

Alexander Esa Salava
Dr. med.

Mechanismen der peritonealen Toxizität von Glukoseabbauprodukten

Geboren am 01.08.1979 in Helsinki / Finnland
Staatsexamen am 16.05.2006 an der Technischen Universität München

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Vedat Schwenger

Die kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) wird als Nierenersatzverfahren bei terminaler Niereninsuffizienz verwendet. Die Therapiedauer ist durch morphologische Veränderungen des Peritoneums limitiert. Endprodukte der fortgeschrittenen Glykosylierung (AGEs, engl. *Advanced Glycation Endproducts*), die aus Glukoseabbauprodukten (GDPs, engl. *Glucose Degradation Products*) der Dialyselösung entstehen, scheinen hier eine wesentliche Rolle zu spielen. Der exakte Mechanismus der peritonealen Schädigung ist bislang nicht eindeutig geklärt.

Die toxischen Effekte von Peritonealdialyselösungen (PDLs) auf das Peritoneum wurden bei 48 Wildtyp- und 48 RAGE-defizienten (RAGE $-/-$) Mäusen untersucht. Die Versuchstiere wurden entweder nicht manipuliert (*sham*), nur intraperitoneal punktiert (*sham i.p.*) oder wurden intraperitoneal über einen Zeitraum von 12 Wochen mit unterschiedlichen PDLs behandelt. Immunhistochemische Marker der Fibrose (Picro Siriusrot- und TGF- β 1-Färbungen), der Neoangiogenese (Lektin- und VEGF-Färbungen) und der Inflammation (HE- und CD3-Färbungen, NF- κ B Bindungskapazität) wurden beurteilt.

Marker der Inflammation, Neoangiogenese und Fibrose waren im Peritoneum der Wildtypmäuse, die mit PDLs mit hoher GDP-Konzentration behandelt wurden signifikant stärker exprimiert. Die Langzeitbehandlung mit PDLs mit niedriger GDP-Konzentration führte vergleichsweise zu einer geringeren Expression dieser Marker. RAGE $-/-$ Mäuse wiesen nach 12-wöchiger Behandlung mit PDLs (niedrige oder hohe GDP-Konzentration) keinen signifikanten Anstieg der Expression in den untersuchten Parametern auf.

Wir konnten in einem AGE-Rezeptor-defizienten Mausmodell (RAGE $-/-$) nachweisen, dass peritoneale Toxizität über den Rezeptor für AGEs (RAGE) vermittelt wird. Nach 12-wöchiger Behandlung mit GDP-haltigen Peritonealdialyselösungen war bei den RAGE $-/-$ Mäusen im Gegensatz zu den Wildtypmäusen kein Anstieg der peritonealen Inflammation, Neoangiogenese oder Fibrose zu beobachten. Somit konnten wir die Interaktion von AGEs, die aus GDPs gebildet werden, mit dem Rezeptor RAGE als entscheidenden Pathomechanismus der GDP-induzierten peritonealen Toxizität identifizieren.