

Dennis Wibisono
Dr. med.

Expression von RAGE in der humanen Peritonealmembran

Geboren am 29.03.1979 in Hamburg
Staatsexamen am 29.11.2006 an der Universität Heidelberg

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

Advanced Glycation Endproducts (AGEs) spielen in der Pathogenese des Ultrafiltrationsversagens bei Peritonealdialyse eine zentrale Rolle. Dies geht mit strukturellen Veränderungen des Peritoneums einher, insbesondere in Form von Neoangiogenese und submesothelialer Fibrosierung. Die Formation von AGEs ist bei Urämie und bei Peritonealdialyse deutlich gesteigert. Zum einen schädigen AGEs das Peritoneum durch Quervernetzung mit Proteinen, zum anderen entfalten sie ihre toxischen Wirkungen über Rezeptoren wie z.B. RAGE (Rezeptor für AGEs). Mit dieser Studie konnte erstmals die Expression von RAGE in humanem peritonealen Gewebe in vivo bei urämischen Patienten nachgewiesen und mit nierengesunden Kontrollpatienten aus der abdominalen Chirurgie verglichen werden. Zusätzlich zu dieser Querschnittsanalyse wurden bei einzelnen Patienten die peritonealen Veränderungen bei der Peritonealdialyse im Verlauf untersucht. Dabei kamen etablierte immunhistochemische Methoden und der Electrophoretic Mobility Shift Assay (EMSA) zur Anwendung. Im Peritoneum von urämischen Patienten zeigte sich im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen eine höhere Expression des AGEs Methylglyoxal (MGO) und von RAGE, assoziiert mit einer gesteigerten Inflammation (NF κ B, IL-6), Neovaskularisation (VEGF, Zunahme der Gefäßdichte) und Fibrose (Picro-Sirius Red, TGF- β 1, α SMA). Während der Behandlung mit Peritonealdialyse war über einen Zeitraum von 15 Monaten eine weitere Zunahme der Expression von MGO und RAGE zu beobachten, diese waren ebenfalls mit einer gesteigerten Inflammation, Neovaskularisation und Fibrosierung assoziiert. Die Bedeutung der Interaktion von AGE mit RAGE als wesentlicher pathogentischer Schritt der peritonealen Schädigung durch Urämie und Peritonealdialyse wird durch diese Arbeit weiter unterstützt.