with the Cochrane risk of bias tool.

Results: Overall, 19 randomized controlled trials were found for natural products and supplements, including: *Artemisia absintum*, *Boswellia serrata*, *Cannabis sativa*, probiotics, prebiotics, symbiotics, *Tripterygium wilfordii* and vitamin D; four for mind-body therapy, including mindfulness-based cognitive therapy and acupuncture and moxibustion; and one for other procedures, *Trichuris suis ova*. The risk of bias was heterogeneous and often unclear due to many limitations. *Tripterygium wilfordii* (thunder god vine) has comparable results as mesalazine and azathioprine in the reduction of CDAI and Rutgeerts score. A symbiotic (*Bifidobacterium longum* and synergy 1) and *Artemisia absinthium* (wormwood) show potential as TNF- α -inhibitors.

Conclusion: Quantity and quality of trials is too low to say that alternative and complementary therapies are options or additions to conventional medicine. Nevertheless the substances and methods can individually be tested by patients, since they do not cause any strong or stronger side effects. Further prospective studies with good design are needed.

Keywords: Crohn's disease, complementary medicine, alternative medicine, herbal and plant therapy, traditional Chinese medicine

1. Einleitung

Morbus Crohn (MC) ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, die ein lebenslang andauert und hauptsächlich in Entwicklungsländern auftritt. Bis heute ist die Ursache nicht vollständig geklärt und eine kausale Therapie bisher nicht verfügbar [1]. Knapp 50 % aller Morbus Crohn Patienten in Deutschland, unabhängig welchen Geschlechts, haben in ihrer Krankheitsgeschichte Erfahrungen mit komplementärer (KT) und alternativen Therapieverfahren (AT) gemacht. Homöopathische und pflanzliche Mittel gehören zu den am häufigsten getesteten Verfahren [2]. Die Gründe für sogenannte unkonventionelle Therapien sind vielfältig: Etwa 79 % der Erkrankten sind auf der Suche nach der „optimalen“ Therapie, 64 % erhoffen sich eine bessere Kontrolle der Erkrankung und 63 % wollen auf die Medikation mit Kortikosteroiden verzichten. Viele sehen die konventionelle Therapie als nicht-effektiv an (39-42%) und wollen damit verbundene Nebenwirkungen umgehen (38-45 %). Etwa die Hälfte (51 %) ist der Meinung, dass die Naturheilkunde, als Teil der AT und KT, sicher bzw. gesundheitlich unbedenklich ist. Zudem wollen die Patienten mehr Verantwortung für sich selbst (42%) und Selbstkontrolle (73%) entwickeln, d.h. nicht jede Entscheidung den Ärzten zu überlassen [3]. Die Wirksamkeit von AT und KT bei Morbus Crohn sollte nach Ansicht der Wissenschaftler und Ärzte durch wissenschaftliche Evidenz belegt sein, genau wie bei konventionellen Therapieansätzen. Objektivere Mess-Methoden sollen den Evaluationsprozess künftig stützen, da subjektive Patientenberichte für eine hohe Evidenz nicht ausreichen [4]. Es wird vermutet, dass viele AT und KT auf Placebo-Effekten beruhen [5]. Der aktuelle Konsens der deutschen S3-Leitlinie ist, dass Alternativtherapie auf Kosten der gängigen Schulmedizin abgelehnt werden soll. Komplementärtherapie hingegen darf supportiv eingesetzt werden. Dazu sollten die behandelnden Ärzte, für eine Diskussion mit dem Patienten, ausreichend informiert sein und auch wirtschaftliche Aspekte der KT ansprechen [4]. Die konventionelle Therapie beinhaltet die Medikation mit Budenonid oder Kortison in der akuten Schubphase, die eine Fülle an Nebenwirkungen birgt. Dazu gehören kosmetische Probleme wie Akne, Ödeme oder das „Mondgesicht“, Depressionen, Dyspepsie und eine Glukoseintoleranz. Nach ca. zwölfwöchiger Einnahme kommt ein erhöhtes Risiko für Katarakt, Osteoporose, Myopathie und Sepsis hinzu. Bei gleichzeitiger Einnahme mit anderen immunsuppressiven Medikamenten ist die Gefahr einer schweren Infektion gegeben. Bei schnellem Absetzen von Corticosteroiden führt es ggf. zusätzlich zu einer Nebennierenrindeninsuffizienz, Pseudorheumatitis oder einer Steigerung des intrakraniellen Drucks [4]. Aminosalzylate, z.B. das häufig angewandte Mesalazin kann zu Kopfschmerzen, gastrointestinalen Beschwerden (Diarrhoe, Flatulenzen, Nausea), seltenerer auch zu einer Nephritis, Hepatitis, Perikarditis, Myokarditis, Pankreatitis, Pneumonitis oder Dermatitis führen [6].

Aufgrund der Breite an Nebenwirkungen durch konventionelle Medikamente und dem Wunsch der Patienten darauf zu verzichten, ist das Hauptziel des vorliegenden Reviews, alternative und komplementäre Therapiemöglichkeiten für Morbus Crohn zu finden, welche die Einleitung oder den Erhalt der Remission anhand klinischer (CDAI) und endoskopischer Daten (Rutgeerts-Score, Biopsien, Gewebeproben) nachweisen. Als Nebenziel sollen die Substanzen und Methoden keine gesundheitlichen Risiken aufweisen. Meine Hypothese ist, dass Alternativ- und Komplementärtherapien keine starken Nebenwirkungen haben.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1. Krankheitsbild Morbus Crohn

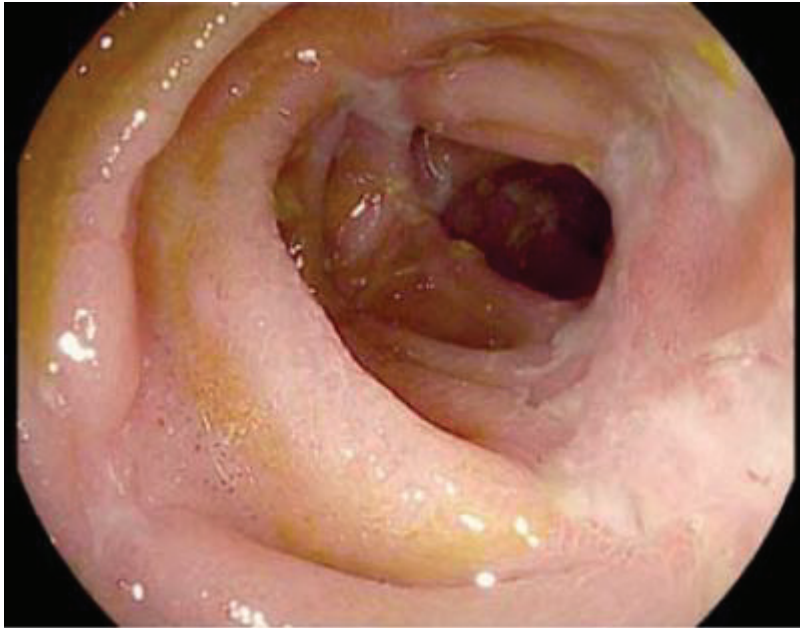
2.1.1 Häufigkeit

Die Prävalenz in Deutschland lag zuletzt bei 100-200:100.000 (2009) [7] und die Inzidenz bei 6,6 pro 100.000 Einwohner (2008) [8]. In Europa lag die Prävalenz 2012 noch bei 100:310000. In einer epidemiologischen Studie wurde eine Zunahme der Erkrankungsrate und Neuerkrankungen beobachtet [9]. Meist tritt die Erkrankung im dritten Lebensjahrzehnt auf und bleibt ein Leben lang bestehen. Das mediane Krankheitsalter liegt bei 33 Jahren. Etwa 19 % der Erkrankten sind unter 20 Jahre alt, vereinzelt kann die Krankheit auch im Kindesalter auftreten [10].

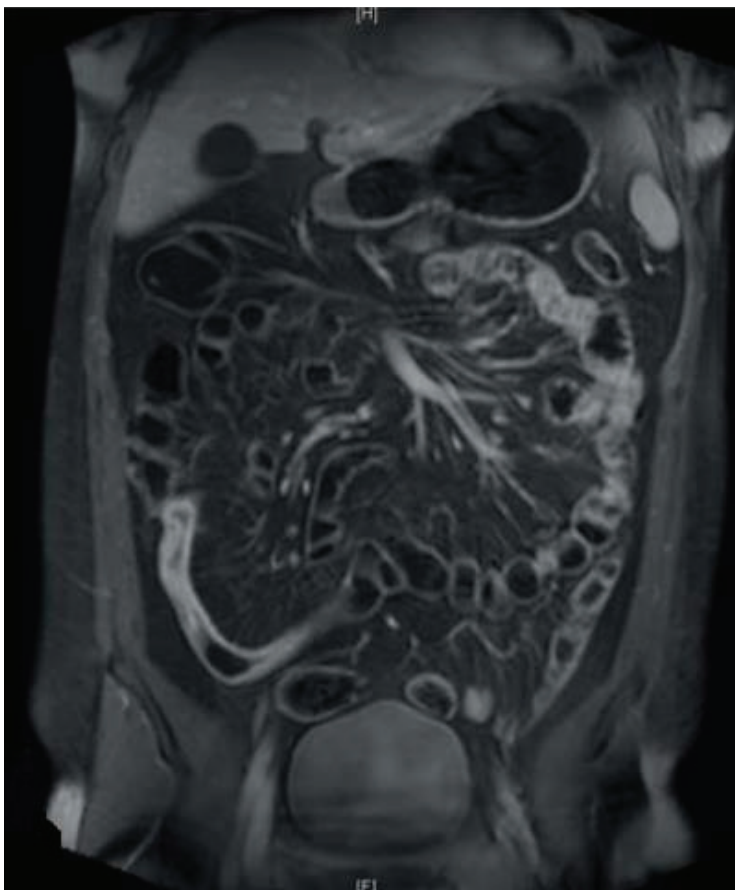
2.1.2 Diagnostik

Die Diagnose eines MC erfolgt im Zusammenschluss klinischer und pathomorphologischer Kriterien. Die klinischen Kriterien basieren auf körperlichen Untersuchungen und bildgebender Diagnostik via Endoskopie (Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, Koloskopie), Sonografie (TRUS) und Radiologie (MRT, CT). Die pathomorphologischen Kriterien ergeben sich aus Stufen-Biopsien während der Endoskopie oder aus der Aufarbeitung operativ entnommener Proben. Charakteristisch für den MC sind die diskontinuierlichen und/ oder granulomatösen Entzündung, die im gesamten Verdauungstrakt auftreten können. Es gibt keinen Goldstandard zur Diagnostik von MC, bereits eine Intubation des terminalen Ileums kann die Diagnose stellen (siehe Grafik 1). Das MRT gibt Aufschluss über mögliche Fistel-, Abszess- und Stenosenbildungen (siehe Grafik 2). Eine ausführliche Anamnese bezüglich des ersten Auftretens von Symptomen (Schwere, Art und Verlauf), Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Medikamenten (v.a. Antibiotika und NSAR) und eine Reiseanamnese sollte erfolgen. Zusätzlich kann die initiale Labordiagnostik den Entzündungsstatus, den Eisenhaushalt, die Nierenfunktion, Transaminasen und Cholestaseparameter berücksichtigen. Das Serum-CRP korreliert annähernd mit der Krankheitsaktivität und kann hilfreich für die Therapieentscheidung und die Verlaufsbeurteilung sein, doch ist er neben der BSG alleine nicht spezifisch genug. Anämien und Thrombozytosen gehören zu den am häufigsten Veränderungen im Blutbild. Das MCV und MCH können Hinweise auf eine Malabsorption liefern. GGT und AP können Anzeichen einer primär sklerosierenden Cholangitis sein. Bei Befall des terminalen Ileums und/ oder Resektionen sollte Vitamin B12 gemessen werden. Nach einer langjährigen bzw. schweren Verlaufsform kann ein vollständiges Mangelernährungsscreening sinnvoll sein. Außerdem können fäkale Entzündungsmarker (Calprotectin, Lactoferrin) gemessen werden oder eine Testung auf pathogene Stuhlbakterien (*Clostridium difficile*) bei Vermutung einer nicht-entzündlichen Ursache, erfolgen. Mutationen von NOD2/ CARD15 werden mit Ileumbefall und stenosierendem Verlauf assoziiert, doch fehlen bisher Studien, die den Krankheitsverlauf durch Mutationen vorhersagen oder beeinflussen. Serologische Marker bzw. ein Ungleichgewicht von ASCA und ANCA können im Falle einer nicht-klassifizierbaren Kolitis auf einen MC hinweisen, sind aber weniger sensitive Parameter [4].

Grafik 1: Ileitis terminalis Crohn: Teils aphthöse (8 Uhr), teils konfluierende Ulzerationen (2 und 4 Uhr) der Dünndarmschleimhaut [11]



Grafik 2: Kontrastmittelangehobene MRT-Enteroklyse (koronar): Mischbild aus entzündlichen und narbig-stenosierenden Veränderungen im terminalen Ileum [11]



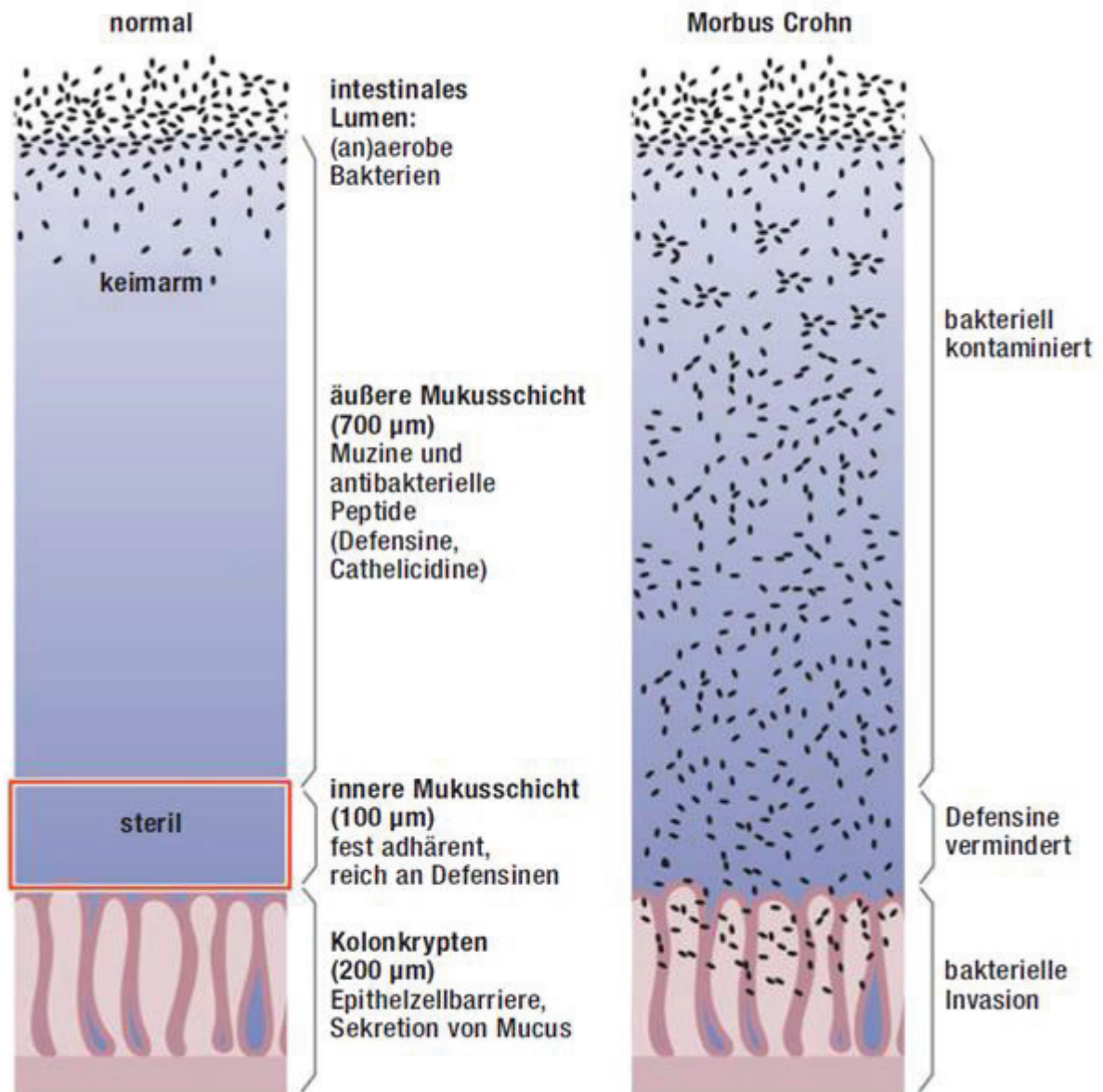
2.1.3 Ätiologie

Das Risiko für die Manifestation von MC beruht vor allem auf der genetischen Disposition, das Rauchverhalten oder einer Appendektomie. Weiterhin ist eine infektiöse Gastroenteritis mit einem vierfach erhöhten Risiko verbunden, am Folgejahr an MC zu erkranken, wobei das absolute Risiko niedrig ist. Bei der langfristigen Verwendung nicht-steroidaler Entzündungshemmer liegt das Risiko ähnlich hoch [1].

2.1.4 Pathophysiologie

Die Erkrankung wird mit über 160 Risikogenen assoziiert, die v.a. die Interaktion von Mikroben und Darm negativ beeinflussen können. Die veränderte Mikrobiota wird vorwiegend als Auslöser und Unterhalter eines chronischen Entzündungsprozesses angesehen. Die Bezeichnung als klassische Autoimmunerkrankung gilt mittlerweile als überholt. Es besteht nicht nur eine Dysbiose der Darmbakterien, sondern findet man diese im Gegensatz zu gesunden Menschen, unmittelbar auf und im Schleimhautepithel (siehe Grafik 3). Beim dünn darm-manifestierten Morbus Crohn scheint die Paneth-Zelle in der Kryptenbasis und eine verminderte Defensinbildung eine große Rolle bei der Krankheitsentstehung zu spielen. Die gestörte Bakterienerkennung durch den NOD2-Rezeptor, Autophagie und Monozytenfunktion führen zu einer herabgesetzten antimikrobiellen Abwehr und Veränderung der Bakterienzusammensetzung. Exogene Bakterien initiieren eine erhöhte Entzündungsreaktion, ausgelöst durch Granulozyten, Makrophagen, dendritische Zellen, sowie T-Zellen. Der Verlauf der Erkrankung variiert stark und zeigt bei manchen Patienten nach einem schweren Schub eine milde Fortsetzung, eine langsam oder plötzlich zunehmende Krankheitsaktivität oder chronische oder chronisch intermittierende Symptome. Nach dem ersten akuten Schub besteht eine über 40-prozentige Chance auf einen remittierenden Verlauf mit länger andauernden Ruhephasen zwischen den Schüben [11].

Grafik 3: Schleimhautbarriere bei Gesunden im Vergleich zu Morbus Crohn Patienten nach Strange E. (Hrsg) [11]:



2.1.5 Symptomatik

Das wohl am häufigsten auftretende Symptom ist chronischer Durchfall. Abdominelle Schmerzen treten bei rund 80%, Gewichtsverlust bei ca. 60% der Patienten vor der Diagnose auf. Bei 40-50% sind blutig-schleimige Stühle festzustellen und bei 4-10% bilden sich perianale Fisteln. Hinzu kommen unspezifische Symptome wie Anämien und Abnormitäten der Skelettmuskulatur (Wachstumsstörungen bei Kindern) [1].

2.1.6 Therapie

2.1.6.1 Medikamente

Abb 1: Übersicht der konventionellen Medikamentengabe nach Befall/ Verlauf und Krankheitsaktivität [11]:

Befall/ Verlauf	Krankheitsaktivität	
	Akuter Schub	Remission
Ileozökaler Befall	Glukokortikoide ¹ oder Budesolid ¹ Mesalazin ²	Azathioprin ³ Mercaptopurin ³ Methotrexat ³ TNF α -Antikörper ⁴ Anti-Integrin-Antikörper ⁵
Kolonbefall	Glukokortikoide ¹ Sulfasalazin ²	
Dünndarmbefall	Glukokortikoide ¹	
Steroidrefraktärer Verlauf	TNF α -Antikörper ⁴ oder Anti-Integrin-Antikörper ⁵	

¹ = Steroide

² = Aminosalizylate

³ = Immunsuppressiva

⁴ = Adalimumab, Infliximab, Golimumab oder Certolizumab

⁵ = Vedolizumab

Remissionseinleitung

Budesonid ist bei Befall der Ileozökalregion Mittel der ersten Wahl, obwohl bei einem milden bis mittelschweren Schub Mesalazin (4,5 g/ Tag) gleichwertig zu sein scheint. Sulfasalazin wird aufgrund der schlechten Verträglichkeit nur noch selten eingesetzt. Bei Rektum-/Sigmabefall können Klysmen, Rektalschaum oder Suppositorien mit Aminosalizylaten (Mesalazin) oder Steroiden verwendet werden. Wenn der Patient auf die genannten Methoden nicht anspricht werden klassisch systemisch Steroide gegeben. Die wirksame Dosis liegt bei 1mg/kg/Körpergewicht und sollte schrittweise abgesetzt werden. Wenn auch diese Methode nicht ausreichend anschlägt bleibt noch die Option der TNF α -Antikörper (Infliximab und Adalimumab) und Anti-Integrin-Antikörper (Vedolizumab) [11].

Remissionserhaltung

Generell wird eine Therapie in der Remissionsphase nur bei einem komplizierten/ rezidivierenden Krankheitsverlauf empfohlen. Allgemein ist hierbei der Einsatz von Thiopurinpräparaten (Azathioprin oder Mercaptopurin) geläufig. Methotrexat ist die Alternative bei einer Unverträglichkeit von genannten Thiopurinen. Wenn die Remission durch TNF α -Antikörper initiiert wurde, kann das Medikament für die Erhaltung weiter eingenommen werden und ggf. mit Thiopurinen ergänzt werden. Diese können die Immunogenität der TNF α -Antikörper senken, sodass es nicht zu einem Wirkungsverlust kommt. Allerdings steigt bei dieser Kombinationsimmunsuppression auch das Infektions- und Lymphomrisiko. Postoperativ (z.B. nach Ileokoekalresektion) kann Metronidazol oder Mesalazin hilfreich sein. Bei Therapieversagen kann als „neustes“ Medikament auch Vedolizumab verwendet werden. Steroide sind für die Remissionserhaltung kontraindiziert [11].

2.1.6.2 Operative Maßnahmen

Bei 70% der Patienten nach zehnjährigem und bei 40% nach fünfjährigem Krankheitsverlauf wird operativ interveniert. Die Erfolgsquote ist von der Lokalität der Entzündung abhängig, so ist sie nach Resektion des Ileums (90%) oder Kolons (85%) hoch und bei Ileozökalresektion eher gering (40%). Gleichzeitig besteht danach bei 10-60% der Erkrankten die Gefahr ein Rezidiv an benachbarten Darmteilen innerhalb von fünf Jahren zu erleiden und bei 20% ist ein weiterer chirurgischer Eingriff nötig. Oberste Priorität ist die weitestgehende Erhaltung der Darmabschnitte bei gleichzeitiger Entfernung der Entzündungsstellen mit Abszessdrainagen und Fistelexzision. Der Dünndarmileus, bedingt durch Obstruktion des Darmlumens, ist bei 5-10% der Patienten Grund einer OP. Fixierte und maligne Stenosen sind nur schwer zu differenzieren, doch ist bei letzterem das Krebsrisiko zehn bis zwölf Mal höher. 70% der Karzinome werden erst postoperativ diagnostiziert. Die vollständige Unterbrechung der Darmpassage mit Stomaanlage wird nur selten angewandt und bleibt eine Ausnahmesituation. Bei kurzen Stenosen wie Anastomosen, ist die Dilatation dem Rezidiveingriff vorzuziehen. Bei perianalen Fisteln sollte die Funktion des Sphinkters im Vordergrund stehen und daher Fisteldrainagen per Loop- oder Fadenarmierung angebracht werden [11].

2.1.6.3 Therapie bei Kindern und Jugendlichen

Vor dem 18. Lebensjahr sollten Kinder und Jugendliche durch einen Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin aus der Gastroenterologie betreut werden. Eine enterale Ernährungstherapie (Elementar-, Semielementar- oder Polymerdiät) ist immer der Therapie mit Glukokortikoiden, für die Einleitung der Remission, vorzuziehen. Bei ileozökalem Befall in einem mäßig aktivem Schub sollte Budenosid anstatt von Glukokortikoiden eingenommen werden. Auch Mesalazin sollte zur Einleitung der Remission vermieden werden. Bei einer auffälligen Wachstumsstörung und anhaltender Krankheitsaktivität kann eine Operation in Erwägung gezogen werden [4].

2.1.7 Ökonomie

Die medizinischen Kosten liegen jährlich bei 3500 - 6000 Euro pro Patient. Hochgerechnet werden für die Versorgung von MC Patienten 2-3 Milliarden Euro in Deutschland pro Jahr ausgegeben. Allein 69% der direkten Kosten (Medikamente, Arztbesuche, Krankenhausaufenthalte, Operationen, ...) fallen auf Arzneimittel zurück [4].

2.2 Alternativ- & Komplementärtherapie

2.2.1 Definitionen Alternativ- und Komplementärmedizin:

WHO:

„Die Begriffe Alternativmedizin / Komplementärmedizin umfassen ein breites Spektrum von Heilmethoden, die nicht Teil der Tradition des jeweiligen Landes sind und nicht in das dominierende Gesundheitssystem integriert sind [12].“

Nutritional Center for Complementary and Integrative Health:

Wenn eine „nicht-mainstream-Praktik“ zusammen mit einer konventionellen Therapie angewendet wird, spricht man von KT. Wenn sie anstelle konventioneller Therapie angewendet wird, handelt es sich um AT [13].

2.2.2 Definition Alternativmedizin

Alternativmedizin ist „eine umstrittene und unscharfe Sammelbezeichnung für diagnostische und therapeutische Verfahren, die außerhalb der konventionellen Medizin steht.“ Das Wort suggeriert, „dass diese Methoden anstatt der Schulmedizin eingesetzt werden können; überzeugende Daten zur klinischen Evaluation bezüglich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit fehlen für viele Methoden der Alternativmedizin; die theoretischen Erklärungsmodelle erscheinen häufig spekulativ [14].“

2.2.3 Definition Komplementärmedizin

Der Begriff „Komplementärmedizin“ wird als Ersatz für den Begriff „Alternativmedizin“ verwendet und suggeriert, dass die damit bezeichneten Methoden keine Alternativen zur etablierten Medizin darstellen sollen, sondern Ergänzungen. Das entspricht zum einen den Gebräuchen der Patienten, die neben den konventionellen Methoden auch andere wünschen und kommuniziert zum anderen den Grund der Anbieter unkonventioneller Heilmethoden, mit der Schulmedizin zusammenzuarbeiten [14].

2.2.4 Definition Unkonventionelle Therapie

Deutsche S3-Leitlinie für Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn:

„Unkonventionelle Therapien sind alle Verfahren, die als nicht anerkannt und/oder wissenschaftlich überprüft gelten (dazu gehören Verfahren, die mit Begriffen wie Erfahrungsmedizin/Erfahrungsheilkunde, integrierte Medizin, holistische Medizin umschrieben werden). Komplementärmedizinische Verfahren (z.B. Homöopathie, Naturheilverfahren, Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) inkl. Akupunktur, Anthroposophische Therapieverfahren und Ayurvedische Medizin) werden als Ergänzung zu konventionellen Standardtherapien angewendet. Verfahren, die die konventionellen Standardtherapien ausschließen, werden als alternative Therapieverfahren bezeichnet [4].“

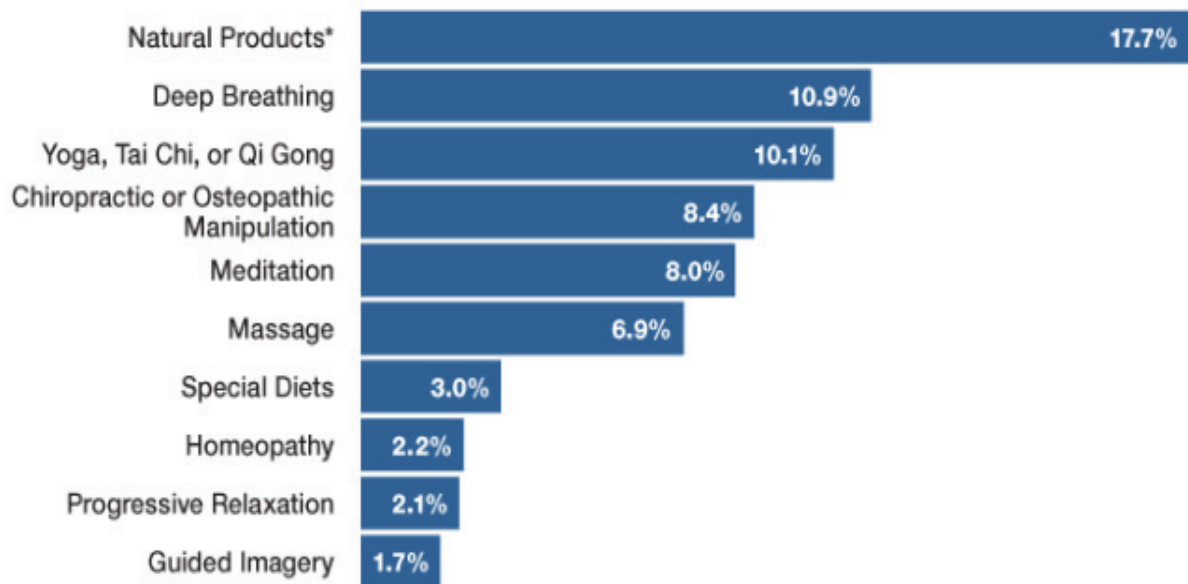
2.2.5 Einteilung von Alternativ- und Komplementärmedizin

Bisher existiert keine weltweit anerkannte Einteilung. Ein Beispiel ist die Complementary and Alternative Medicine-Gruppierung des Nutritional Institutes of Health [15]:

	Beispiele
Naturprodukte und Supplemente	Pflanzen, Kräuter, Diäten, Probiotika, Mineralien, Vitamine
Mind-Body-Therapie	Physiotherapie, Osteopathie, Akupunktur, Entspannungstechniken (z.B. Yoga, Tai-Chi, Qi-Gong), Balneotherapie, Hypnose, progressive Muskelentspannung
Andere Verfahren	Homöopathie, Traditionelle chinesische Medizin, Ayurveda

In folgender Grafik sieht man die prozentuale Häufigkeit angewandter Komplementärverfahren von Erwachsenen in den USA, erhoben von 2002 – 2012:

Grafik 4: Prozentuale Verteilung angewandter Komplementärverfahren [15]



2.2.6 Rechtlicher Rahmen

Alternative Behandlungsmethoden sind in Deutschland grundsätzlich erlaubt, solange kein Verstoß gegen § 138 BGB (Sittenwidriges Geschäft) und § 228 StGB (Einwilligung) vorliegt. Der Patient muss im Vorfeld über Kosten, Risiken, Nebenwirkungen und konventionelle Therapiemöglichkeiten aufgeklärt werden. Die gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) erstattet nur „notwendige“ und wirtschaftlich vertretbare Leistungen. Neue Diagnose- und Therapieverfahren dürfen nur abgerechnet werden, wenn der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen die Methode bewertet und nach § 92 SGB V anerkannt hat [16]. Durch das Gesetz zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-VStG) dürfen Versicherte mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung, eine noch nicht allgemein anerkannte Leistung beanspruchen, wenn Heilungschancen bzw. eine Verbesserung des Krankheitsverlaufs besteht und eine konventionelle Therapie gescheitert ist [17]. Homöopathische Arzneimittel und „traditionelle pflanzliche Arzneimittel“ sind in der EU gemäß Richtlinie 2001/83/EG vom Arzneimittelzulassungsverfahren befreit. Bei der Registrierung muss nur die pharmazeutische Qualität und gesundheitliche Unbedenklichkeit nachgewiesen sein [18].

Beim deutschen Arzneimittelgesetz wird für die Homöopathie, anthroposophischen Medizin und die Phytotherapie die bisherigen medizinische Erfahrungen und Besonderheiten durch „Experten“ innerhalb einer Zulassungskommission berücksichtigt (Binnenkonsens) [19]. Seither gibt es starke Kritik seitens der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Sie verurteilt diese „besonderen Therapierichtungen“ als „Paramedizin“, die sich der wissenschaftlichen Evidenz entziehe und deshalb nicht mit der Schulmedizin koexistieren könne. Sie übertrage den individuell oder staatlich angewandten Wertepluralismus fälschlicherweise in die Bewertung der von wissenschaftlichen Gesetzmäßigkeiten bestimmten modernen Arzneimitteltherapie [20].

2.2.7 Charakterisierung:

Abb 2: Vergleich von konventioneller Medizin und Komplementärmedizin [21]

	Konventionelle Medizin	Komplementäre Medizin
Krankheitslehre	ätiologisch-analytisch	phänomenologisch-synthetisch
Therapeutische Forschung	quantitativ, experimentell	qualitativ, hermeneutisch
Therapie	antagonistisch	regulativ
Denkstil	kausal	analog
Ansatz	Trennung von Körper und Geist trotz psychosomatischer Erkenntnisse	„ganzheitlicher“ Ansatz
Biologisches Modell	physiologisch, zellbiologisch	synergetisch, vitalistisch
Relevanz der Erkenntnisse	operative Kontrolle	integrative Bedeutung
Soziale Integration	professionalisierte Medizin (Expertenkultur)	partizipatorische Medizin (Bedeutung des Laiensystems)

2.2.8 Ökonomie

In Deutschland gibt man ca. neun Milliarden Euro pro Jahr für komplementär- und alternativmedizinische Behandlungen aus. Fünf Milliarden Euro davon zahlen die Patienten selbst, vier Milliarden Euro werden von den Krankenkassen erstattet. Etwa 40.000 Ärzte bieten entsprechende Therapien an [22].

3. Methodik

3.1. Studienauswahl

Für das Review wurden ausschließlich randomisiert-kontrollierte In-Vivo-Studien als Auswahlkriterium toleriert. Ausgeschlossen wurden generell Studien mit geringerer Evidenz (unkontrollierte Studien, In-Vitro- und experimentelle Zellstudien). Die ausgewählten Studien sollen ausschließlich Morbus Crohn Probanden akzeptiert haben, keine Patienten mit unklarer oder anderen Diagnosen (z.B. Reizdarmsyndrom oder Pouchitits). Bei der Auswahl der Studien spielte das Alter der Untersuchten, sowie die Krankheitsaktivität (akuter Schub oder Remission) keine Rolle. Studien, bei denen sowohl MC- als auch CU Patienten herangezogen/ gemischt wurden, hat man aufgrund der limitierten Anzahl an Studien nur für die Achtsamkeitsbasierte-kognitive Therapie zugelassen. Nur Studien, die in das CAM-Schema des Nutritional Institute of Health passen wurden inkludiert (siehe Kapitel 2.2). Omega-3-Fettsäuren/ Fischölpräparate und die Aminosäure Glutamin wurden für diese Übersicht exkludiert, weil es zum Erhalt und zur Einleitung der Remission bereits Metaanalysen im Auftrag der Cochrane-Gesellschaft gab, welche die Omega-3-Fettsäuren und Glutamin als therapeutisch unwirksam bewerten [23, 24].

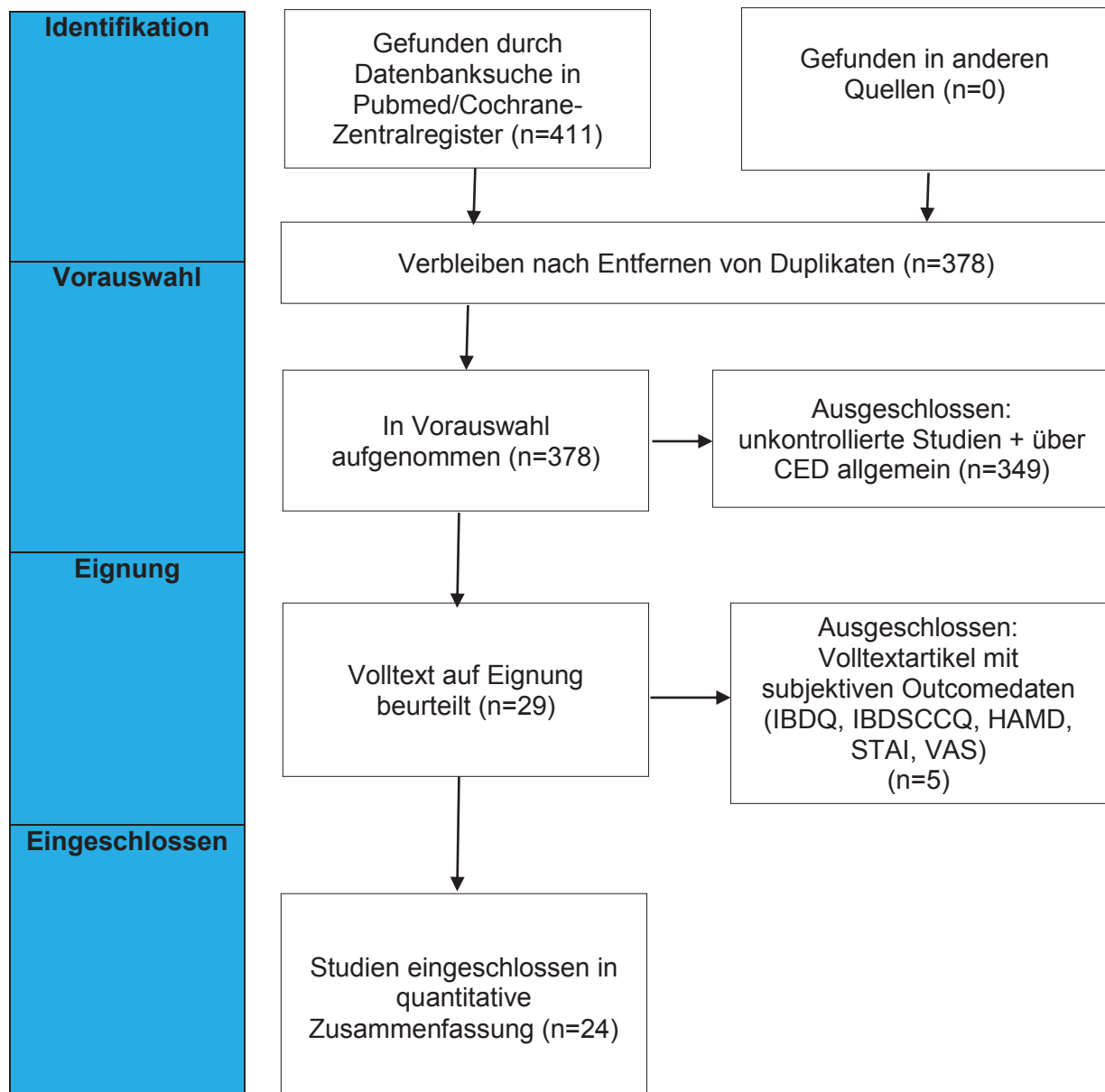
3.2 Literatursuche

Folgende elektronischen Datenbanken wurden abgerufen: Pubmed und das Cochrane Zentralregister. Nur deutsch- und englischsprachige Literatur wurde gesammelt. Es wurden nur Originalartikel mit Volltextzugriff für die Übersicht verwendet. Bei eingeschränktem Zugriff wurden die Autoren über researchgate.net oder privater E-Mail-Adresse angefragt. Das Suchschema kam durch folgende Schlag- und Suchworteingabe zustande:

3.2.1 Suchstrategie

- #1 „inflammatory bowel disease“ ODER „crohn's disease“
- #2 „alternative medicine“ ODER „alternative therapy“ ODER „complementary medicine“ ODER „complementary therapy“ ODER „integrative medicine“ ODER „unconventional therapy“
- #3 „herbal and plant therapy“ ODER „phytotherapy“ ODER „boswellia serrata“ ODER „arthemisia absintum“ ODER „cannabis“ ODER „Tripterygium wilfordii“
- #4 „probiotics“ ODER „prebiotics“ ODER „symbiotics“
- #5 „supplements“ ODER „vitamins“ ODER „minerals“ ODER „fatty acids“ ODER „amino acids“
- #6 „mind-body-therapy“ ODER „acupuncture“ ODER „relaxation“ ODER „autogenic training“ ODER „meditation“ ODER „hypnosis“ ODER „yoga“ ODER „tai chi“ ODER „qi gong“
- #7 „traditional chinese medicine“ ODER „ayurveda“ ODER „antroposophy“ ODER „homeopathy“
- #8 „helminths“ ODER „trichuris suis ovata“
- #9 „randomized controlled trial“ ODER „randomized trial“ ODER „controlled trial“
- #10 „in vivo“ ODER „human trial“
- #11 #1 UND #2 ODER #3 ODER #4 ODER #5 ODER #6 ODER #7 ODER #8 ODER #9 ODER #10

3.2.2 Flussdiagramm der Literatursuche



3.2.3 Qualitätsassessment

Um mögliche Bias festzustellen wurde das Risk-of-Bias-Tool (RoB-Tool) der Cochrane Collaboration verwendet [25]. Jedes dort enthaltende Qualitätskriterium wird mit „geringes Risiko für Bias“, „hohes Risiko für Bias “ oder „unklares Risiko für Bias “ bewertet. Dazu zählen folgende sieben Domänen:

1. Generierung der Randomisierungssequenz und verdeckte Gruppenzuteilung (Selection-Bias)
2. Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (Performance-Bias)
3. Verblindung der Endpunkterhebung (Detection-Bias)
4. Unvollständige Daten zu Endpunkten (Attrition-Bias)
5. Selektives Berichten (Reporting-Bias)
6. Andere Ursachen für Bias

Bei fehlenden Daten bzw. Unverständlichkeiten wurden die Autoren über www.researchgate.net oder e-mail kontaktiert. Die Gesamtbewertung ergab sich schlussendlich aus den Studienergebnissen (Signifikanzen), den Kriterien für die Bewertung des Bias-Risikos [25] und die Anzahl der jeweiligen gefundenen Studien.

4. Resultate

Es wurden bis November 2016 insgesamt 24 Studien im Erscheinungszeitraum von 1997 bis 2015 zu den Kategorien Naturprodukten und Supplementen (n=19), Mind-Body-Therapie (n=4) und anderen Verfahren (n=1) identifiziert.

4.1 Naturprodukte und Supplemente

Insgesamt wurden 19 Studien evaluiert, darunter:

- *Artemisia absinthium* (n=2)
- *Boswellia serrata* (n=2)
- *Cannabis sativa* (n=1)
- Probiotika (n=7)
- Präbiotika (n=1)
- Symbiotika (n=2)
- *Tripterygium wilfordii* (n=2)
- Vitamin D (n=2)

4.1.1 *Artemisia absinthium*

Artemisia absinthum (AA), hierzulande besser bekannt unter dem Namen Wermut, ist eine Pflanze, die natürlicherweise im gemäßigten Eurasien als auch in Nordafrika auf sandig-trockenen Böden wächst [26]. Sie gehört zur Familie der Asteraceae und wird schon seit Anbeginn der Menschheit in der Volksmedizin verwendet [27]. Es enthält eine hohe Konzentration an Bitterstoffen (0,15 – 0,4%) aus der Gruppe der Sesquiterpenlactone, wobei Absinthin am meisten vertreten ist (0,2 – 0,28%). Zudem besteht es zu 0,2 – 0,85 aus ätherischen Ölen wie Thujon, Isothujon, Thujyalkohol und geringe Mengen Polyacetyl (Flavonoid) [28]. Diese wirken neuroprotektiv [29], antibakteriell, antifungal [30] und hepatoprotektiv [31]. Die Flavonoide besitzen antioxidatives Potenzial [32]. In der Medizin hat sich ein positiver Effekt von AA für die Brustkrebs-Therapie gezeigt [32].

In einer deutschen Doppelblind-Studie haben Omer et al. 40 Patienten AA-Kapseln (3×500 mg/Tag) oder ein Placebo für zehn Wochen verabreicht. In den ersten zwei Wochen erhielten beide Gruppen eine konstante Dosis Prednison (Glukokortikoid), die dann Schritt für Schritt bis Woche 10 auf Null reduziert wurde. Als weitere Komedikation kamen 5-ASA und/oder Azathioprin oder Methotrexat dazu, die noch weitere zehn Wochen nach der Intervention in konstanter Dosierung gegeben wurden. Bei 18 Patienten der AA-Gruppe (90%) kam es zu einer stetigen Verbesserung der Symptome (gemessen mit CDAI, IBDQ, HAMD, VAS), sodass nach acht Wochen die Remission bei 13 Patienten (65%) im Gegensatz zur Placebogruppe (0%) eingeleitet wurde. Bis zum Ende der Beobachtung (Woche 20) blieb die Remission ohne erneuten Einsatz von Steroiden erhalten. Bei 16 Patienten (80%) der Placebogruppe mussten aufgrund der Verschlechterung des Zustands erneut Steroide nach Woche 10 eingesetzt werden [34].

In einer weiteren Studie von Omer et al. bekamen zehn Probanden für sechs Wochen $3 \times$ täglich 750 mg getrocknetes AA-Pulver, die zehn anderen Probanden ein Placebo. Die Komedikation blieb während des Beobachtungszeitraums in konstanter Dosierung bestehen. Serum-TNF- α wurde am Studienbeginn, nach drei und sechs Wochen gemessen. Nach den sechs Wochen war TNF- α (von $24,5 \pm 3,5$ pg/ml auf $8,0 \pm 2,5$ pg/ml) signifikant stärker gesunken als in der Placebogruppe (von $25,7 \pm 4,6$ auf $21,1 \pm 3,2$). Auch sank der CDAI von 275 ± 15 auf 175 ± 12 in der AA-Gruppe, wobei acht Patienten eine Remission der Symptome im Gegensatz von nur zwei in der Placebogruppe erreichten. Eine statistische Signifikanz ergab sich auch bei der Verbesserung des Gemütszustands der AA-Gruppe (gemessen mit HAMD) [35].

4.1.2 *Boswellia serrata*

Seit Urzeiten findet Weihrauch (*Boswellia serrata*) in religiösen und kulturellen Zeremonien, als auch in der Medizin Verwendung zur Behandlung chronisch-entzündlicher Erkrankungen. Die Pflanze gehört zur Familie der Burseraceae und wächst vorwiegend auf trockenen Bergregionen im Raum Indiens, Nordafrikas und dem mittleren Osten. Das daraus gewonnene Extrakt ist ein Oleo-Gummiharz und besteht zu 30-60% aus Resin, ätherischen Ölen (5-10%), Polysacchariden und Terpenen. Den dabei interessanten Stoff bildet Boswellinsäure, welche proinflammatorische Enzyme hemmen kann, davon besonders wirksam Acetyl-11-Keto- β -Boswellinsäure [36]. In der Medizin konnten bereits gute Erfolge mit Weihrauch-Extrakt bei Osteoarthritis erzielt werden, ohne Auftreten von Nebenwirkungen [37]. Boswellinsäure steigert die Lymphozyten-Proliferation, wobei höhere Konzentrationen hemmend wirken. Es kann eine Herabregulierung von TNF- α und eine Senkung proinflammatorischer Cytokine (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 und *INF*- γ) bewirken [38]. Außerdem hat eine Tierstudie gezeigt, dass die NF-kB-Signalwege in Makrophagen von Mäusen und somit auch die Produktion von TNF- α und MCP-1 gehemmt werden kann [39].

Gerhardt et al. haben für acht Wochen 102 Patienten untersucht. Eine Gruppe erhielt ein BS-Extrakt namens H15. Durchschnittlich sank der CDAI in der H15-Gruppe um 90 Punkte, bei der Mesalazin-Gruppe hingegen um 53 Punkte, wobei der Unterschied nicht signifikant war. Keine ernststen Nebenwirkungen waren in der H15-Gruppe festzustellen [40].

Holtmeier et al. randomisierten in ihrer Doppelblind-Multicenter-Studie 82 Patienten mit MC in der Remission für 52 Wochen in eine Gruppe mit 3x2 Kapseln à 400 mg BS und eine Placebo-Gruppe eingeteilt. Die Studie wurde durch die fehlende Überwachung der Medikation vorzeitig abgebrochen, so konnten nur 66 Patienten für die Auswertung herangezogen werden. 59,9 % der BS-Gruppe und 55,3% der Placebogruppe ($p=0,85$) konnten die Remission erhalten. Nach 171 Tagen kam es in der BS-Gruppe zum klinischen Rückfall und bei der Placebogruppe nach 185 Tagen ($p=0,69$). Keine ernststen Nebenwirkungen wurden in der BS-Gruppe vernommen [41].

4.1.3 Cannabis sativa

Cannabis sativa gehört zu der Familie der Cannabaceae und ist neben Cannabis indica und Cannabis ruderalis eine der drei existierenden Arten [42]. Ursprünglich soll die Herkunft von Cannabis in West- und Zentralasien liegen und anschließend in Europa und später auch in Amerika kultiviert worden sein. Die enthaltenden Wirkstoffgruppen unterscheiden sich in psychoaktive Cannabinoide (Tetrahydrocannabinol) und nicht-psychoaktive Cannabinoide (Cannabidiol). Sobald der Cannabidiol- hoch und der Tetrahydrocannabinolgehalt sehr niedrig ist handelt es sich um Hanf bzw. Industrie-Hanf. Wenn das Gegenteil der Fall ist bzw. der Gehalt an Tetrahydrocannabinol hoch ist, spricht man von „Marihuana“ [43]. Cannabinoide haben in einem Mausmodell zu einer Entzündungshemmung durch den Cannabinoid-2-Rezeptor geführt [44]. Sie sind in der Lage die Prostaglandin-, Histamin- und Proteasensynthese in Mastzellen zu senken [45]. In Anwesenheit von Cannabis werden außerdem die Funktion der Phagozyten und eine Entzündungsreaktion durch die heruntergesetzte Regulierung der TNF- α , IF-G und IL-1 gehemmt [46].

In den letzten Jahren haben sich die Erkenntnisse zum medizinischen Potenzial von Cannabis anhand der Vielzahl klinischer Studien deutlich gebessert [47]. 2008 erklärte die Bundesärztekammer, die kassenärztliche Bundesvereinigung und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Der Nutzen einer Therapie mit Cannabinoiden ist für einige medizinische Indikationen durch kontrollierte Studien dargestellt worden, in denen überwiegend standardisierte und/oder synthetische Cannabinoidpräparate verwendet wurden. Der Einsatz dieser Präparate kann demnach bei Patienten, die unter einer konventionellen Behandlung keine ausreichende Linderung von Symptomen wie Spastik, Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Appetitmangel haben, sinnvoll sein“ [48]. Seit 2011 ist die Behandlung von Spasmen bei multipler Sklerose mit Cannabisextrakten zugelassen und kann die Spasmenhäufigkeit verringern und die Schlafqualität der Patienten verbessern. Cannabinoide können in der Therapie von Übelkeit und Erbrechen infolge einer Chemotherapie vergleichbar stark bzw. noch stärker als früher verwendete Antiemetika wirken. Bei HIV-, Tumor- und Alzheimer-Patienten wird der Appetit gesteigert und ein Gewichtsverlust bzw. das Risiko für Kachexie vermindert. Es gibt Hinweise auf die Hemmung chronischer Schmerzen bei Tumorleiden, Rheuma und Fibromyalgie. Außerdem konnten Tics beim Tourette-Syndrom und Dyskinesen bei M. Parkinson gehemmt werden [47].

Leider wird Cannabis häufig als Droge missbraucht und wegen seiner psychischen Eigenschaften geraucht. Die akute Wirkung wird als angenehm und entspannend empfunden, doch kann es auch in eine Dysphorie, sowie Angst und Panik und bei genetischer Veranlagung in eine Schizophrenie umschlagen. Deshalb ist bei Personen mit Psychosen die Einnahme kontraindiziert. Weiterhin wird kontrovers diskutiert, ob der starke Dauerkonsum negative Folgen für die kognitive Leistungsfähigkeit hat [47].

In der Doppelblind-Studie von Naftali et al. von 2013 wurde die Wirkung von Cannabis-Zigaretten bei 21 Patienten mit aktivem MC getestet. Die Cannabisgruppe rauchte 2 x 115 mg THC/Tag (normales Marihuana), die Placebogruppe <2mg THC/Tag (THC-extrahiertes Cannabis). Bei fünf von elf Patienten (45%) in der Cannabisgruppe konnte die Remission eingeleitet werden bzw. der CDAI sank stärker ($p=0,43$) ab als in der Placebogruppe, in der nur ein Patient die Remission erreichte. Die Therapie hat bei 10 Patienten (90%) in der Cannabisgruppe signifikant angeschlagen ($p=0,028$) und drei konnten nach der Intervention gänzlich auf Steroide verzichten. Nebenwirkungen waren gesteigerter Appetit und verbesserter Schlaf [49].

4.1.4 Probiotika

Bei Probiotika handelt es sich um Mikroorganismen, denen gesundheitsfördernde Eigenschaften zugeschrieben werden. Dazu zählen eine Normalisierung der intestinalen Mikrobiota- und Barrierefunktion im menschlichen Darm, der Ausgleich einer Dysbalance mit pathogenen Keimen, die Verbesserung der mukosalen Barrierefunktion und eine gesteigerte Immunfunktion [50]. Aufgrund der aktuellen Evidenz wird vermutet, dass die Darmbakterienzusammensetzung bei Morbus Crohn Patienten eine gesteigerte Immunreaktion des Organismus hervorruft. Sie werden von den Patienten gut vertragen und haben nur wenige Nebenwirkungen, was sie zu einer interessanten Alternativ- oder Komplementärtherapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen machen [51]. Die menschliche Mikrobiota besteht aus 10^{13} bis 10^{14} Bakterien, allein 10^{12} befinden sich im Kolon [52]. Firmicutes and Bacteroidetes sind mit 90% die am meisten vertretenden Stämme (Phyla) im Darm. Den Rest bilden Actino-, Proteo-, Fuso- und Cyanobakterien und Verrucomikroben. In experimentellen Studien an menschlichen Zellen hat man Unterschiede der Mikrobiota bei Gesunden und CED-Erkrankten festgestellt. Die Vielfalt und Anzahl von Firmicutes und Bacteroidetes war verringert, v.a. am Ort der Entzündung selbst. Diese Bakterienarten spielen bei der Produktion von kurzkettigen Fettsäuren (v.a. Buttersäure) eine wesentliche Rolle, denen wiederum eine antiinflammatorische Wirkung und eine Steigerung der epithelialen Barrierefunktion nachgesagt werden (siehe Kapitel 4.1.5) [53]. Entero- (E. coli) und Actinobakterien findet man bei den Patienten in höheren Konzentrationen vor und werden für den pathogenen Prozess verantwortlich gemacht [54]. In verringerter Konzentration tritt das Fäkalbakterium *prausnitzii* auf, welches die Synthese von proinflammatorischem IL-12 senkt und antiinflammatorischem IL-10 steigert [55].

4.1.4.1 *Saccharomyces boulardii*:

Im Jahre 2000 führten Guslandi et al. eine Studie zu dem Erhalt der Remission mit dem Bakterium *Saccharomyces boulardii* (Sb) durch. Zweiunddreissig Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 für sechs Monate in eine Gruppe mit Gabe von 1g Sb-Kapseln und 1g Mesalazin/Tag und eine Gruppe mit 3x1g Mesalazin/Tag randomisiert. Bei einem Patienten der Sb-Gruppe (6,25%) und sechs Patienten der Mesalazingruppe (37,5%) kam es zum Rückfall (CDAI>150). Das Ergebnis des CDAI-Vergleichs ist statistisch signifikant ($p=0,04$) [56].

Eine weitere Studie zu Sb folgte 2013. Bourreille et al. haben in ihrer prospektiven Doppelblindstudie 165 Patienten in Remission für 52 Wochen in eine Gruppe mit Sb (1g/Tag) und eine Placebogruppe randomisiert. Bei der Sb-Gruppe kam es bei 38 Patienten (47,5%) und 42 (53,2%) der Placebogruppe zum Rückfall, wobei das Ergebnis nicht signifikant ist. Auch der CDAI unterschied sich nicht signifikant in den Gruppen. Ernste Nebenwirkungen wurden nicht berichtet [57].

4.1.4.2 Lactobacillus rhamnosus Goldin Gorbach

Prantera et al. [58] führten eine randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie an 45 Patienten mit Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) für ein Jahr durch, um einen postoperativen Schub zu vermeiden. Die eine Gruppe erhielt $2 \times 6 \times 10^{10}$ LGG/ Tag, die andere ein Maltodextrinplacebo. Acht Patienten wurden aufgrund der Adhärenz und Protokollverletzungen exkludiert. Bei drei Patienten der LGG-Gruppe (16,6%) und zwei der Placebogruppe (10,5%) kam es zum klinischen Rezidiv. Beim endoskopischen Rezidiv lag die Rate bei neun Patienten (60%) in der LGG-Gruppe und sechs in der Placebogruppe. Alle Ergebnisse waren nicht signifikant. Keine ernsten Nebenwirkungen wurden vermerkt. [58]

Eine weitere placebokontrollierte Studie von Schultz et al. [59] konnte ebenfalls keinen Vorteil von LGG auf die Einleitung oder Erhaltung der Remission beweisen. Elf Patienten mit moderat bis aktivem MC haben entweder LGG (2×10^9 /Tag) oder ein Placebo für sechs Monate erhalten. In den ersten 12 Wochen gab es eine Komedikation mit Kortikosteroiden. Nur fünf Patienten haben die Studie beendet, davon blieben in beiden Gruppen nur 2 in Remission. Der CDAI und die Zeit bis zum Rückfall ($p=0,5$) waren nicht signifikant [59].

In der letzten placebokontrollierten Studie von Bousvaros et al. [60] zu LGG wurden 75 Kinder mit Standardmedikation (Mesalazin, Mercaptopurin, Azathioprin, Kortison) für zwei Jahre in eine LGG-Gruppe mit 2×10^{10} /Tag und eine Placebogruppe mit 710mg Inulin randomisiert. Bei zwölf der Kinder in der LGG-Gruppe (31%) und sechs in der Placebogruppe (17%) kam es zum Rückfall. Das Ergebnis war auch in dieser Studie nicht signifikant. Zwei Probanden der LGG-Gruppe wurden aufgrund von Medikamenten-Intoleranz exkludiert [60].

4.1.4.3 *Lactobacillus johnsonii* LA1:

2005 wurde eine placebo-kontrollierte Studie von Marteau et al. [61] veröffentlicht, die sich mit einer weiteren *Lactobacillus*-Kultur namens *Lactobacillus johnsonii* LA1 (Lj) beschäftigt hat. Die 98 Probanden bekamen entweder LjLA1 (2×10^9 /Tag) oder ein Maltodextrin-Placebo für 6 Monate. Wenn vor der Intervention schon Steroide gegeben wurden, durften diese weitere 6 Wochen während der Intervention eingenommen werden. Bei 49% der Lj-Gruppe und bei 64% der Placebogruppe ($p=0,15$) kam es zum endoskopischen Rezidiv (Läsionen). Ein klinisches Rezidiv gab es bei vier Patienten der Lj-Gruppe und drei in der Placebogruppe. Alle Ergebnisse waren nicht signifikant [61].

2007 folgten Van Gossum et al. [62] dem Interesse an Lj LA1 und wollten in ihrer Multicenterstudie die Erhaltung der Remission bei 70 Patienten nach ileozäkaler Resektion nachweisen. Dazu erhielten 34 Patienten 1×10^{10} LA1/Tag und die anderen 36 ein Placebo für insgesamt 12 Wochen, beide Gruppen über eine enterale Formula (120 ml ACD004/Tag). Die Randomisierung erfolgte nach dem Raucherstatus. Während der Intervention wurden sieben Patienten der Lj-Gruppe und 14 Patienten der Placebogruppe exkludiert. Am Ende gab es keinen signifikanten Unterschied beim endoskopischen Score oder CDAI zwischen den Gruppen. Nur bei 2% der Patienten traten aufgrund von LA1 Nebenwirkungen auf [62].

4.1.5 Präbiotika

Präbiotika sind unverdauliche bzw. von Darmbakterien fermentierte Kohlenhydrate, die das Wachstum und die Aktivität von gesundheitsfördernden Probiotika anregen. Beispiele sind Oligofruktose und Inulin [63], die z.B. in Spargel, Zwiebeln oder Artischocken vorkommen [64]. Präbiotika werden von Probiotika in kurzkettige Fettsäuren fermentiert. Diese verbessern die epitheliale Barrierefunktion des Darms [65]. Buttersäure wird nachgesagt, dass sie pro-inflammatorische Cytokine durch die Hemmung von NF- κ B bei Menschen senken kann, was die Krankheitsaktivität positiv beeinflussen könnte [66]. In einer Doppelblind-Studie ist es durch die Gabe von 10 g Oligofruktose-angereichertem Inulin nach 4 Wochen zu einem Anstieg von kurzkettigen Fettsäuren bei Morbus Crohn Erkrankten gekommen, allen voran Buttersäure [67]. In einer unkontrollierten Studie konnte auch die Anzahl von Bifidobakterien und die Ausschüttung intestinaler dendritischer Zellen (IL-10) bei Morbus Crohn Patienten durch die Gabe von Frukto-Oligosacchariden gesteigert werden [68].

Es existiert eine kontrollierte Studie zu FOS in der Therapie von aktivem MC. In dieser randomisierten Benjamin et al. [69] 103 Patienten und verordneten ihnen für 4 Wochen ein orales Fructo-Oligosaccharid-Substrat (15g/Tag) oder ein Maltodextrin-Placebo. Konventionelle Medikamente wurden weiterhin gegeben, doch mussten vor Studienbeginn reduziert werden. Es gab weder signifikante Unterschiede bei der Einleitung der Remission, noch beim CDAI. Das proinflammatorische Cytokin IL-6 konnte signifikant reduziert ($p=0,036$) und das antiinflammatorische IL-10 signifikant gesteigert werden ($p=0,035$). Die fäkale Konzentration von Bifidobakterien und *F. faecis* hat sich nicht signifikant unterschieden. Es kam zu gastrointestinale Beschwerden, wovon abdominelle Schmerzen signifikant stärker vertreten waren als bei der Kontrollgruppe ($p=0,004$), sodass es zu einer signifikant höheren Dropoutrate kam ($p=0,059$) [69].

4.1.6 Symbiotika

Symbiotika sind eine Kombination aus einem oder mehreren Probiotika mit einem oder mehreren Präbiotika, wodurch sich der Effekt beider Parteien symbiotisch verstärken kann [70]. Außerdem verlängert es das Überleben der probiotischen Bakterien in Nahrungsmitteln und bei der Durchquerung des sauren Magens zum Wirkort Darm [71]. Bei der atopischen Dermatitis haben Symbiotika sehr gute Effekte erzielt [72]. Außerdem konnte man bei chronischer Pankreatitis das Risiko einer postoperativen Sepsis signifikant reduzieren [73]. In einer In Vitro-Studie hat man Ratten mit einer Kombination aus Frukto-Oligosacchariden und einem Probiotikum gefüttert, sodass es zu einer erhöhten Ausschüttung von IL-10 und Immunglobulin A gekommen ist [74].

Chermesh et al. [75] haben 2007 ein Symbiotikum mit dem Namen „Synbiotic 2000“ (S2000) an 30 Patienten getestet und wollten in ihrer placebokontrollierten Multicenterstudie die Vermeidung eines postoperativen Schubes nachweisen. Es handelt sich um ein Symbiotikum, bestehend aus vier Probiotika (*Pediococcus pentoseceus*, *L. raffinolactis*, *L. paracasei* und *L. plantarum*) und Präbiotika (β -glucans, Inulin, Pektin und resistente Stärke). Zwanzig Patienten wurden 10^{10} S200/Tag und zehn ein Placebo gereicht. Komedikation waren Steroide, Aminosalicylate und Immunsuppressiva. Es wurden in beiden Gruppen keine signifikanten klinischen und endoskopischen Unterschiede festgestellt [75].

Die einer anderen placebokontrollierten Studie von Steed et al. [76] wurden 13 Patienten mit einem Probiotikum namens „*Bifidobacterium longum*“ (2×10^{11} /Tag) und einem Präbiotikamix mit dem Namen Synergy 1® (angereichertes Inulin) und zwölf Patienten mit einem Kartoffelstärke-Maltodextrin-Placebo analysiert. Es zeigten sich signifikante Verbesserungen in Klinik (CDAI: $p=0,02$) und Endoskopie ($p=0,018$). Weiterhin konnte eine signifikante Reduktion von TNF- α nach 3 Monaten erreicht werden ($p=0,041$) [76].

4.1.7 *Tripterygium wilfordii*

Tripterygium wilfordii Hook F (Tw), auf Deutsch Wilfords Dreiflügelfrucht und auch bekannt unter dem Namen „thunder god vine“, gehört zu der Pflanzen-Familie der Celastraceae und wächst vorwiegend im Süden Chinas [77]. Der daraus hergestellte Extrakt findet hauptsächlich in der traditionellen chinesischen Medizin Gebrauch, z.B. bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis [78]. Dieser besteht zu 95% aus Terpenen [79]. Auch zeigten sich positive Effekte bei Spondylitis (entzündliche Erkrankung der Wirbelsäule) [80] und Lupus erythematosus (Schmetterlingsflechte) [81]. Der Extrakt soll die Synthese von Thrombozyten [82] und Prostaglandinen hemmen können [83]. Die Diterpenoide aus den Terpenen sind in der Lage, die Transkription von Zytokinen und anderen proinflammatorischen Genen zu hemmen [84]. Die Metabolite Triptolid und Tripdiolid besitzen immunsuppressive Eigenschaften und können die T-Zell-Proliferation durch eine Suppression von Interleukin-2 anregen [85].

In der prospektiven verblindeten Studie von Ren et al. [86]. wurden 39 Probanden in eine Gruppe mit TW-Polyglycosiden-Tabletten (3 x 1 mg/ kg Körpergewicht/ Tag) oder Mesalazin (4 x 4 g/ Tag) für 52 Wochen randomisiert. Die klinische und endoskopische Rückfallrate war in der Tw-Gruppe stärker zurückgegangen als in der Mesalazin-Gruppe. Nach der Intervention gab es beim Rutgeerts-Score keine signifikanten Unterschiede aber er nahm in beiden Gruppen ab. Der CDAI war in beiden Gruppen gesunken ($p=0,05$). Zwei der TW-Gruppe und ein Proband der Mesalazingruppe haben die Studie abgebrochen. Keine unüblichen Nebenwirkungen wurden vernommen [86].

Zhu et al. [87] haben in ihrer randomisierten Studie 90 Patienten ein TW-Extrakt (1,5mg/kg Körpergewicht/Tag) oder Azathioprine (2mg/kg/Tag) verabreicht. Nur 47 Patienten haben die Therapie vollständig beendet. Bei zwölf Probanden der TW-Gruppe und acht der Azathioprin-Gruppe von jeweils 45 Patienten war die klinische Rezidivrate nach 52 Wochen gesunken. Der Rutgeerts-Score sank signifikant in der TW-Gruppe ab im Vergleich zur Azathioprin-Gruppe ($p=0,03$) [87].

4.1.8 Vitamin D

Vitamin D gehört zu der Familie der fettlöslichen Hormone und kann oral konsumiert oder durch Sonnenexpression synthetisiert werden. Die Menge an durch Sonnenstrahlung produziertem Vitamin D hängt u.a. von der Dauer der Bestrahlung, Ort der Bestrahlung, dem Hauttyp und Strahlenunterbrechungen (z.B. durch Wolken) ab [88]. Um 1000 internationale Einheiten (I.E) zu bilden würden Kaukasier (heller Hauttyp) mit 25 % bestrahlter Hautfläche 20-60 Minuten benötigen, Afrikaner hingegen bis zu 83 Minuten [89]. Adäquate Vitamin-D-Werte (25(OH)D) werden mit der Knochengesundheit bei Morbus Crohn Patienten in Verbindung gebracht [90]. Auf oralem Wege kann Vitamin D durch die Nahrung oder mit Nahrungsergänzungsmitteln zugeführt werden. Zu den Vitamin-D-reichen Lebensmitteln zählen Fisch, Eier, Leber und angereicherte Produkte [91]. Bei Morbus Crohn Patienten besteht häufig ein Mangel des Vitamins [92]. Ursache dafür könnte ein im Dünndarm manifestierter Crohn sein, da oral zugeführtes Vitamin D in diesem Organabschnitt resorbiert wird [93]. Hinzu kommt, dass Morbus Crohn in Ländern mit geringer Sonnenexpression häufiger auftritt [94]. Mutationen des NOD2-Gens werden als Risikofaktor für die Entstehung von Morbus Crohn betrachtet [95]. Vitamin D soll in der Lage sein, die NOD2 Genexpression zu hemmen [96]. In einer experimentellen Studie konnte gezeigt werden, dass Vitamin D die Anzahl der Tight-Junction-Proteine Zonula Occludens und E-Cadherin und die Regeneration intestinaler Epithelien erhöhen konnte [97]. Cathelicidin ist ein antimikrobielles Peptid, das vom gastrointestinalen Epithel bei der Immunabwehr synthetisiert wird [98]. In Tierstudien konnte die Aktivität des Gens hCAP18 durch Vitamin D gesteigert werden, welches für die Kodierung des Cathelicidin zuständig ist [99]. Vitamin D reduziert außerdem die Entstehung pro-inflammatorischer Monocyten, die IL-6 und TNF- α durch Aktivierung von Lipopolysacchariden erhöhen würden [100].

In einer randomisierten Doppelblind-Studie aus dem Jahr 2010 haben Jorgensen et al. [101] 108 MC-Patienten während der Remission ein orales Vitamin D3-Präparat (1200 I.E) oder ein Placebo täglich in einem Zeitraum von einem Jahr erhalten. Der Vitamin D-Spiegel stieg signifikant von 69 nmol/l auf 69 nmol/l an ($p < 0,001$). Die Rückfallrate bzw. das Auftreten eines Schubes war in der Vitamin D-Gruppe geringer (12%) als in der Placebogruppe (29%), aber nicht signifikant ($p = 0,06$), genau wie der CDAI ($p = 0,24$) [101].

2015 folgte eine weitere Doppelblind-Studie von Raftery et al. [102] mit 27 Patienten in Remission, in der diese 2000 I.E. Vitamin D/Tag oder ein Placebo für 3 Monate einnahmen. Nach der Intervention konnte eine Senkung des CDAI im Vergleich zur Placebogruppe, ohne Signifikanz ($p = 0,082$), erreicht werden. Der Vitamin D-Spiegel stieg dagegen signifikant an ($p < 0,001$). Weiterhin ist die Permeabilität des Dünndarms ($p = 0,018$) und die gastroduodenale Permeabilität ($p = 0,030$) signifikant angestiegen [102].

4.2. Mind-Body-Therapie

Es wurden insgesamt 4 Studien evaluiert:

- Achtsamkeitsbasierte-kognitive Therapie (n=2)
- Akupunktur und Moxibustion (n=2)

4.2.1 Achtsamkeitsbasierte-kognitive Therapie

Die Achtsamkeitsbasierte-kognitive Therapie (AKT) ist eine psychologische Gruppentherapie, die 2002 von Segal et al. ins Leben gerufen wurde [103]. Die AKT basiert auf der Achtsamkeitsbasierten Stressreduktion bei chronischen Erkrankungen von Jon Kabat-Zinn [104]. Beide verfolgen das gleiche Ziel: Patienten sollen innerhalb von acht Wochen Techniken zur Entspannung und zum Stressabbau erlernen und anschließend in der Lage sein, diese weiterhin selbstständig durchzuführen. Es handelt sich um eine Form der Meditation, die das Bewusstsein bzw. die Achtsamkeit auf sich selbst stärken soll [105]. Der wesentliche Unterschied zu der achtsamkeitsbasierten Stressreduktion ist, dass AKT kognitiven Übungen in das Programm hinzugefügt hat. Diese sollen ein frühzeitiges Erkennen von depressiven Verstimmungen und Angstzuständen bei den Patienten erleichtern [106]. Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in Großbritannien, hat die AKT als eine psychologische Therapieform zum klinischen Management persistierender depressiver Symptome und Depressionen bei chronischen Erkrankungen empfohlen [107]. AKT hat zu einer Reduktion chronischer Schmerzen bei Patienten mit Angstzuständen und Depression geführt [108]. Auch bei chronischen Erkrankungen des Herzens, Fibromyalgie und Krebs konnten Angstzustände und Depressionen reduziert werden [109].

Eine Studie von Milne et al. [110] hat die Effekte einer Stressmanagement-Therapie an 80 Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen getestet und verglichen. Dazu musste die Stress-Gruppe ein Jahr lang 6 x 3 Stunden Planungs-, Kommunikations- und autogenes Training absolvieren. CDAI und IBDQ sanken im Gegensatz zur Placebogruppe signifikant ab ($p < 0,05$) [110].

2016 wurde eine weitere Studie von Mikocka-Walus et al. [111] veröffentlicht, in der die konventionelle Therapie mit der AKT bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa verglichen wurde. In der zweiarmigen Parallel-Studie wurden 174 Patienten in eine AKT-Gruppe (90 Probanden, 2 Std. Therapie/Woche) und eine Standardtherapie-Gruppe (84 Probanden) für 10 Wochen randomisiert. Die AKT-Gruppe hatte die Möglichkeit, das Training online zu absolvieren. Pro Woche gab es 2-stündiges Training, bestehend aus Lehrunterricht über CED, Stress- und Entspannungstraining und Es gab signifikant hohe Drop-Out-Raten in beiden Gruppen (0,007). Nach 24 Monaten gab keine signifikanten Unterschiede in der klinischen Remissionsrate (CDAI: $p = 0,92$) [111].

4.2.2 Akupunktur und Moxibustion

Akupunktur beruht auf dem Konzept der traditionellen chinesischen Medizin und ist durch das medizinische Lehrbuch des gelben Kaisers (Huang Di Nei Jing) aus dem Jahre 500-300 v. Chr. populär geworden [112]. Laut WHO wird Akupunktur in 78 verschiedenen Ländern weltweit praktiziert [113]. Bei diesem Verfahren werden sterile Edelstahlnadeln an spezifische Punkte des Körpers angesetzt, die den bioelektrischen Widerstand des Körpers reduzieren und die Leitfähigkeit erhöhen [114]. Bei richtiger Anwendung soll die Akupunktur eine sichere Therapieform mit wenigen Nebenwirkungen darstellen [115]. Der Wirkmechanismus ist noch nicht ganz verstanden worden und hängt von dem zu behandelnden Symptom und dem Einstichpunkt ab [116]. In der Schmerztherapie konnte durch Akupunktur das Opioid- und zentrale Nervensystem durch Freisetzung von Neurotransmittern und Neurohormonen stimuliert werden. Es soll auch gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen) mildern können [117]. Moxibustion oder Moxa-Therapie ist eine Praktik, bei der mit getrockneten pulverisierten Blättern der Pflanze *Artemisia vulgaris* durch angezündete Kegel (Moxastab) die Haut angebrannt wird, bis sich eine kleine Blase bildet. Moxa leitet sich aus dem japanischen Wort *mogusa* ab, was wörtlich übersetzt „brennendes Kraut“ heißt und hat seinen Ursprung in Japan. In China wird eine veränderte bzw. abgeschwächte Variante der Moxibustion durchgeführt, bei der das Moxa nicht gegen die Haut bis zur Entstehung einer Blase gepresst wird, dafür langsamer von der Haut entfernt wird und anschließend für die Erhitzung der Akupunktur-Nadeln verwendet wird [118]. Akupunktur und Moxibustion sind nach chinesischem Verständnis zwei untrennbare Verfahren, die den Grundstein der traditionellen chinesischen Medizin bilden [112]. Die Wirkung von Moxibustion wird durch die Kombination der thermischen, strahlenden und pharmakologischen Effekte des verbrannten Moxa vermutet [119]. Am häufigsten findet sie Anwendung bei Malabsorptionsstörungen, Diarrhoe und Entzündungen des Darms. Auch bei Arthritis, Asthma und Herpes hat es positive Effekte erzielt [120]. Zudem konnte es Müdigkeit und Schwächeanfälle vorbeugen [121].

In einer prospektiven randomisierten einfach verblindeten Studie von Joos et al. [122] wurde die Wirksamkeit von Akupunktur bei 51 MC-Patienten im milden bis moderaten akuten Schub untersucht. Die Akupunktur-Gruppe bekam eine traditionelle Akupunktur, die Placebogruppe eine abgefälschte Version, bei der die Nadeln an Nichtakupunkturstellen gesetzt wurden. In insgesamt zehn Sitzungen wurden die Patienten für vier Wochen therapiert und ein Follow-Up für zwölf Wochen durchgeführt. In der Akupunktur-Gruppe gab es eine signifikante Reduktion des CDAI ($p=0,003$). In beiden Gruppen wurde außerdem eine Verbesserung der Lebensqualität festgestellt, die Akupunktur war signifikant effektiver ($p=0,045$) [122].

In einer weiteren Studie von Bao et al. [123] wurden 92 MC-Patienten, in Remission und im akuten Schub, in 2 gleich große Gruppen randomisiert und erhielten für insgesamt zwölf Wochen eine „echte“ Kräuter-Moxibustion und traditionelle chinesische Akupunktur oder ein Placebo, bestehend aus Grasmoxibustion und einer oberflächlichen Akupunktur. Pro Woche wurden drei Behandlungen absolviert. Nach 24 Wochen Follow-Up war in beiden Gruppen der CDAI ($p=0,000$) signifikant gesunken, bei der Kontrollgruppe generell aber weniger. Weniger Symptome im Gegensatz zur Placebo-Gruppe reduziert. Der CRP-Wert und Gesamteffektivität fiel in der Gruppe mit traditioneller Behandlung signifikant besser aus.

4.3 Andere Verfahren

Nur eine Studie über *Trichuris suis ovata* wurde evaluiert (n=1).

4.3.1 *Trichuris suis ovata* (TSO)

Schweinepeitschenwürmer (*Trichuris suis*) sind Parasiten vom Stamm der Fadenwürmer und haben üblicherweise Schweine und Wildschweine als Wirt. Sie sind ca. 6-8 cm lang, wobei die Männchen etwas kleiner sind. Die Eier (*Trichuris suis ovata*) gelangen über den Kot des Wirtes auch in die Außenwelt [124]. Sie sind $47-71 \times 27-31 \mu\text{m}$ groß, dickschalig und besitzen zwei transparente Polfröpfe [125]. Die Würmer/ Eier können auch den menschlichen Darm befallen, wobei sie nach mehreren Wochen sterben [126]. Nach 4-6 Wochen schlüpfen die Larven und fühlen sich im dunklen und feuchten Milieu am wohlsten [124]. Anschließend „bohren“ sie sich in die Dünndarmschleimhaut und bleiben dort für ca. 16 Wochen und wandern in den Dickdarm über (beim Schwein als Wirt) [127]. Beim menschlichen Konsum von TS-Embryonen kommt es zu einer Ansiedlung und Vermehrung im Dünndarm, während alle anderen Organe unbesiedelt bleiben [128]. Obwohl der Wirkmechanismus von TS nicht hinreichend belegt ist wird vermutet, dass die Würmer die Produktion von T-Helferzellen (Th1 + Th2) anregen können [129]. TS soll auch einen protektiven Effekt bei der Entstehung von CED haben, indem sie Antigen-Reaktionen beeinflussen [130]. Die Funktion dendritischer Zellen soll durch die Würmer reguliert werden [131]. In einer experimentellen Studie wurde ein Zusammenhang zwischen der Aktivität von Makrophagen und TS erkannt [132]. Die Synthese des proinflammatorischen Cytokins IL-17 konnte gehemmt werden [133]. Das Dünndarlumen bzw. die Schleimhaut hat sich durch die Vermehrung von Becherzellen bei TSO-Kolonisierung vergrößern können [134].

In Deutschland sind TSO weder registriert, noch zugelassen. Aufgrund fehlenden Nachweises der Wirksamkeit, wurde eine Multicenterstudie abgebrochen. Die S3-Leitlinie spricht sich gegen eine Empfehlung aus. Patienten können das Präparat TSO[®] trotzdem über das Internet erwerben, doch sollte die Verwendung mit dem Arzt abgesprochen sein [4]. Es existieren bisher keine kontrollierten Studien, die eine Wirksamkeit von TSO bei Morbus Crohn Patienten untersucht haben.

Sandborn et al. [135] haben in ihrer Studie die Sicherheit und Toleranz getestet. Vor Beginn der Studie wurden zwölf MC-Patienten randomisiert und erhielten 14 Tage unterschiedliche orale Dosen von TSO (500, 2500 oder 7500 embryoinierte Eier). Mesalazin und Sulfalazin und deren Derivate, Azathioprin oder Mercaptopurin und Prednison bis zu 15 mg/ Tag waren als Komedikation erlaubt. Alle 2 Tage wurden diese telefonisch kontaktiert und über Nebenwirkungen, gastrointestinale Symptome und Änderungen befragt. Anschließend wurden sie wieder nach einem, zwei und sechs Monaten befragt. 36 Patienten, die schon zwei Monate TSO einnahmen wurden dann in eine TSO oder Placebogruppe randomisiert. Fünf Patienten wurden bis zum Ende der Intervention (sechs Monate) exkludiert. Bei sieben TSO-Patienten (25,9%) und drei Placebopatienten (33,3%) wurden gastrointestinales Beschwerden festgestellt. Kein dosisabhängiger Unterschied und jeweils nur ein Symptom wurde in den Gruppen beobachtet [135].

Tabelle 1: Studien-Charakteristika

Autor	Studientyp	Krankheitsaktivität	Probanden	Intervention	Kontrollgruppe/ Placebo	Dauer	Relevante Resultate
Artemisia absinthum							
Omer et al. 2007	RCT DB	Aktiv	40 (20/20)	Wermutkraut (3 x 500 mg/Tag)	Placebo	10 Wochen	CDAI sign. ↓
Krebs et al. 2010	RCT	Aktiv	20 (10/10)	Wermutkraut (3x 750 mg/Tag)	Konventionelle Therapie	6 Wochen	TNF-α sign. ↓ CDAI sign. ↓
Boswellia serrata							
Gerhardt et al. 2001	RCT DB	Aktiv	102 (50/52)	Weihrauch-Extrakt (3,6 g/Tag)	Mesalazin (4,5 g/Tag)	8 Wochen	CDAI nicht sign. ↓ Keine ernsten NW
Holtmeier et al. 2011	RCT DB	Remission	82 (42/40)	Weihrauch-Extrakt (3 x 800 mg/Tag)	Placebo	52 Wochen	CDAI nicht sign. ↓ Keine ernsten NW

Autor	Studientyp	Krankheitsaktivität	Probanden	Intervention	Kontrollgruppe / Placebo	Dauer	Relevante Resultate
Cannabis sativa							
Naftali et al. 2013	RCT DB	Aktiv	21 (11/10)	Cannabis-Zigaretten (115mg THC) 2 x/ Tag	Cannabis-Zigaretten (<2mg THC) 2 x/ Tag	8 Wochen	CDAI sign. ↓ Keine ernsten NW
Probiotika							
Guslandi et al. 2000	RCT verblindet	Remission	32 (16/16)	Saccharomyces boulardii (1g/Tag) + Mesalazin (1g/Tag)	Mesalazin (1g/Tag)	6 Monate	CDAI sign. ↓ Keine ernsten NW
Prantera et al. 2002	RCT DB	Remission postoperativ	45 (23/22)	Lactobacillus GG (2 x 10 ⁶ Tag)	Maltodextrin (2,06 mg) Sorbitol (400 mg) Siliciumdioxid (5 mg)	12 Monate	CDAI + RS nicht sign. ↓ Flatulenzen, Diarrhoe (kein Unterschied zu Placebo)
Schultz et al. 2004	RCT DB	Aktiv	11 (5/6)	Lactobacillus GG (2 x 10 ⁹ /Tag)	Placebo	6 Monate	CDAI nicht sign. ↓ Flatulenzen (kein Unterschied zu Placebo)

Autor	Studientyp	Krankheitsaktivität	Probanden	Intervention	Kontrollgruppe/ Placebo	Dauer	Relevante Resultate
Probiotika							
Bousvaros et al. 2005	RCT DB	Remission	75 (39/36)	Lactobacillus GG (2 x 10 ¹⁰ /Tag)	Inulin (710 mg/ Tag)	24 Monate	(P)CDAI nicht sign. ↓ Keine ernsten NW
Marteau et al. 2006	RCT DB	Remission postoperativ	98 (48/50)	Lactobacillus johnsonii LA1 (2 x 10 ⁹ /Tag)	Maltodextrin	6 Monate	CDAI und RS nicht sign. ↓ Keine ernsten NW
Van Gossum et al. 2007	RCT DB	Remission postoperativ	70 (34/36)	Lactobacillus johnsonii LA1 (1 x 10 ¹⁰ /Tag) in enteraler Form	Maltodextrin	12 Wochen	CDAI und RS nicht sign. ↓ Keine ernsten NW
Bourreille et al. 2013	RCT	Remission	165 (84/81)	Saccharomyces boulardii	Placebo	52 Wochen	CDAI nicht sign. ↓ Keine ernsten NW

Autor	Studientyp	Krankheitsaktivität	Probanden	Intervention	Kontrollgruppe/ Placebo	Dauer	Relevante Resultate
Präbiotika							
Benjamin et al. 2011	RCT DB	Aktiv	103 (54/49)	Fructo-Oligosaccharide (15 g/ Tag)	Maltodextrin (15 g/ Tag)	4 Wochen	CDAI nicht sign. ↓ Gastrointestinale Beschwerden Sign. ↑
Symbiotika							
Chermesh et al. 2007	RCT DB	postoperativ	30 (20/10)	Synbiotic 2000 (1 x 10 ¹⁰ /Tag)	Placebo	24 Monate	CDAI und RS nicht sign. ↓ Keine ernsten NW
Steed et al. 2010	RCT DB	Aktiv	34 (13/11)	Bifidobacterium longum (2 x 10 ¹¹ /Tag) + Synergy 1 (2 x 6g/Tag)	Kartoffelstärke + Maltodextrin (6g/Tag)	6 Monate	CDAI sign. ↓ TNF-α ↓ Keine ernsten NW
Tripterygium wilfordii							
Ren et al. 2013	RCT verblindet	Remission	39 (21/18)	TW-Polyglycoside (3 x 1mg/kg Körpergewicht/Tag)	Mesalazin (4 x 4g/Tag)	52 Wochen	CDAI und RS ↓ in beiden Gruppen Keine ernsten NW
Zhu et al. 2014	RCT verblindet	postoperativ	90 (45/45)	TW (1,5mg/kg/Tag)	Azathioprin (2mg/kg/Tag)	52 Wochen	CDAI ↓ + RS sign. ↓ in beiden Gruppen Keine ernsten NW

Autor	Studientyp	Krankheitsaktivität	Probanden	Intervention	Kontrollgruppe/ Placebo	Dauer	Relevante Resultate
Vitamin D							
Jörgensen et al. 2010	RCT DB	Remission	108	Vitamin D3 (1200 I.E./Tag)	Calcium (1200 mg/Tag)	12 Monate	CDAI nicht sign. ↓ Keine ernstesten NW
Rafferty 2015	RCT DB	Remission	27 (13/14)	Vitamin D3 (2000 I.E./Tag)	Placebo	3 Monate	CDAI nicht sign. ↓ Keine ernstesten NW
Achtsamkeitsbasierte-kognitive Therapie							
Milne et al. 1986	RCT	?	80 (40/40)	Stress-Management-Techniken: 6 x 3h inkl. Planungs-, Kommunikationsfähigkeit en + autogenes Training	Konventionelle Therapie	12 Monate	CDAI nicht sign. ↓ Keine ernstesten NW
Mikocka-Walus et al. 2016	RCT	Aktiv, Remission	174 (90/84)	Konventionelle Therapie mit Face-to-Face- oder online-AKT (2 Std./Woche)	Konventionelle Therapie	10 Wochen	CDAI nicht sign. ↓ Keine ernstesten NW

Autor	Studientyp	Krankheitsaktivität	Probanden	Intervention	Kontrollgruppe/ Placebo	Dauer	Relevante Resultate
Akupunktur & Moxibustion							
Joos et al. 2004	RCT verblindet	Aktiv	54 (27/24)	Akupunktur + Moxibustion; 10 Sitzungen in 4 Wochen	Akupunktur an nicht- Akupunktur- Punkten	12 Wochen	CDAI sign. ↓ Keine ernststen NW
Bao et al. 2014	RCT verblindet	Aktiv	92 (46/46)	3 x Kräutermoxibustion + Akupunktur/ Woche	Grasmoxibustio n + oberflächliche Akupunktur	24 Wochen	CDAI sign. ↓ in beiden Gruppen Keine ernststen NW
Trichuris suis ovata							
Sandborn et al. 2013	RCT DB	?	36 (27/9)	Schweinepeitschenwürmer (500, 2500 oder 7500 Eier)	Placebo	6 Monate	Ernste NW nicht sign. ↑

Tabelle 2. Assessment von Verzerrungen nach dem Cochrane Risk of Bias Tool

	Selection-Bias		Performance-Bias	Detection-Bias	Attrition-Bias	Reporting-Bias	Ander e Bias
Autor	Generierung der Randomisierungssequenz	Verdeckte Gruppenzuteilung	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal	Verblindung der Endpunkterhebung	Unvollständige Daten zu Endpunkten	Selektives Berichten zu Endpunkten	
Artemisia abinthum							
Omer et al. 2007	?	+	+	+	+	+	+
Krebs et al. 2010	?	?	?	?	+	+	-
Boswellia serrata							
Gerhard et al. 2001	+	+	+	+	+	+	+
Holtmeier et al. 2011	+	+	+	+	+	+	-
Cannabis sativa							
Naftali et al. 2013	?	?	-	+	+	+	+

	Selection-Bias		Performance-Bias	Detection-Bias	Attrition-Bias	Reporting-Bias	Ander e Bias
Autor	Generierung der Randomisierungssequenz	Verdeckte Gruppenzuteilung	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal	Verblindung der Endpunkterhebung	Unvollständige Daten zu Endpunkten	Selektives Berichten zu Endpunkten	
Probiotika							
Guslandi et al. 2000							
Prantera et al. 2002							
Schultz et al. 2004							
Bousvaros et al. 2005							
Marteau et al. 2006							
Van Gossum et al. 2007							
Bourreille et al. 2013							

	Selection-Bias		Performance-Bias	Detection-Bias	Attrition-Bias	Reporting-Bias	Andere Bias
Autor	Generierung der Randomisierungssequenz	Verdeckte Gruppenzuteilung	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal	Verblindung der Endpunkterhebung	Unvollständige Daten zu Endpunkten	Selektives Berichten zu Endpunkten	
Präbiotika							
Benjamin et al. 2011							
Symbiotika							
Carmesh et al. 2007							
Steed et al. 2010							
Tripterygium wilfordii							
Ren et al. 2013							
Zhu et al 2014							
Vitamin D							
Jørgensen et al. 2010							
Rafferty et al. 2015							

	Selection-Bias		Performance-Bias	Detection-Bias	Attrition-Bias	Reporting-Bias	Ander e Bias
Autor	Generierung der Randomisierungssequenz	Verdeckte Gruppenzuteilung	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal	Verblindung der Endpunkterhebung	Unvollständige Daten zu Endpunkten	Selektives Berichten zu Endpunkten	
Achtsamkeitsbasierte-kognitive Therapie							
Milne et al. 1986	?	?	-	+	+	+	-
Mikocka-Walus et al. 2016	+	+	-	?	+	+	-
Akupunktur & Moxibustion							
Joos et al. 2004	+	+	+	?	+	+	+
Bao et al. 2014	+	+	?	?	+	+	-
Trichuris suis ovata							
Sandborn et al. 2013	?	+	+	+	+	+	?



= geringes Risiko



= unklares Risiko



= hohes Risiko

5. Diskussion

In den letzten Jahren gab es bereits Reviews zu Alternativ- und Komplementärtherapien, welche zwar Morbus Crohn neben Colitis ulcerosa mit einbezogen haben [136,137, 138, 139], doch auch Studien mit anderen Darmerkrankungen (Pouchitis, Reizdarmsyndrom) inkludiert haben [136]. Ein Review hatte auch unkontrollierte Studien in die Übersicht integriert [139]. Teilweise wurden nur Heilpflanzen und keine anderen Therapieverfahren berücksichtigt, kein Bias-Assessment durchgeführt [138, 139] oder nicht alle Verfahren erfasst (Tripterygium wilfordii) [136]. Es besteht auch ein Review der Cochrane Collaboration zum Remissionserhalt durch Probiotika [139], doch dieser ist von 2006 und hat die Symbiotika nicht inkludiert.

5.1 Artemisia absinthium

In der ersten Studie von Omer et al. [34] ist die Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben worden. Weitere Verzerrungen könnten durch die nicht einheitliche Komedikation entstanden sein. Das Bias-Risiko ist insgesamt als gering anzusehen.

Der Selection-, Performance und Detectionbias ist aufgrund fehlender Daten in der zweiten Studie von Omer et al. [35] unklar. Ein kurzer Beobachtungszeitraum und die geringe Probandenzahl erhöhen das Risiko für eine Verzerrung.

In den letzten Jahren hat man TNF- α als ein Schlüssel-Cytokin bei der Pathogenese von Morbus Crohn erkannt [141]. Eine Senkung erfolgt in der konventionellen Therapie durch Azathioprin, Mercaptopurin oder Methotrexat [142].

Der Vergleich dieser Medikamente mit Artemisia absinthium wäre für zukünftige Studien interessant, da es TNF- α senken konnte. Durch die limitierte Anzahl an Studien und das Nicht-Vorhandensein von allgemeinen Dosierempfehlungen kann man momentan jedoch keine Empfehlungen für Artemisia absinthium als potenzielles Immunsuppressivum aussprechen.

5.2 Boswellia serrata

Limitationen gab es durch den frühzeitigen Abbruch der Studie von Holtmeier et al. [41], sodass das Risiko für einen Bias hoch ist. Die Studie von Gerhardt et al. [40] zeigt keine Mängel (geringes Risiko für einen Bias).

Im Gegensatz zu Aminosalicylaten der konventionellen Therapie, sind in Tierstudien keine Magengeschwüre entstanden, vermutlich durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese [143]. Weiterhin soll eine selektive Hemmung von 5-Lipoxygenase im gleichen Maße wie bei Steroiden erfolgen [144].

Insgesamt fallen die Studienergebnisse aber negativ aus, sodass man im Augenblick nicht von keiner förderlichen Wirkung ausgehen kann.

5.3 Cannabis

Die Studie von Naftali et al. [49] ist durch die fehlende Beschreibung des Randomisierungsprozess und die fehlgeschlagene Verblindung der Studienteilnehmer limitiert und mit einem unklaren Bias-Risiko zu bewerten.

Auch wenn die Studie ein geringes Bias-Risiko hätte, reicht eine Studie noch lange nicht aus, um von einer effektiven Wirkung zu sprechen. Weitere prospektive Studien sind wünschenswert.

5.4 Probiotika

Bei Guslandi et al. [56] ist die verdeckte Gruppenzuteilung nicht beschrieben und nur das Studienpersonal wurde verblindet, wodurch es zu einer unklaren Verzerrungsgefahr kommt. Die Studie von Bourreille et al. [57] zeigt keine Limitationen (geringes Bias-Risiko) und hat zusätzlich durch die größere Stichprobe als bei Guslandi et al. [56] eine höhere Evidenz. Somit ist es nicht bewiesen, dass Sb bei Morbus Crohn einen positiven Effekt hat. Andererseits hat eine Studie gezeigt, dass diese Bakterienkultur in Kombination mit Antibiotika eine Clostridium difficile-Infektion, die häufiger bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen auftreten kann, effektiver behandeln kann als Antibiotika allein [145].

Trotz der nicht beschriebenen Methode der Gruppenzuteilung und die Drop-Outs ist das Risiko für einen Bias in der Studie von Prantera et al. [58] gering. Durch die sehr kleine Kohorte, die Patienten-Drop-Outs und den Störfaktor der dreimonatige Komedikation mit Kortikoiden wurde das Bias-Risiko in der Studie von Schultz et al. [59] als unklar bewertet. Bei Bousvaros et al. [60] war nicht klar wer verblindet wurde, ansonsten gibt es keine Limitationen (geringes Bias-Risiko). Drei Studien mit mehr oder weniger hoher Bias-Gefahr zeigen keinen Mehrwert dieser Bakterienkultur. Selbst bei anderen Darmerkrankungen, z.B. dem Reizdarmsyndrom blieb ein Effekt aus [146].

Die Studie von Marteau et al. [61] durften die Patienten noch sechs Wochen nach der Intervention Steroide nehmen und die Outcome-Daten sind nicht vollständig. Dadurch ist das Risiko für einen Bias unklar. Durch die unverdeckte Gruppenzuteilung und die hohe Exklusionrate von Patienten hat die Studie von Van Gossum et al. [62] ein hohes Risiko für einen Bias.

Die Bias-Gefahr in den Studien zu Probiotika ist überwiegend unklar oder hoch

5.5 Präbiotika

Bei Benjamin et al. [69] stellen die Drop-Outs eine Limitation dar. Ansonsten zeigt das Studiendesign keine Mängel und hat somit ein niedriges Bias-Risiko. Oligosaccharide bringen demnach keine Vorteile, doch müssen auch hier in Zukunft weitere Studien folgen, um eindeutigere Aussagen treffen zu können.

5.6 Symbiotika

Der Selektions- und Performancebias ist in der Studie von Carmesh et al. [75] ist unklar, weil der Randomisierung- und Verblindungsprozess nicht beschrieben wurde. Die unterschiedliche Ausgangssituation der Patienten stellt eine Limitation dar, ansonsten ist das Studiendesign vollständig (geringe Gefahr für Bias). Die Studie von Steed [76] ist gut desinged (geringes Bias-Risiko) und die Wirkung mit *Artemisia absinthium* zu vergleichen. Insgesamt bleibt die Studienlage kontrovers und eine gut desingte Studie reicht nicht aus, um einen Effekt zu beweisen.

5.7 Tripterygium wilfordii

Die Studie von Ren et al. [86] zeigt Limitationen durch den einfach-Verblindungsprozess und die Drop-Outs (unklares Bias-Risiko). In der Studie von Zhu et al. [87] ist fraglich, ob eine Verblindung stattgefunden hat und die Drop-Out-Raten sind noch höher, wodurch das Bias-Risiko unklar ausfällt.

Es gibt zwei weitere kontrollierte Studien zur Wirkung von Tripterygium wilfordii bei Morbus Crohn Patienten im postoperativen Zustand im Vergleich zu Aminosalicylaten [147, 148]. Aus dem Abstract kann man entnehmen, dass Tw wirksamer als Mesalazin [147] oder Sulfalazin [148] war, doch sind die Ergebnisse nicht signifikant. Die Volltexte wurden nur auf Chinesisch veröffentlicht und fließen nicht in die Gesamtbewertung mit ein. Bei rheumatoider Arthritis zeigte Tripterygium wilfordii signifikante Vorteile gegenüber Sulfasalazin [148]. Auch scheint Tripterygium wilfordii die Wirkung von Methotrexat zu verstärken [149].

Trotz der verbesserungswürdigen Studien-Designs gibt es erste Hinweise auf ein Alternativmedikament für konventionelle Immunsuppressiva.

5.8 Vitamin D

In beiden Studien zeigen sich keine Limitationen, bis auf die kleine Stichprobe und den kurzen Beobachtungszeitraum bei Raftery et al. Das Bias-Risiko wurde aufgrund des guten Designs der Studien mit gering bewertet.

Vitamin D hat zwar keinen Mehrwert in der Remission gebracht, könnte aber trotzdem substituiert werden, da es ein Mangelvitamin bei Morbus Crohn darstellt [92].

5.9 Achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie

Bei Milne et al. ist der Randomisierungsprozess nicht erklärt. Die Studie von Milocka-Walus hatte Rekrutierungsprobleme und die Ausgangssituation der Patienten war nicht identisch (innerhalb und außerhalb der Remission, unterschiedliche Medikation). Beide Studien sind nicht verblindet und hatten hohe Drop-Out-Rate. Somit gibt es bei beiden Studien eine hohe Bias-Gefahr.

Farmer et al. haben bereits in der Vergangenheit durch eine qualitative Studie herausgefunden, dass Colitis ulcerosa Patienten mehr von der AKT profitieren, als diejenigen mit Morbus Crohn. So berichteten die CU-Patienten vermehrt von einer Verbesserung ihrer Symptomatik [150].

Das Studiendesign in den Psychotherapien bedarf in Zukunft besserer Qualität. Die bisherigen Ergebnisse zeigen keinen Nutzen einer AKT.

5.10 Akupunktur und Moxibustion

Limitationen gab es in beiden Studien durch die fehlende Verblindung des Personals. Der Beobachtungszeitraum in der Studie von Joos et al. war sehr kurz, wodurch das Bias-Risiko hoch einzustufen ist. Bei Bao et al. gab es bei einigen Patienten Kortison als Komedikation, sodass die Gefahr einer Verzerrung unklar ist. Außerdem ist durch das signifikante Sinken des CDAI in beiden Gruppen ein Placeboeffekt nicht unwahrscheinlich.

5.11 Trichuris suis ovata

Die unterschiedliche Ausgangssituation und die Drop-Out-Raten haben zwar die Qualität der Studie verschlechtert, doch hat sie insgesamt ein gutes Ergebnis gezeigt, sodass man zumindest schon einmal nicht mehr von einer hohen gesundheitlichen Gefahr ausgehen kann.

6. Schlussfolgerung

Die Hypothese, dass Alternativ- und Komplementärtherapien bei Morbus Crohn keine ernststen Nebenwirkungen verursachen, konnte erfüllt werden (außer Präbiotika). Dadurch können die Substanzen und Methoden individuell von Patienten getestet werden, die bisher nicht mit der konventionellen Therapie zufrieden waren oder gescheitert sind. Die Wissenschaft bzw. die Quantität und Qualität der Studien reicht bis jetzt aber nicht aus, um sagen zu können, dass sie eine Alternative oder Ergänzung für die konventionelle Therapie sind. Das Verzerrungsrisiko in den Studien war heterogen durch viele Limitationen und oft unklar. *Tripterygium wilfordii* (Dreiflügelfrucht) beherbergt das höchste Potenzial als Alternativtherapie für Immunsuppressiva. Auch *Artemisia absinthium* (Wermut) und das *Bifidobacterium longum* + Synergy 1 scheinen durch die Senkung von TNF- α in ähnlicher Weise zu wirken. Symbiotika scheinen generell wirksamer als Probiotika und Präbiotika einzeln zu sein, doch gibt es noch unzählige Stämme und Kombinationsmöglichkeiten, die in Zukunft untersucht werden könnten. Weitere prospektive Studien mit gutem Studiendesign sind auch für Cannabis und Akupunktur/Moxibustion wünschenswert.

7. Literaturverzeichnis

- [1] F Gomollón, A Dignass, V Annese, H Tilg, G Van Assche, JO Lindsay, L Peyrin-Biroulet, GJ Cullen, M Daperno, T Kucharzik, F Rieder, S Almer, A Armuzzi, M Harbord, J Langhorst, M Sans, Y Chowers, G Fiorino, P Juillerat, GJ Mantzaris, F Rizzello, S Vavricka, P Gionchetti, 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management, *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016, 1–23
- [2] Langhorst J, Anthonisen IB, Steder- Neukamm U, et al. Amount of systemic steroid medication is a strong predictor for the use of complementary and alternative medicine in patients with inflammatory bowel disease: results from a German national survey. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 287–95.
- [3] RJ Hilsden, MJ Verhoef, H Rasmussen, A Porcino, JCC DeBruyn, Use of Complementary and Alternative Medicine by Patients with Inflammatory Bowel Disease; *Inflamm Bowel Dis* Volume 17, Number 2, February 2011
- [4] JC Preiß, B Bokemeyer, HJ Buhr, A Dignaß, W Häuser, F Hartmann, KR Herrlinger, B Kaltz, P Kienle, W Kruis, T Kucharzik, J Langhorst, S Schreiber, B Siegmund, A Stallmach, EF Stange, J Stein, JC Hoffmann, Aktualisierte S3-Leitlinie – Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn 2014, *Z Gastroenterol* 2014; 52: 1431–1484
- [5] R. Barker Bausell: Snake Oil Science: The Truth About Complementary and Alternative Medicine. Oxford University Press 2009(1), S.12
- [6] Ransford RA, Langman MJ, et al. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2002;51:536–9.
- [7] Timmer A. Epidemiologie der CED. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B Hrsg Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – Hand- buch für die Praxis. 2. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2009: 8–24
- [8] Ott C, Obermeier F, Thieler S et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 917 – 923

[9] Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al.: Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46–54.

[10] Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 254 – 261

[11] Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF: Inflammatory bowel disease: Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 72–82.

[12] World Health Organisation (WHO) – Traditional Medicine: Definitions. <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/definitions/en/>, abgerufen am 17.10.16

[13] National Center for Complementary and Integrative Health, <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health#cvsa>, abgerufen am 17.10.16

[14] Michaela Noseck-Licul: 1. Begriffsdefinitionen – Komplementärmedizin: Komplementäre Heilmethoden und traditionelle Anwendungen in Österreich., Auftragsarbeit des Bundesministerium für Gesundheit Österreich; S. 6.

[15] Clarke TC, Black LI, Stussman BJ, Barnes OM, Nahin RL, Trends in the use of complementary health approaches among adults. *United States 2002-2012 National health statistics reports*; bi 79, Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics 2015

[16] R Dettmeyer: 7. »Alternativ«- bzw. Komplementärmedizin. In: *Medizin & Recht: Rechtliche Sicherheit für den Arzt*, 2. Auflage. Springer, 2006, ISBN 3-540-29863-0, S. 143–154.)

[17] Deutscher Bundestag, Entwurf eines Gesetzes zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versorgungsstrukturgesetz – GKV-VStG), <http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/17/069/1706906.pdf>, abgerufen am 19.11.16

[18] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) § 25, https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf, abgerufen am 19.11.16

[19] B Burkhard: Anthroposophische Arzneimittel. Eine kritische Betrachtung. GOVI, Eschborn 2000, S. 10.

[20] KO Haustein, D Höffler, R Lasek, B Müller-Oerlinghausen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft): Außerhalb der wissenschaftlichen Medizin stehende Methoden der Arzneitherapie In: Deutsches Ärzteblatt 1998; 95: A-800–805.

[21] R Jütte: Medizinhistorische Kurzexpertise zur Einordnung der Komplementärmedizin, 19. August 2013; S. 8

[22] P Spielberg: Schul- und Komplementärmedizin: Miteinander statt nebeneinander. In: Deutsches Ärzteblatt. Band 104, Nr. 46. Deutscher Ärzte-Verlag, 16. November 2007, S. A-3148 / B-2770 / C-2672.

[23] Turner D, Zlotkin SH, Shah PS et al. Omega 3 fatty acids (fish oil) formaintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2009

[24] Akobeng AK, Elawad M, Gordon M, Glutamine for induction of remission in Crohn's disease, Cochrane Database Syst Rev. 2016

[25] Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“. 1. Auflage 2016

[26] E Oberdorfer: Pflanzensoziologische Exkursionsflora für Deutschland und angrenzende Gebiete. Unter Mitarbeit von Angelika Schwabe, Theo Müller. 8., stark überarbeitete und ergänzte Auflage. Eugen Ulmer, Stuttgart (Hohenheim) 2001, S. 944

[27] KS Bora, A. Sharma, “The genus Artemisia: a comprehensive review,” Pharmaceutical Biology, vol. 49, no. 1, pp. 101–109, 2011.

[28] M Wichtl: Teedrogen. Ein Handbuch für Apotheker und Ärzte. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1984, S. 363–365

[29] Bora KS, Sharma A., Neuroprotective effect of Artemisia absinthium L. on focal ischemia and reperfusion-induced cerebral injury, J Ethnopharmacol. 2010 Jun 16;129(3):403-9

- [30] S. Kordali, R. Kotan, A. Mavi, A. Cakir, A. Ala, and A. Yildirim, "Determination of the chemical composition and antioxidant activity of the essential oil of *Artemisia dracunculus* and of the antifungal and antibacterial activities of Turkish *Artemisia absinthium*, *A. dracunculus*, *Artemisia santonicum*, and *Artemisia spicigera* essential oils," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 53, no. 24, pp. 9452–9458, 2005.
- [31] AUH Gilani and KH Janbaz, "Preventive and curative effects of *Artemisia absinthium* on acetaminophen and CCl₄-induced hepatotoxicity," *General Pharmacology*, vol. 26, no. 2, pp. 309–315, 1995.
- [32] PG. Pietta, "Flavonoids as antioxidants," *Journal of Natural Products*, vol. 63, no. 7, pp. 1035–1042, 2000.
- [33] Shafi G, Hasan TN, Syed NA, Al-Hazzani AA, Alshatwi AA, Jyothi A, Munshi A, *Artemisia absinthium* (AA): a novel potential complementary and alternative medicine for breast cancer, *Mol Biol Rep*. 2012 Jul;39(7):7373-9
- [34] Omer B, Krebs S, Omer H, Noor TO. Steroid-sparing effect of wormwood [*Artemisia absinthium*] in Crohn's disease: a double-blind placebo-controlled study. *Phytomedicine* 2007;14:87–95.
- [35] Krebs S, Omer TN, Omer B, Wormwood (*Artemisia absinthium*) suppresses tumour necrosis factor alpha and accelerates healing in patients with Crohn's disease - A controlled clinical trial. *Phytomedicine*. 2010 Apr;17(5):305-9.
- [36] MZ Siddiqui, *Boswellia serrata*, A Potential Antiinflammatory Agent: An Overview, *Indian J Pharm Sci*. 2011 May-Jun; 73(3): 255–261.
- [37] Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R: Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee--a randomized double blind placebo controlled trial, *Phytomedicine*. 2003 Jan;10(1):3-7.
- [38] Ammon HP, Modulation of the immune system by *Boswellia serrata* extracts and boswellic acids, 2010 Sep;17(11):862-7
- [39] Wang H, Syrovets T, Kess D, et al. Targeting NF-kappa B with a natural triterpenoid alleviates skin inflammation in a mouse model of psoriasis. *J Immunol* 2009;183:4755–63.
- [40] Gerhardt H, Seifert F, Buvani P, Vogelsang H, Repges R: [Therapy of active Crohn disease with *Boswellia serrata* extract H 15]. *Z Gastroenterol* 2001;39:11–7.

- [41] Holtmeier W, Zeuzem S, Preiss J, Kruis W, Böhm S, Maaser C, Raedler A, Schmidt C, Schnitker J, Schwarz J, Zeitz M, Caspary W: Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of *Boswellia serrata* in maintaining remission of Crohn's disease: good safety profile but lack of efficacy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:573–82.
- [42] Schultes RE, Klein WM, Plowman T, Lockwood TE. Cannabis: An example of taxonomic neglect. *Bot Mus Lealf Harv Univ.* 1974;23:337-367.
- [43] Kuddus M, Ginawi IAM, Al-Hazimi A. Cannabis sativa: An ancient wild edible plant of India. *Emir J Food Agric.* 2013;25:736- 745.
- [44] Storr MA, Keenan CM, Zhang H, Patel KD, Makriyannis A, Sharkey KA. Activation of the cannabinoid 2 receptor [CB2] protects against experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1678–85.
- [45] Small-Howard AL, Shimoda LM, Adra CN, Turner H. Anti-inflammatory potential of CB1-mediated cAMP elevation in mast cells. *Biochem J* 2005;388:465–73.
- [46] Berdyshev EV. Cannabinoid receptors and the regulation of immune response. *Chem Phys Lipids* 2000;108:169–90.
- [47] Grotenhermen F, Müller-Vahl K: The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(29–30):495–501.
- [48] Stellungnahme der Bundesärztekammer, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu den Anträgen der Fraktion Bündnis 90/Die Grünen „Medizinische Verwendung von Cannabis erleichtern“ vom 27. 11. 2007 und der Fraktion Die Linke „Cannabis zur medizinischen Behandlung freigeben“ vom 25.06.2008. Ausschussdrucksache 16(14)0420(9). Deutscher Bundestag, Ausschuss für Gesundheit.
- [49] Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Dotan I, Lansky EP, Sklerovsky Benjaminov F, Konikoff FM, Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1276–80
- [50] Vanderpool C, Yan F, Polk DB. Mechanisms of probiotic action: implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(11):1585–1596.

- [51] YA Ghouri, DM Richards, EF Rahimi, JT Krill, KA Jelinek, AW DuPont, Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease, *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2014;7 473–487
- [52] Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008;134(2):577–594.
- [53] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635–1638.
- [54] Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(34):13780–13785.
- [55] Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an antiinflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:16731e6.
- [56] Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*.2000;45(7):1462–1464.
- [57] Bourreille A, Cadiot G, Le Dreau G, et al; FLORABEST Study Group. *Saccharomyces boulardii* does not prevent relapse of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(8):982–987.
- [58] C.Prantera, M LScibano, G Falasco, A Andreoli, C Luzi, "Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*," *Gut* 2002, vol. 51, no. 3, pp. 405–409, 2002.
- [59] M. Schultz, A. Timmer, H. H. Herfarth, R. B. Sartor, J. A. Vanderhoof, and H. C. Rath, "Lactobacillus GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease," *BMC Gastroenterology*, vol. 4, article 5, 2004
- [60] A. Bousvaros, S. Guandalini, R. N. Baldassano et al., "A randomized, double-blind trial of lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease," *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 11, no. 9, pp. 833–839, 2005

- [61] P. Marteau, M. Le'mann, P. Seksik et al., "Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial" *Gut*, vol. 55, no. 6, pp. 842– 847, 2006.
- [62] A. van Gossum, O. Dewit, E. Louis, G de Hertogh, F Baert, F Fontaine, M DeVos, M Enslen, M Paintin, D Franchimont: "Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*. LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection," *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 13, no. 2, pp. 135–142, 2007
- [63] Leenen CH, Dieleman LA. Inulin and oligofructose in chronic inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2007;137:2572Se5S.
- [64] Van Loo L, Coussement P, de Leenheer L, et al. On the presence of inulin and oligofructose as natural ingredients in the western diet. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995;35:525e52.
- [65] Bengmark S. Pre-, pro- and synbiotics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001;4:571–9.
- [66] Segain JP, D Blétière R, Bourreille A, Leray V, Gervois N et al., Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkB inhibition: implications for Crohn's disease, *Gut* 2000;47:397–403
- [67] Preter V, Joossens M, Ballet V, Shkedy Z, Rutgeerts P et al, Metabolic Profiling of the Impact of Oligofructose- Enriched Inulin in Crohn's Disease Patients:A Double-Blinded Randomized Controlled Trial, 2012, The American College of Gastroenterology
- [68] Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ, et al. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut* 2006;55:348e55.
- [69] Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, et al. Randomised, double- blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut*. 2011;60(7):923– 929.
- [70] Bengmark S, Urbina JJ,. O. Symbiotics: a new strategy in the treatment of critical patients, *Nutrición Hospitalaria*. 2005; 20(2): 147-156
- [71] Park, J. and M.H. Floch, Prebiotics, probiotics, and dietary fiber in gastrointestinal disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2007. 36(1): 47-63. 14 Rafter J. Probiotics and colon cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17:849-59.

[72] Chang YS, Trivedi MK, Jha A, Lin YF, Dimaano L, García-Romero MT, Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *AMA Pediatr.* 2016 Mar;170(3):236-42. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3943.

[72] Chang YS, Trivedi MK, Jha A, Lin YF, Dimaano L, García-Romero MT, Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *AMA Pediatr.* 2016 Mar;170(3):236-42. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3943.

[73] Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, Pitchaimuthu A, Perumal SK, Balaraman K, Ramasamy R, Palaniappan R, Govindan M., Synbiotics in Surgery for Chronic Pancreatitis: Are They Truly Effective? A Single-blind Prospective Randomized Control Trial, *Ann Surg.* 2015 Jul;262(1):31-7.

[74] Roller M, Rechkemmer G, Watzl B. Prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium* modulates intestinal immune function in rats. *J Nutr* 2004;134:153–156.156

[75] I. Chermesh, A. Tamir, R. Reshef et al., “Failure of synbiotic 2000 to prevent postoperative recurrence of Crohn’s disease,” *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 52, no. 2, pp. 385–389, 2007

[76] H. Steed, G. T. MacFarlane, K. L. Blackett et al., “Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption—a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn’s disease,” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 32, no. 7, pp. 872–883, 2010

[77] X. Tao and P. E. Lipsky, “The Chinese anti-inflammatory and immunosuppressive herbal remedy *Tripterygium wilfordii* Hook F,” *Rheumatic Disease Clinics of North America*, vol. 26, no. 1, pp. 29–50, 2000.

[78] X. Tao, J. J. Cush, M. Garret, and P. E. Lipsky, “A phase I study of ethyl acetate extract of the Chinese antirheumatic herb *Tripterygium wilfordii* Hook F in rheumatoid arthritis,” *Journal of Rheumatology*, vol. 28, no. 10, pp. 2160–2167, 2001.

[79] A. M. Brinker, J. Ma, P. E. Lipsky, and I. Raskin, “Medicinal chemistry and pharmacology of genus *Tripterygium* (Celastraceae),” *Phytochemistry*, vol. 68, no. 6, pp. 732–766, 2007

[80] W. Ji, J. Li, Y. Lin et al., “Report of 12 cases of ankylosing spondylitis patients treated with *Tripterygium wilfordii*,” *Clinical Rheumatology*, vol. 29, no. 9, pp. 1067–1072, 2010.

[81] Patavino and D. M. Brady, "Natural medicine and nutritional therapy as an alternative treatment in systemic lupus erythematosus," *Alternative Medicine Review*, vol. 6, no. 5, pp. 460–471, 2001

[82] H. Hu, A. Straub, Z. Tian, N. Bassler, J. Cheng, and K. Peter, "Celastrol, a triterpene extracted from *Tripterygium wilfordii* Hook F, inhibits platelet activation," *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, vol. 54, no. 3, pp. 240–245, 2009

[83] X. Tao, H. Schulze-Koops, L. Ma, J. Cai, Y. Mao, and P. E. Lipsky, "Effects of *Tripterygium wilfordii* Hook F extracts on induction of cyclooxygenase 2 activity and prostaglandin E2 production," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 41, no. 1, pp. 130–138, 1998.

[84] <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/58360/Rheumatoide-Arthritis-Chinesisches-Phytopharmakon-haelt-Vergleich-mit-Methotrexat-stand>

[85] X. Tao, J. J. Cai, and P. E. Lipsky, "The identity of immunosuppressive components of the ethyl acetate extract and chloroform methanol extract (T2) of *Tripterygium wilfordii* Hook.F," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 272, no. 3, pp. 1305–1312, 1995.

[86] J Ren, X Wu, N Liao, G Wang, C Fan, S Liu, H Ren, Y Zhao, Ji Li, Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: *Tripterygium wilfordii* polyglycoside versus mesalazine, 2013, *Journal of International Medical Research* 41(1) 176–187.

[87] W Zhu, Y Li, J Gong, L Zuo, W Zhang, L Cao, L Gu, Z Guo, N Li, J Li, *Tripterygium wilfordii* Hook. f. versus azathioprine for prevention of postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: A randomized clinical trial, *Digestive and Liver Disease* 47 (2015) 14–19

[88] Limketkai BN, Kavuru R, Parian A, Al Kazzi ES, Hutfless SM. Vitamin D for the treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD011806.

[89] Webb AR, Engelsen O. Calculated ultraviolet exposure levels for a health vitamin D status. *Photochemistry and Photobiology* 2006;82(6):1697–1703.

[90] Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571–607.

[91] Limketkai BN, Kavuru R, Parian A, Al Kazzi ES, Hutfless SM. Vitamin D for the treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD011806.

[92] Kelly P, Suibhne TN, O'Morain C and O'Sullivan M. Vitamin D status and cytokine levels in patients with Crohn's disease. *Int J Vitam Nutr Res* 2011; 81: 205–210.

[93] Pappa HM, Bern E, Kamin D, Grand RJ. Vitamin D status in gastrointestinal and liver disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2008;24(2):176–83

[94] Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault et al., Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:940-945

[95] Van Limbergen J, Wilson DC and Satsangi J. The genetics of Crohn's disease. *Annu Rev Genom Hum Genet* 2009; 10: 89–116.

[96] Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: A genome-wide association study. *Lancet* 2010; 376: 180–188

[97] Kong J, Zhang Z, Musch MW, et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G208–G216.

[98] Jäger S, Stange EF and Wehkamp J. Inflammatory bowel disease: An impaired barrier disease. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 1–12.

[99] Gombart AF, Borregaard N and Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly upregulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *FASEB J* 2005; 19: 1067–1077.

[100] Zhang Y, Leung DY, Richers BN, Liu Y, Remigio LK, Riches DW, Goleva E. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol.* 2012;188:2127–35.

[101] Jorgensen SP, Agnholt J, Glerup H, et al. Clinical trial: vitamin D₃ treatment in Crohn's disease—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:377–383

- [102] Raftery T, Martineau AR, Greiller CL, Ghosh S, McNamara D, Bennett K, Meddings J, O'Sullivan M, Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study, *United European Gastroenterol J*. 2015 Jun;3(3):294-302
- [103] Segal ZV, Williams J, Teasdale JD: Mindfulness-based cognitive therapy for depression: A new approach to preventing relapse. New York, NY: The Guilford Press; 2002.
- [104] Kabat-Zinn J: Full catastrophe living: using the wisdom of your body and mind to face stress, pain, and illness. New York: Bantam Doubleday Dell Publishing; 1990.
- [105] Baer RA: Mindfulness training as a clinical intervention: a conceptual and empirical review. *Clin Psychol Sci Pract* 2003, 10:125–143.
- [106] Segal ZV, Williams J, Teasdale JD: Mindfulness-based cognitive therapy for depression: A new approach to preventing relapse. New York, NY: The Guilford Press; 2002.
- [107] National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE clinical guidance: CG90 Depression in Adults. London: NICE; 2011 <http://www.nice.org.uk/guidance/QS8>
- [108] Rosenzweig S, Greeson JM, Reibel DK, Green JS, Jasser SA, Beasley D: Mindfulness-based stress reduction for chronic pain conditions: Variation in treatment outcomes and role of home meditation practice. *J Psychosom Res* 2010, 68:29.
- [109] Bohlmeijer E, Prenger R, Taal E, Cuijpers P: The effects of mindfulness-based stress reduction therapy on mental health of adults with a chronic medical disease: a meta-analysis. *J Psychosom Res* 2010, 68:539–544.30
- [110] Milne B, Joachim G, Niedhardt J. A stress management programme for inflammatory bowel disease patients. *J Adv Nurs* 1986;11:561–7.
- [111] A Mikocka-Walus, P Bampton, D Hetzel, P Hughes, A Esterman, JM Andrews: Cognitive-Behavioural Therapy for Inflammatory Bowel Disease: 24-Month Data from a Randomised Controlled Trial, *Int J Behav Med*. 2016
- [112] J Süß, A Scharl, Akupunktur – Harmonisches Gleichgewicht der Kräfte, *Dtsch Arztebl* 2004; 101: A 630–632 [Heft 10]

- [113] World Health Organization. WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002.
- [114] Mittleman E, Gaynor JS. A brief overview of the analgesic and immunologic effects of acupuncture in domestic animals. *J Am Vet Med Assoc*. 2000;217:1201–1205.
- [115] Lao L. Acupuncture practice, past and present: Is it safe and effective? *J Soc Integr Oncol*. 2006;4:13–15.
- [116] MK Garcia, J McQuade, R Haddad, S Patel, R Lee, P Yang, JL Palmer, L Cohen, Systematic Review of Acupuncture in Cancer Care: A Synthesis of the Evidence, *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1; 31(7): 952–960
- [117] NIH Consensus Conference. Acupuncture. *JAMA*. 1998;280:1518–1524.
- [118] Veith I: Acupuncture in traditional Chinese MedicineAn historical review. *Calif Med* 118:70-79, Feb 1973
- [119] Deng H, Shen X. The mechanism of moxibustion: ancient theory and modern research. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013:7 pages.379291
- [120] Huang QF, Wu HG, Liu J, Hong J. Bibliometric analysis of diseases spectrum of moxibustion therapy. *Journal of Acupuncture and Tuina Science*. 2012;10(6):342–348.
- [121] Luo B, Yu J, Han J. Explore the methods of moxibustion of disease prevention and health promotion. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2011;32(1):79–81.
- [122] Joos S, Brinkhaus B, Maluche C, Maupai N, Kohnen R, Kraehmer N, Hahn EG, Schuppan D: Acupuncture and moxibustion in the treatment of active Crohn's disease: a randomized controlled study. *Digestion* 2004; 69: 131 – 139
- [123] CH Bao, JM Zhao, HR Liu, Y Lu, YF Zhu, Y Shi, ZJ Weng, H Feng, X Guan, J Li, Wei-Feng Chen, LY Wu, XM Jin, CZ Dou, HG Wu, Randomized controlled trial: Moxibustion and acupuncture for the treatment of Crohn's disease, *World J Gastroenterol* 2014 August 21; 20(31): 11000-11011
- [124] DG Baker: Flynn's parasites of laboratory animals. John Wiley and Sons, 2. Aufl. 2007, S. 628.

- [125] Johannes Eckert, P Deplazes, G Samson-Himmelstjerna, H Zahner: Lehrbuch der Parasitologie für die Tiermedizin. Georg Thieme Verlag, 2. Aufl. 2008, S. 534
- [126] C. Cutillas, R. Callejón, M. de Rojas, B. Tewes, J.M. Ubeda, C. Ariza, D.C. Guevara (2009): *Trichuris suis* and *Trichuris trichiura* are different nematode species. *Acta Tropica* 111: 299–307.
- [127] H Plonait, K Bickhardt: Lehrbuch der Schweinekrankheiten. Georg Thieme Verlag, 4. Aufl. 2004, S. 367.
- [128] Elliott DE, Weinstock JV. Helminthic therapy: using worms to treat immunemediated disease. *Adv Exp Med Biol* 2009; 666: 157–66.
- [129] Elliott DE, Summers RW, Weinstock JV. Helminths as governors of immune-mediated inflammation. *Int J Parasitol* 2007; 37: 457–64
- [130] Elliott DE, Urban JF Jr, Argo CK et al. Does the failure to acquire helminthic parasites predispose to Crohn's disease? *FASEB J* 2000; 14: 1848–55.
- [131] Hang L, Setiawan T, Blum AM, Urban J, Stoyanoff K, Arihiro S: *Heligmosomoides polygyrus* infection can inhibit colitis through direct interaction with innate immunity. *Journal of Immunology* 2010;185(6):3184–9.
- [132] Smith P, Mangan NE, Walsh CM, Fallon RE, McKenzie AN, van Rooijen N: Infection with a helminth parasite prevents experimental colitis via a macrophage-mediated mechanism. *Journal of Immunology* 2007;178(7):4557–66.
- [133] Elliott DE, Metwali A, Leung J, Setiawan T, Blum AM, Ince MN, et al. Colonization with *Heligmosomoides polygyrus* suppresses mucosal IL-17 production. *Journal of Immunology* 2008;181(4):2414–9.
- [134] McKay DM, Halton DW, McCaigue MD, Johnston CF, Fairweather I, Shaw C. *Hymenolepis diminuta*: intestinal goblet cell response to infection in male C57 mice. *Experimental Parasitology* 1990;71(1):9–20.
- [135] Sandborn WJ, Elliott DE, Weinstock J: Randomized clinical trial: the safety and tolerability of *Trichuris suis* ova in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:255–63.

[136] J. Langhorst, H. Wulfert, R. Lauche, P. Klose, H. Cramer, GJ. Dobos, J. Korzenik, Systematic Review of Complementary and Alternative Medicine Treatments in Inflammatory Bowel Diseases, *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015, 86–106

[137] Roja Rahimi, Shekoufeh Nikfar, Mohammad Abdollahi: Induction of clinical response and remission of inflammatory bowel disease by use of herbal medicines: A meta-analysis, *World J Gastroenterol*. 2013 Sep 14; 19(34): 5738–5749.

[138] SC. Ng, YT. Lam, KKF. Tsoi, FKL. Chan, JJY. Sung, JCY. Wu Systematic review: the efficacy of herbal therapy in inflammatory bowel disease *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 854–863

[139] Aikaterini Triantafyllidi, Theodoros Xanthos, Apostolos Papalois, John K. Triantafillidis: Herbal and plant therapy in patients with inflammatory bowel disease University of Athens Medical School; ELPEN Pharma; Iaso General Hospital, Athens, Greece *Annals of Gastroenterology* (2015) 28, 210-220

[140] Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall FJ. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004826.

[141] Reimund JM, Ratajczyk J, Sola B, Justum AM, Muller CD, Anti-tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) treatment strategies in Crohn's disease, *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2007 Feb;1(1):21-34.

[142] Burger D, Travis S: Conventional medical management of inflammatory bowel disease, *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1827-1837

[143] Safayhi H, Boden SE, Schweizer S, Ammon HP. Concentration-dependent potentiating and inhibitory effects of *Boswellia* extracts on 5-lipoxygenase product formation in stimulated PMNL. *Planta Med* 2000;66:110–3

[144] Dahmen U, Gu YL, Dirsch O, et al. Boswellic acid, a potent antiinflammatory drug, inhibits rejection to the same extent as high dose steroids. *Transplant Proc* 2001;33:539–41.

[145] McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, Bowen KE, Cox JL, Noorani Z: A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 271: 1913-1918, 1994

[146] Bauserman M, Michail S: The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial, *J Pediatr*. 2005 Aug;147(2):197-201.

[147] Tao QS, Ren JA, Ji ZL, Li JS, Wang XB, Jiang XH. Maintenance effect of polyglycosides of *Tripterygium wilfordii* on remission in postoperative Crohn disease. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2009; 12: 491–3.

[148] Liao NS, Ren JA, Fan CG, Wang GF, Zhao YZ, Li JS. Efficacy of polyglycosides of *Tripterygium wilfordii* in preventing postoperative recurrence of Crohn disease. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2009; 12: 167–9.

[148] R Goldbach-Mansky, M Wilson, R Fleischmann, N Olsen, J Silverfield, P Kempf, A Kivitz, Y Sherrer, F Pucino, G Csako, R Costello, T Hang Pham, C Snyder, D van der Heijde, X Tao, R Wesley, PE Lipsky, Comparison of *Tripterygium wilfordii* Hook F Versus Sulfasalazine in the Treatment of Rheumatoid Arthritis, *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18; 151(4): 229–251.

[149] Lv QW, Zhang W, Shi Q, Zheng WJ, Li X, Chen H, Wu QJ, Jiang WL, Li HB, Gong L, Wei W, Liu H, Liu AJ, Jin HT, Wang JX, Liu XM, Li ZB, Liu B, Shen M, Wang Q, Wu XN, Liang D, Yin YF, Fei YY, Su JM, Zhao LD, Jiang Y, Li J, Tang FL, Zhang FC, Lipsky PE, Zhang X, Comparison of *Tripterygium wilfordii* Hook F with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis (TRIFRA): a randomised, controlled clinical trial, *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1078-86.

[150] Farmer RG, Easley KA, Farmer JM. Quality of life assessment by patients with inflammatory bowel disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 1992;59(1):35–42.

Interessenkonflikt

Herr Christoph Labadi erklärt, dass bei der Erstellung der Arbeit kein Interessenkonflikt bestand.

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei allen Dozenten, vor allen meinen Prüfungsbetreuerinnen Frau Dr. Valentini und Sara Ramming, des Studiengangs Diätetik bedanken. Stets standen sie einem für offene Fragen und Hilfestellungen zur Verfügung. Zudem haben sie mich zu mehr Selbstbewusstsein und Eigeninitiative motiviert.

Herzlichen Dank auch an die metaX - Institut für Diätetik für das einzigartig spannende und lehrreiche Praktikum. Besonderem Dank gilt hier Dr. Bernhard Hoffmann für die Zeit und Ressourcen, die er in das Projekt und mich investiert hat und Helmut Fingerle, dem ich die Praktikumsaufgabe und somit die Zusage des Praktikums verdanke. Aber auch allen anderen Mitarbeitern der Firma vielen Dank für die tolle Zusammenarbeit.

Natürlich danke ich meiner Familie, besonders meiner Mutter und meinem Vater für die geistige und finanzielle Unterstützung. Ihr habt mir viele Steine aus dem Weg gelegt.

Meiner Lebensgefährtin, Laura Hammer, bin ich sehr dankbar für ihre Geduld, die sie durch mein Studium mitbringen musste. Danke, dass du die Sehnsucht und Trauer durch die Fernbeziehung ertragen hast. Unserer gemeinsamen Zukunft steht jetzt nichts mehr im Weg. Ich liebe dich!

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Kommilitoninnen und meinem männlichen „Mitstreiter“ Florian Leiler für die gemeinsame Zeit in Neubrandenburg bedanken. Ohne euch wäre der Alltag in Neubrandenburg einsam und langweilig gewesen.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Christoph Labadi, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Bachelorarbeit mit dem Thema: „Alternativ- und Komplementärtherapie bei Morbus Crohn“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum Unterschrift