

Anian Mair

Dr. med.

Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE)-abhängige Regulation des Methylglyoxal-bedingten Carbonylstresses bei tierexperimenteller Sepsis

Fach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Univ.-Prof. Dr. med. Thorsten Brenner, MHBA

Die Sepsis stellt heutzutage immer noch eine der größten Herausforderungen, sowohl für das Gesundheitssystem als auch für die behandelnden Abteilungen, dar. Infolge intensiver Forschung auf diesem Gebiet verändert sich langsam das grundsätzliche Verständnis der septischen Pathophysiologie. Die Sepsis wird dabei gemäß der aktuellen Konvention als „lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer inadäquaten Wirtsantwort auf eine Infektion“ definiert. Die frühe Erkennung der Sepsis bestimmt häufig deren Ausgang. Allerdings gibt es bislang keinen pathognomonischen Test, prognostischen Marker oder kausalen Angriffspunkt in der Therapie. Bei septischen Patienten konnte beobachtet werden, dass die Plasmakonzentration von Methylglyoxal im Vergleich zu gesunden Probanden und operativen Kontrollpatienten signifikant erhöht ist und dies einen geeigneten Marker zur Früherkennung der Sepsis darstellt.

Die hier vorliegende Arbeit beschäftigte sich nun mit den Fragen, ob die bei septischen Patienten beobachtete Methylglyoxal-Plasmakinetik auch im septischen Mausmodell reproduzierbar ist und welchen Ursprung die Methylglyoxal-Akkumulation hat. Des Weiteren wurden die Fragen adressiert, ob die Methylglyoxal-Detoxifikation einen Einfluss auf das Überleben in der Sepsis hat und welchen Einfluss die Sepsis auf das Glyoxalasesystem nimmt. Abschließend wurde untersucht, ob die Detoxifikation von Methylglyoxal durch das Glyoxalasesystem abhängig vom Rezeptor für Advanced Glycation Endproducts ist.

In der hier vorliegenden tierexperimentellen Arbeit konnte Methylglyoxal unter Verwendung verschiedener muriner Inflammationsmodelle als attraktives Zielmolekül für die Diagnostik und Therapie bei Sepsis identifiziert werden.

Es wurde deutlich, dass die plasmatischen Methylglyoxal-Konzentrationen sowohl bei der tierexperimentellen abdominalen Sepsis als auch bei Tieren mit einer sterilen

Inflammationsreaktion signifikant erhöht sind. Im Gegensatz hierzu finden sich erhöhte intraperitoneale Methylglyoxal-Konzentrationen jedoch nur bei der tierexperimentellen abdominellen Sepsis. Die Bakterienlast in der Peritoneallavage wies allerdings keine Korrelation zu der Höhe der intraperitonealen Methylglyoxal-Konzentration auf, so dass ein rein bakterieller Ursprung der Methylglyoxal-Entstehung wenig plausibel erscheint. Vielmehr wird die These einer kombinierten oder überwiegend endogenen Methylglyoxal-Quelle gestärkt.

Durch 7-Tage-Überlebensversuche konnte ein direkter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Methylglyoxal-bedingten Carbonylstress und einem schlechteren Überleben bei tierexperimenteller Sepsis aufgezeigt werden. Die Modulation des Entgiftungssystems über eine Glyoxalase-I-Inhibition konnte keine weiteren Veränderungen im Überleben bei Wildtyp-Mäusen bewirken, während eine zusätzliche Methylglyoxal-Applikation die Überlebensrate noch weiter reduzierte. Die Sepsis scheint somit eine nahezu komplette Hemmung des Glyoxalasesystems herbeizuführen.

Bei den Versuchen zum genetischen Knockout des Rezeptors für Advanced Glycation Endproducts wurde deutlich, dass diese genetische Veränderung einen gewissen Schutz für die Versuchstiere gegenüber der Methylglyoxal-Anhäufung bietet. Dieser protektive Effekt konnte jedoch durch eine Glyoxalase-I-Inhibition komplett aufgehoben werden, sodass initial von einer vom Rezeptor für Advanced Glycation Endproducts-abhängigen Regulierung des Glyoxalasesystems ausgegangen wurde. Neuere Erkenntnisse legen nun allerdings nahe, dass dieser Vorteil auf eine genetisch bedingte Überexpression der Glyoxalase-I bei den Knockout-Mäusen im Vergleich zu den Wildtyp-Mäusen zurückzuführen sein könnte. In der hier vorliegenden Arbeit konnte dieser positive Effekt auf die Methylglyoxal-Kinetik und die Glyoxalase-I-Expression allerdings auch durch die medikamentöse Blockade des Rezeptors für Advanced Glycation Endproducts bei Wildtyp-Mäusen erreicht werden. Eine Interaktion zwischen dem Glyoxalasesystem und dem Rezeptor für Advanced Glycation Endproducts kann daher nicht gänzlich ausgeschlossen werden und bedarf weiterführender Untersuchungen.

Mittels Westernblot und immunhistochemischer Färbung konnte gezeigt werden, dass die Glyoxalase-I-Proteinkonzentrationen in den Nieren von Mäusen mit abdomineller Sepsis signifikant abnimmt. Bei den Mäusen mit genetischem Knockout des Rezeptors für Advanced Glycation Endproducts bzw. bei Mäusen, die mit einem Rezeptorblocker behandelt wurden, war der Verlust des Glyoxalase-I-Proteins nicht beziehungsweise nur gering nachweisbar. Dies

korrelierte mit einer signifikanten Reduktion der Glyoxalase-I-Expression in peripheren Blutzellen bei Wildtyp-Mäusen mit abdomineller Sepsis. Dies unterstreicht die Bedeutung des Glyoxalasesystems in der Sepsis.