

Aus dem Institut für Tierernährung und Stoffwechselfysiologie
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Eingereicht über das Institut für Veterinär-Physiologie
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Untersuchungen zur Interaktion von Quercetin-Glukosiden
mit dem intestinalen Glukose-Carrier (SGLT1)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Markus Blöck
Tierarzt aus Köln

Berlin 2002

Journal Nr. 2607

Gedruckt mit der Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

amtierender Dekan:	Univ. - Prof. Dr. M. F. G. Schmidt
Erster Gutachter:	Univ. - Prof. Dr. H. Martens
Zweiter Gutachter:	Univ. - Prof. Dr. S. Wolfram
Dritter Gutachter:	Prof. Dr. K. Männer

Tag der Promotion: 28. Juni 2002

für Netti, Lulu und Milchen

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	LITERATUR	2
2.1	STRUKTUR, BIOSYNTHESE UND VORKOMMEN VON FLAVONOIDEN	2
2.2	EIGENSCHAFTEN UND WIRKUNGEN VON FLAVONOIDEN	7
2.2.1	Epidemiologische Studien zum Präventionspotential von Flavonoiden	11
2.3	AUFNAHME UND INTESTINALE ABSORPTION VON FLAVONOIDEN	12
2.4	METABOLISIERUNG UND AUSSCHIEDUNG VON FLAVONOIDEN	18
2.5	BIOVERFÜGBARKEIT VON FLAVONOIDEN	21
3	MATERIAL UND METHODEN	24
3.1	MUCOSAL-UPTAKE-TECHNIK	24
3.1.1	Tiere und Haltungsbedingungen	24
3.1.2	Elektrolytlösungen	24
3.1.3	Gewebepräparation	25
3.2	BESTIMMUNG DER MUKOSALEN SUBSTRATAUFNAHME	26
3.3	USSING-KAMMER-VERSUCHE	28
3.3.1	Versuchstiere	28
3.3.2	Elektrolytlösungen	28
3.3.3	Versuchsanordnung	29
3.3.4	Elektrische Messungen	30
3.3.5	Gewebepräparation	31
3.3.6	Vitalitätskriterien der Versuchsgewebe	31
3.3.7	Ablauf der Ussing-Kammer Versuche	32
3.3.8	Gewebeextraktion	32
3.3.9	HPLC-Analytik	33
3.3.10	Enzym-Behandlung	34
3.4	STATISTIK	34

4	ERGEBNISSE	35
4.1	MUCOSAL-UPTAKE-TECHNIK	35
4.1.1	Initialer Zeitverlauf der MDG-Aufnahme	35
4.1.2	Einfluss von Natrium und Phlorizin auf die MDG-Aufnahme	36
4.1.3	Einfluss von unmarkiertem MDG auf die natriumabhängige MDG-Aufnahme	37
4.1.4	Einfluss von Quercetin auf die natriumabhängige MDG-Aufnahme	38
4.1.5	Einfluss der Quercetin-Glukoside Isoquercitrin und Spiraeosid auf die natriumabhängige MDG-Aufnahme	38
4.1.6	Einfluss des Glykosids Rutin auf die natriumabhängige MDG-Aufnahme	40
4.1.7	Konzentrationsabhängigkeit des inhibitorischen Effekts von Isoquercitrin auf die natriumabhängige MDG-Aufnahme	41
4.1.8	Einfluss von Isoquercitrin und Spiraeosid auf die Aufnahme von ¹⁴ C-Alanin im Jejunum	42
4.1.9	Einfluss von Isoquercitrin und Spiraeosid auf die Kinetik der Na ⁺ -abhängigen MDG-Aufnahme	43
4.2	USSING-KAMMER	45
4.2.1	Elektrophysiologische Parameter	45
4.2.2	Stabilitätsversuche	46
4.2.2.1	Einfluss von Ascorbinsäure auf die Stabilität von Quercetin in KPP in der Ussing-Kammer	46
4.2.2.2	Einfluss von Trolox und Ascorbinsäure auf die Stabilität von Quercetin in KPP in der Ussing-Kammer	47
4.2.2.3	Einfluss von Ascorbinsäure und BSA auf die Stabilität von Quercetin	48
4.2.2.4	Stabilität der Quercetin-Glykoside in der Ussing-Kammer	49
4.2.3	Absorptionsversuche	50
4.2.3.1	Einfluss von Glukose auf die Absorption von Isoquercitrin im mittleren Jejunum	51
4.2.3.2	Einfluss von Natrium und Phlorizin auf die Absorption von Isoquercitrin im mittleren Jejunum	53

4.2.3.3	Einfluss von Fruktose auf die Absorption von Isoquercitrin am mittleren Jejunum	54
4.2.3.4	Absorption von Isoquercitrin am proximalen Colon	56
4.2.3.5	Zugabe von Isoquercitrin in das serosalen Kompartiment	57
4.2.3.6	Absorption von Rutin am mittleren Jejunum und proximalen Colon	58
4.2.3.7	Bilanzierung der Quercetinmenge nach Einsatz von Isoquercitrin	60
4.2.3.8	Glukuronidase-Behandlung	61
5	DISKUSSION	62
6	ZUSAMMENFASSUNG	69
7	SUMMARY	70
8	LITERATURVERZEICHNIS	71

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. S. Wolffram für meine Aufnahme am Institut für Tiernährung und Stoffwechselfysiologie der Universität zu Kiel und die Überlassung des Themas dieser Arbeit. Herzlichen Dank für die intensive Betreuung bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Versuche, für die unzähligen Gespräche zu jedem möglichen und unmöglichen Zeitpunkt sowie für den niemals reißenden Geduldsfaden. Herzlichen Dank auch für sein großes Engagement bei der Finanzierung des Projektes.

Herrn Prof. Dr. H. Martens möchte ich für die formale Betreuung dieser Arbeit am Institut für Veterinär-Physiologie der FU-Berlin danken.

Ein Dankeschön an Herrn Dr. P. Ader. Er war in allen Bereichen dieser Arbeit mein erster Ansprechpartner. Mit seiner Hilfe konnten zahlreiche Klippen im Meer der Doktorarbeit umfahren werden. Ich verdanke ihm viele Anregungen und Korrekturvorschläge.

Die Vielzahl der „Stöpselversuche“ wäre ohne die tatkräftige Hilfe von Miriam Silke Pietzsch wohl kaum zu schaffen gewesen. Hierfür ein herzliches Dankeschön.

Meike Jürgensen und Petra Schulz danke ich für die vielen geleisteten Arbeitsstunden im Labor während der Ussing-Kammer-Versuche und der HPLC-Analytik. Eine so nette und angenehme Teamatmosphäre sucht sicherlich ihres Gleichen.

Thomas Dickel sei an dieser Stelle gedankt für seine vermittelnden und helfenden Aktivitäten bei ausweglos erscheinenden Konflikten zwischen Hard- bzw. Software und User. Ebenso danke ich Frau Moebus für ihre Hilfe bei der Installation von Computerprogrammen und der Erstellung arbeitsintensiver Grafiken.

Meinen Eltern und Schwiegereltern, Alice und Martin Külbs, danke ich für alles, was sie während der Zeit meiner Ausbildung und darüber hinaus für meine Familie und mich getan haben. Neben der „Butter auf dem Brot“ gaben sie uns in allen Lebenslagen die Gewissheit, nicht allein auf dieser Welt zu sein.

Ein besonderer Dank geht an meine Ehefrau Annette und meine Töchter Louise und Emilia. Sie erlebten sämtliche Höhen und Tiefen meines Weges. Danke für's Durch- und Rückenfreihalten.

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Wo 763 / 2-1) gefördert. Mein Dank gilt auch der H. Schaumann Stiftung, Hamburg, für die Bewilligung eines Stipendiums während des ersten halben Jahres meiner Tätigkeit als Doktorand.

Lebenslauf

Markus Blöck, geboren am 18.01.1969 in Porz - Wahn (jetzt Köln), als Sohn des Verwaltungsbeamten Joachim Blöck und der Bilanzbuchhalterin Monika Büschleb - Blöck, geb. Decker.

1975 - 1979	Besuch der Grundschule in Porz - Wahn und Kommern
1979 - 1989	Besuch des Gymnasiums Marienschule in Euskirchen
1989 - 1990	Ableistung des 12-monatigen Grundwehrdienstes in Gerolstein und Rheinbach
1991	Beginn des Studiums der Veterinärmedizin an der FU - Berlin
1992	Eheschließung mit Annette Blöck, geb. Külbs
1994	Geburt von Louise Blöck
1998	Abschluss des Studiums und Erhalt der Approbation im Februar 1999
04/99 - 12/00	Anfertigung der Dissertation am Institut für Tierernährung und Stoffwechselphysiologie der Universität zu Kiel
seit 05.12.00	Assistent in einer Tierarztpraxis
2001	Geburt von Emilia Blöck

Selbstständigkeitsversicherung

Hiermit versichere ich, Markus Blöck, die vorliegende Arbeit selbstständig und nur auf Grundlage der angegebenen Hilfsmittel und Literaturstellen verfasst zu haben.

Kiel, 26.09.2002, Markus Blöck