

Achim Jörg Hochlehnert

Dr. med.

Untersuchungen zu antioxidativen Faktoren der Darmschleimhaut bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung unter besonderer Berücksichtigung der Glutathion-Synthese

Geboren am 27.01.1972 in Heidelberg

Reifeprüfung am 11.06.1991 in Sandhausen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1992 bis SS 1998

Physikum am 30.03.1994 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 19.11.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Ch. Herfarth

M. Crohn und Colitis ulcerosa sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) unklarer Ätiologie, für die in vielen Fällen keine dauerhaft befriedigende medikamentöse Therapie zur Verfügung steht. Durch massive Infiltration des Darmes mit neutrophilen Granulozyten und Makrophagen bei CED kommt es zur Produktion toxischer Sauerstoffradikale. Die zentrale Frage dieser Arbeit war, wie es sich unter diesen Voraussetzungen mit den antioxidativen Schutzmechanismen des Darmes verhält. Das wichtigste intrazelluläre Antioxidans ist das Tripeptid Glutathion (GSH). In dieser Arbeit wurde bei CED-Patienten eine perioperative Analyse der Aminosäure-Substrate der GSH-Synthese im Plasma sowie eine Analyse des GSH-Gehaltes mit seinem reduziertem (rGSH) und seinem oxidierten Anteil (GSSG) in verschiedenen Kompartimenten (Mukosa des Dün- und Dickdarmes, mononukleäre Zellen des peripheren Blutes, Erythrozyten, Muskulatur) durchgeführt. Darüberhinaus wurden Enzyme des GSH-Metabolismus (γ -Glutamyl-Cystein-Synthetase, GSH-Reduktase, GSH-Peroxidase, GSH-S-Transferase und γ -Glutamyl-Transferase) sowie die Kupfer/Zink-Superoxid-Dismutase, Mangan-Superoxid-Dismutase und Katalase am selben Material bestimmt, wodurch eine Gewichtung einzelner antioxidativer Faktoren möglich wurde.

Cystein und sein Disulfid Cystin, die limitierenden Substrate der GSH-Synthese, sind bei CED im Plasma erniedrigt. Cystein scheint als Folge der Entzündung erniedrigt zu sein, da es sich unmittelbar postoperativ normalisiert, bei M. Crohn-Patienten mit einem perianalen

Fistelleiden normwertig ist und innerhalb der Colitis ulcerosa-Gruppe mit der klinischen Aktivität korreliert. Im Vergleich verschiedener Kompartimente konnte ein selektiver Abfall von GSH im Darm gezeigt werden, nicht aber in mononukleären Zellen des peripheren Blutes, Erythrozyten und Muskulatur. Es ist daher unwahrscheinlich, daß der erniedrigte GSH-Gehalt in der Mukosa auf das verminderte Substrat-Angebot im Plasma zurückzuführen ist, zumal auch die Substrat-Aminosäuren der GSH-Synthese in der Mukosa im Normbereich liegen. Vielmehr scheint die Synthese von GSH selektiv im Darm beeinträchtigt zu sein. In der Tat konnten wir eine verminderte Aktivität der γ -GCS, des Schrittmacher-Enzyms der GSH-Synthese, in entzündeter sowie nicht entzündeter Mukosa des Dün- und Dickdarmes bei CED nachweisen. Der Mangel an reduziertem Glutathion im Darm in Verbindung mit einer absoluten Erhöhung der oxidierten Fraktion (Glutathion-Disulfid) und der Mangel des antioxidativen Enzyms GSH-S-Transferase ist Ausdruck einer eingeschränkten antioxidativen Kapazität. Hierdurch könnte dem oxidativen Schaden im Darm bei CED infolge der Entzündung Vorschub geleistet werden. Im Vergleich zu den genannten Faktoren des GSH-Metabolismus spielen die Superoxid-Dismutase und die Katalase für die Verminderung der antioxidativen Kapazität keine Rolle. Da die Möglichkeit der Substitution von Antioxidanzien besteht, haben diese Ergebnisse therapeutische Relevanz.

Der Dünndarm ist der Hauptkonsument von Glutamin, wo Glutamin durch die Wirkung der Glutaminase zu Glutamat umgewandelt wird, das dann wiederum zur GSH-Synthese verwendet werden kann. Glutamin ist als bedeutendes Energiesubstrat der Enterozyten essentiell für die Zellproliferation sowie für den Struktur- und Funktionserhalt der Mukosa. Glutamin-Mangel führt zu Zottenatrophie mit vermehrter Permeabilität der Mukosa und Translokation von Bakterien. Es konnte eine massive Störung des Glutamin-Metabolismus im Darm von Morbus Crohn-Patienten nachgewiesen werden: Glutamin war in der Darm-Mukosa von M. Crohn-Patienten erniedrigt, bei entzündlich veränderten Darmabschnitten stärker als in Darmabschnitten ohne Entzündung. Die Glutaminase war im Dünndarm bei M. Crohn-Patienten unabhängig von der Entzündung erheblich reduziert, während sie im Dickdarm unverändert war. Das mukosale Glutamin-Defizit scheint damit die Folge einer verminderten Aufnahme von zirkulierendem Glutamin aus dem Blut und nicht die Folge einer beschleunigten Verstoffwechslung in der Mukosa zu sein. Die beobachtete Störung des intestinalen Glutamin-Metabolismus bei M. Crohn läßt auf eine eingeschränkte Fähigkeit des Darmes, insbesondere aber des Ileums, schließen, Gewebeschaden infolge von Entzündung reparieren zu können. Da das Ileum im Gegensatz zum Colon auf Glutamin angewiesen ist, könnte der Glutaminase-Mangel selektiv im Ileum durchaus erklären, weshalb sich der M. Crohn überwiegend im Ileum manifestiert. Diese Ergebnisse schaffen die Grundlage für eine sinnvolle Substitutionstherapie, zumal es Hinweise gibt, daß ein verbessertes Glutamin-Angebot im Darm auch sekundär die Glutaminase-Aktivität steigern könnte.