

1 Einleitung

1.1 Altern

Gegenwärtig existieren- neben weiteren- zwei hauptsächlich anerkannte Theorien, die den Vorgang des Alterns zu erklären versuchen, namentlich die Genregulationstheorie und die Theorie der freien Radikale.

Die Genregulationstheorie (Replikative Seneszenz) basiert darauf, daß die Proliferationskapazität von Zellen genetisch festgelegt und die Fortpflanzungsfähigkeit von Zellen durch die Aktivierung bzw. die Repression von bestimmten Genen gesteuert werden soll [30]. Menschliche Fibroblasten teilen sich in vitro nur begrenzt, so daß nach etwa 50 Populationsverdopplungen die Teilungsphase irreversibel eingestellt wird [45]. Somit liegt der Schluß nahe, daß die Zellen die Anzahl der Mitosen registrieren und ab einem bestimmten Punkt die Fähigkeit zur Zellteilung, der genetisch determiniert sein soll, verlieren.

Die Theorie der freien Radikale [44] geht davon aus, daß die Zellen endogene freie Sauerstoffradikale wie Superoxid oder Hydroxyl-Radikale bilden, die ungerichtet sind und durch ihre Akkumulation die Zelle schädigen [43]. Diese freien Radikale, die sich unter dem Begriff reactive oxygen species (ROS) subsummieren lassen, können entweder direkt oder über die Aktivierung spezifischer Signalkaskaden die Zelle schädigen. Die Konfrontierung der Zelle mit ROS wird oxidativer Streß genannt, für dessen Bekämpfung der Zelle verschiedene antioxidative Systeme zur Verfügung stehen [38, 81], beispielsweise die Superoxiddismutase, Katalase oder auch Glutathionperoxidase. In welchem Maße eine Zelle einem oxidativen Streß tatsächlich ausgesetzt ist, ist von der Balance zwischen der ROS-Produktion und der antioxidativen Kapazität der Zelle abhängig.

Durch den oxidativen Streß kommt es als Konsequenz in der Zelle zu Modifikationen mit nachfolgendem Funktionsverlust von Proteinen, Lipiden und DNA. Diese Effekte akkumulieren während des Alterns und führen letztendlich in ihrer Gesamtheit zu Organdysfunktionen [9], wie sie im Rahmen des Alterns bei chronischen Krankheiten anzutreffen sind. Als Hinweis hierfür wird auch die erhöhte Inzidenz chronischer Krankheiten in gealterten Individuen gesehen, wobei hier Erkrankungen des Herz-

Kreislauf-Systems an vorderster Stelle stehen [74]. Zudem ist die Mortalitätsrate der Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit knapp 50% die höchste in den Industrienationen [1]. Eng korreliert mit dem oxidativen Streß ist die Bildung von Maillardprodukten (Advanced Glycation Endproducts (AGEs)). Es hat sich gezeigt, daß bei der Bildung von AGEs ROS entstehen können und somit zu einem Ungleichgewicht zwischen ROS und den oxidationsprotektiven Systemen führen kann. Daher wird den AGEs ein enger Bezug zu dem Prozeß des Alterns und besonders zu der Altersakzeleration zugesprochen [10, 15, 26, 35, 67]. Sie können einen negativen Einfluß auf chronische Erkrankungen, die besonders im fortgeschrittenen Alter auftreten, nehmen.

1.2 Advanced Glycation Endproducts (AGEs)

1.2.1 Entstehung von AGEs

1912 inkubierte Maillard Glucose mit Aminosäuren und entdeckte als Erster, daß sich nach gewisser Zeit gelblich- bräunliche Pigmente bildeten [78]. Diese Pigmente resultieren aus einer nicht-enzymatischen Glykierungsreaktion der Glucose mit den Aminosäuren. Diese Bräunungsreaktion wurde nach ihrem Entdecker als Maillard-Reaktion benannt. Ausgangsstoffe für diese Reaktion sind Glucose und eine freie, reaktive Aminogruppe von Proteinen, welche in einer ersten nicht-enzymatischen Reaktion eine Schiff'sche Base bilden. Diese Schiff'sche Base ist das Korrelat der gelblich-braunen Pigmente, die Maillard entdeckt hatte. Dieser Schritt vollzieht sich innerhalb von Minuten bis Stunden und ist hochreversibel, da die Schiff'sche Base eine sehr instabile Verbindung ist [124]. Die Menge der Schiff'schen Base ist direkt von der Glucosekonzentration abhängig, da das Produkt innerhalb von Minuten zerfällt, wenn der Reaktion Glucose entzogen oder die Konzentration verringert wird [55]. Im weiteren lagert sich die instabile Schiff'sche Base zu dem weitaus stabileren Amadori-Produkt um. Dieser Prozeß ist wesentlich langsamer (Tage), aber da er weniger reversibel ist, akkumulieren die Amadori-Produkte innerhalb von Wochen an Proteinen. Ein sehr bekanntes Amadori-Produkt ist das Hämoglobin A_{1C}, welches ein Addukt aus Glucose und der N-terminalen Valin-Aminogruppe der β -Kette des Hämoglobins darstellt. Praktische Anwendung findet die Messung des Hämoglobin A_{1C} bei der Therapiekontrolle von Diabetikern, da es eine Aussage über den Glucosespiegel im Blut über die letzten Wochen zulässt [66]. Die primären Amadori-Produkte lagern sich um

und reagieren weiter zu den Endprodukten der Maillard-Reaktion, den Advanced Glycation Endproducts (AGE). Durch Umlagerung und Polymerisation können die AGEs Quervernetzungen mit anderen Proteinen ausbilden. Aufgrund des Entstehungsweges gibt es sehr viele verschiedene und komplexe Formen von AGEs, wobei N^ε-(carboxymethyl)Lysin (CML) , Furosin und Pentosidin[42, 135] am intensivsten untersucht wurden.

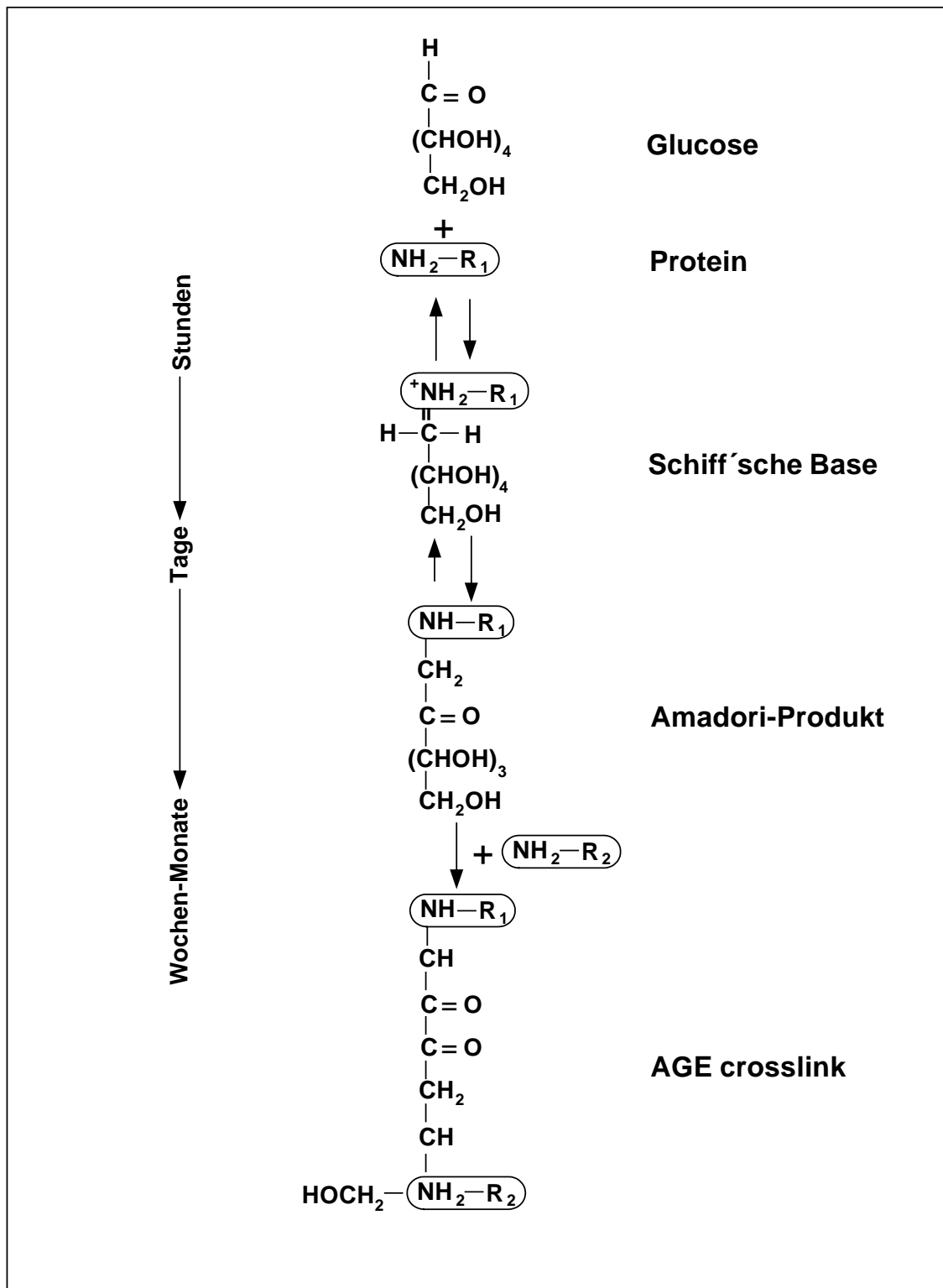


Abbildung 1

Entstehungsweg der AGEs. Glucose bildet mit Proteinen in einer nichtenzymatischen Reaktion eine Schiff'sche Base. Durch Umlagerung entsteht ein wesentlich stabileres Amadori-Produkt, welches sich mit anderen Amadori-Produkten zu AGEs zusammenschließt. Die AGEs bilden nun nicht mehr spaltbare AGE Quervernetzungen aus. Modifiziert nach Nawroth, P.P. et al. [87]

1.2.2 Pharmakokinetische und pathologische Eigenschaften der AGEs

Die Majorität der im menschlichen Körper vorkommenden AGEs wird endogen gebildet. Allerdings weiß man, daß AGEs auch exogen gebildet werden können, wie etwa durch Zigarettenrauch und hitzebehandelte Nahrung, und somit dem Organismus zugeführt werden [25, 89, 90]. Obwohl die orale Bioverfügbarkeit der AGEs nur ungefähr 10% beträgt und die gastrointestinale Resorption gering ist, spielt dieser Weg der AGE-Aufnahme keine untergeordnete Rolle. Da sich die AGEs als Modifikation dem enzymatischen Metabolismus entziehen, ist nur die Niere in der Lage, die AGEs durch Filtration und Ausscheidung dem Körper zu entziehen. In der Konsequenz bedeutet dies, daß die Menge an zirkulierenden AGEs bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht ist [74]. Es zeigte sich jedoch, daß die Filtrationsrate der AGEs geringer ist als die des Kreatinins, was ein Hinweis darauf ist, daß nicht alle AGEs filtriert werden [79, 132].

Aufgrund des Entstehungsweges der AGEs ist zu vermuten, daß bei Patienten mit Diabetes mellitus AGEs in einem höheren Maße als bei Nicht-Diabetikern gebildet werden, da Diabetiker eine im Mittel höhere Glucosekonzentration im Plasma haben als die Normalbevölkerung. Tatsächlich konnte dies durch Studien, die gezeigt haben, daß die Serumkonzentration von AGEs bei Diabetikern signifikant höher ist als in gesunden Individuen, bestätigt werden [109].

Die bekannten diabetischen Spätfolgen wie Makroangiopathie, Mikroangiopathie, Nephropathie, Retinopathie oder Neuropathie sind Erkrankungen, die normalerweise erst im hohen Alter auftreten [97]. Bei Patienten, die an Diabetes mellitus leiden, treten diese Erkrankungen allerdings schon sehr viel früher im Sinne eines beschleunigten Alterungsprozesses auf.

Durch die Makroangiopathie sind Diabetiker in höherem Maße als die Normalbevölkerung gefährdet, einen Herzinfarkt oder apoplektischen Insult als Folge einer Gefäßokklusion zu erleiden [75, 102, 104]. AGEs scheinen dabei eine wichtige Rolle in der Entstehung und Beschleunigung von arteriosklerotischen Gefäßläsionen zu spielen. Es wurde gezeigt, daß AGEs in atheromatösen Plaques akkumulieren [69, 110]. Immunhistologische Untersuchungen des Nierengewebes von normalen und diabetischen Ratten haben gezeigt, daß sich AGEs in der glomerulären Basalmembran, im Mesangium, in den Podozyten und in den Tubuluszellen ablagern [131]. Nichtdiabetischen Tiere wurde über längere Zeit AGE modifiziertes Spezies-spezifisches

Albumin infundiert. Diese Behandlung resultierte in glomerulärer Hypertrophie, Basalmembranverdickung, Mesangiumexpansion und Albuminurie, was in der Gesamtheit mit einer glomerulären Pathologie der diabetischen Nephropathie in Einklang zu bringen ist [129, 130].

Ein negativer Einfluß der AGEs auf die Entstehung einer Retinopathie läßt sich vermuten, da gezeigt wurde, daß AGEs entlang der kleinen Blutgefäßen menschlicher Retinas von Diabetikern akkumulieren [85]. Dies war bei keiner der nicht-diabetischen Kontrollen nachweisbar. Auch bei der Kataraktentstehung scheinen die AGEs involviert zu sein, wovon die Diabetiker nicht nur häufiger, sondern auch viel früher betroffen sind. Ein Hinweis darauf ergibt sich, da die Akkumulation von AGEs besonders langlebige Proteine betrifft, wie Kollagen [112, 113], Knorpel [34, 127] und die Linsenmatrix [11, 76]. Als ein Hauptpathomechanismus der Linsenveränderung wird eine, durch die Einlagerung der AGEs, ausgelöste Oxidation der Linsenmatrix bzw. eine Quervernetzung der Linsenproteine angenommen [147].

Darüberhinaus sind AGE-Ablagerungen in Haut, Lunge, Intestinum, Zwischenwirbelscheiben [110] und in den pathologischen Läsionen des M. Alzheimer [108, 115, 128] und des M. Parkinson [23] immunolokalisiert worden.

Es scheinen mehrere Wege zu existieren, durch welche die AGEs schädigenden Einfluß auf Gewebe nehmen können. Zum einen sind die AGEs in der Lage, komplexe Quervernetzungen auszubilden [18, 19]. Diese können vom Körper nicht mehr gespalten werden, da keine entsprechenden Enzyme vorhanden sind. Proteine, die diesem Prozeß unterliegen, sind in der Mehrheit stabil und langlebig, obwohl auch kurzlebige Proteine davon affektiert werden können [87, 114]. Die durch die AGEs induzierte pathologische Quervernetzung führt beim Beispiel Kollagen zu einer erhöhten Starrheit der Proteinmatrix, was eine verringerte Elastizität des Gewebes zur Folge hat [114]. Dies macht die betroffenen Kollagenanteile weniger angreifbar für Metalloproteinasen, die für den Abbau der Kollagene verantwortlich sind [84, 106]. Eine Veränderung beim Remodelling kann z.B. bei einer gleichzeitigen Funktionsstörung der Kollagensynthese [60] in einer Fibrose oder Sklerose resultieren. Ein weiterer Weg erschließt sich daraus, daß nicht nur oxidativer Streß die Bildung von AGEs begünstigt, sondern vielmehr AGEs in der Lage sind oxidativen Streß zu induzieren [87]. Der oxidative Streß seinerseits modifiziert Proteine, Lipide und DNA und führt so zu Dysfunktionen der Organsysteme. Eine letzte Möglichkeit, Zellen direkt zu beeinflussen, besteht in der Interaktion mit AGE-Rezeptoren, wobei die Wirkung über entsprechende Signalkaskaden

gesteuert wird [121]. Aus diesen Möglichkeiten der AGE Wirkung ergeben sich die Behandlungsansätze, die auf verschiedene Wege versuchen, die pathologischen Eigenschaften der AGEs auf das Gewebe zu vermindern und zu blockieren.

1.2.3 Therapeutische Ansätze

Aus den dargestellten pathophysiologischen Mechanismen ergeben sich verschiedene Therapieansätze, deren Ziel es ist, die AGE-Mechanismen zu unterbinden. Es ist möglich die AGE-Bildung durch Substanzen wie Aminoguanidin oder Pyridoxamin zu inhibieren [36, 82]. Aminoguanidin reagiert mit terminalen Aminogruppen von Intermediärprodukten der Maillard-Reaktion und verhindert dadurch die weitere Umlagerung zu AGEs und deren Quervernetzung. Untersuchungen an der Ratte haben gezeigt, daß durch die Inhibition der AGE-Bildung durch Aminoguanidin die altersabhängige Herzhypertrophie und die erhöhte Arterienrigidität signifikant gesenkt werden konnte [29, 74]. Ein weiterer Ansatz besteht darin, die schon quervernetzten AGE-Formationen mit sogenannten „cross-link breakern“ wieder aufzubrechen: Da AGEs während des Alterns akkumulieren, reicht es bei bereits gealterten Individuen nicht aus, nur die weitere Entstehung von AGEs zu inhibieren. Durch die Möglichkeit der Zerstörung bestehender AGE-Addukte durch „cross-link breaker“ ist eine weitere Therapiemöglichkeit gefunden worden. Der Prototyp dieser Substanzklasse ist N-Phenacylthiazolbromid (PTB). Diese Substanz ist in der Lage, die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Brücken zwischen Carbonylen von AGE-Quervernetzungen *in vitro* und *in vivo* aufzubrechen [125]. Als Folgeprodukt wurde mit 4,5-Dimethyl-3-Phenacylthiazolchlorid (ALT-711) ein stabileres und aktiveres Derivat entwickelt. Alte Hunde, die für vier Wochen mit ALT-711 behandelt wurden, zeigten eine signifikant verbesserte Herzfunktion und eine verminderte myokardiale Steifigkeit in bezug zu der Kontrollgruppe [4].

Die Interaktion von AGEs mit ihren Rezeptoren ist ein weiterer Mechanismus, mit dem man versuchen kann, AGE bedingte Veränderungen zu inhibieren. Es hat sich gezeigt, daß es möglich ist durch den löslichen extramembranösen Anteil des Rezeptors für AGEs (RAGE) AGEs zu binden. „Soluble RAGE“ (sRAGE) dient somit als kompetitiver Inhibitor bei der Bindung von AGEs an deren Rezeptoren. Untersuchungen haben gezeigt, daß die Behandlung mit sRAGE die Wundheilung bei diabetischen Mäusen verbessert [40] und darüber hinaus nicht nur die beschleunigte Atherosklerose verhindert,

sondern auch eine bestehende Atherosklerose in diabetischen apolipoprotein E-null Knock-out Mäusen stabilisiert [20, 65].

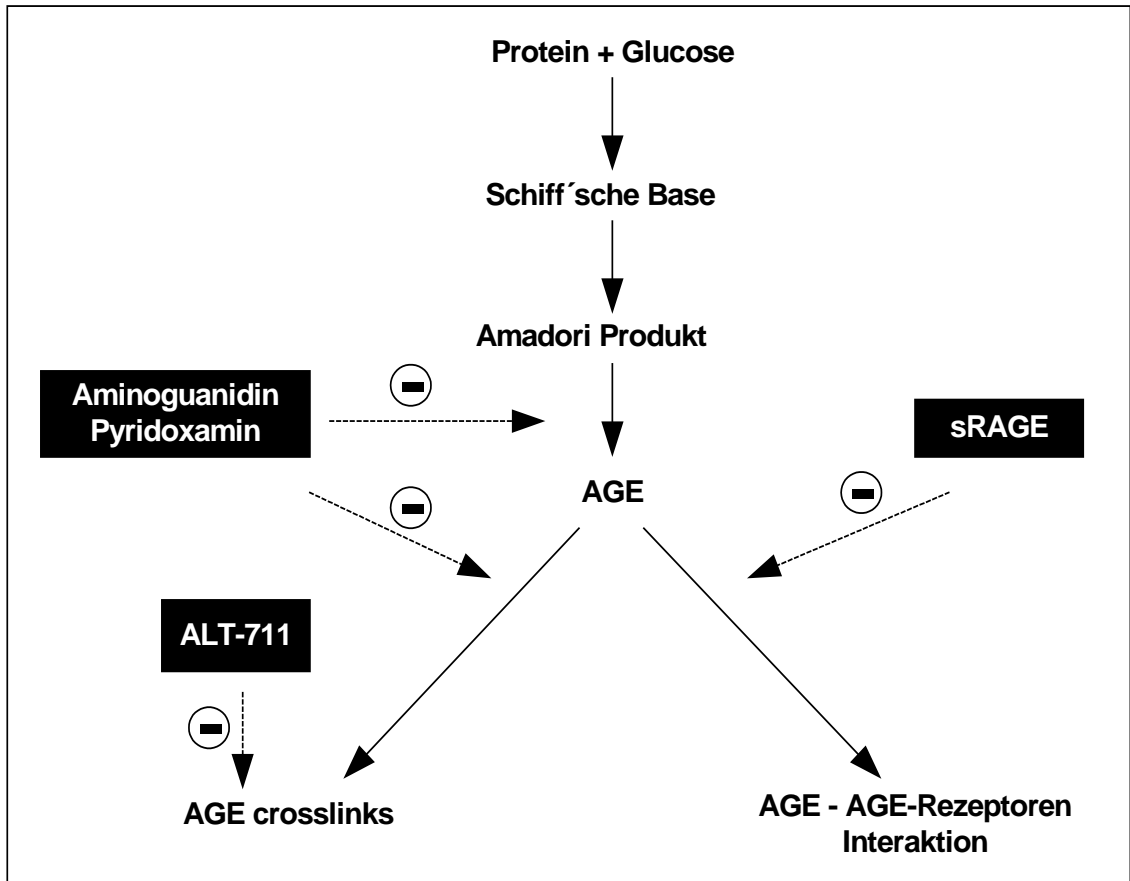


Abbildung 2

Möglichkeiten den pathogenen Einfluß der AGEs auf verschieden Stufen zu bekämpfen. Aminoguanidin und Pyridoxamin hemmen die Entstehung der AGEs und deren Umlagerung zu AGE cross-links. Schon bestehende cross-links können durch ALT-711 wieder aufgebrochen werden, wozu die körpereigenen Enzyme nicht in der Lage sind. sRAGE kann als falscher Ligand, AGEs binden und verhindert so die Interaktion mit AGE-Rezeptoren.

1.3 AGE Rezeptoren

Als die AGEs entdeckt wurden und man erkannt hatte, daß AGEs sich *in vivo* nicht durch Enzymsysteme spalten lassen, spekulierte man, daß Rezeptorsysteme existieren müßten, durch die AGE-Produkte aus dem Gewebe entfernt werden und ihr schädigender Effekt limitiert werden könnte. Es wurden verschiedene Rezeptoren identifiziert, die spezifisch AGE-modifizierte Proteine erkennen und binden. Diese Rezeptoren scheinen eine Schlüsselrolle in der AGE- Biologie bzw. Pathologie zu spielen. Zu den AGE-Rezeptoren zählen AGE-R1 (OST-48), AGE-R2 (80 K-H), AGE-R3 (Galectin-3), Macrophage Scavenger Receptor II (ScR-II) und RAGE (Receptor for AGE).

1.3.1 AGE-R1 (OST-48)

Aus den Membranen von Rattenleberzellen wurden zwei AGE-bindende Proteine, p60 und p90, extrahiert. Es wurde bewiesen, daß p60 mit OST-48 identisch ist. Das 48 kD Protein ist ein Mitglied aus dem Oligosaccharyltransferasekomplex, welcher aus mikrosomalen Membranen isoliert wurde [73]. Dieser Komplex zeigt die Fähigkeit, AGEs endozytotisch aufzunehmen und zu binden. Daher wird er in der neuen Nomenklatur als AGE-R1 bezeichnet. Die Rezeptorexpression korreliert mit der Höhe der AGE-Level, so daß ein hoher AGE-Level zu einer Hochregulation des Rezeptors führt. In einem Mausmodell konnte gezeigt werden, daß sich in Nieren von diabetischen Mäusen, welche durch die Krankheit geschädigt wurden, eine Dysbalance zwischen den AGE-Level des Nierengewebes und der Rezeptorexpression im Mesangium zeigte. Trotz hoher AGE-Level war die AGE-R1-Expression jedoch unverhältnismäßig gering [47, 142].

Bei Patienten mit diabetischen Komplikationen sinkt die AGE-R1-Expression bei steigendem Serum AGE-Level, wohin gegen bei Patienten ohne diabetische Komplikationen eine mit dem Serum AGE-Level steigende AGE-R1 Expression zu verzeichnen ist [46]. Dies läßt die Annahme zu, daß der AGE-R1 eine protektive Funktion für das Gewebe hat, indem er die AGEs aufnimmt und einem noch

unbekannten Abbaumechanismus zuführt. Durch Störung dieser Homöostase könnte das Gewebe eher dem schädigenden Einfluß der AGEs ausgesetzt sein.

1.3.2 AGE-R2 (80 K-H)

Dieser Rezeptor war wie der AGE-R1 schon länger bekannt als das AGE-bindende Protein p90, welches mit 80 K-H identisch ist [73]. In der neuen Nomenklatur wird dieses 80 kD Phosphoprotein AGE-R2 genannt.

Dieser Rezeptor ist ein tyrosinphosphoryliertes Substrat der Proteinkinase C (PKC), welcher durch AGEs induzierbar ist. Über diesen Weg ist der Rezeptor an der Signaltransduktion von Fibroblasten und epidermalen Karzinomzellen via Proteinkinase C involviert [49, 105]. Die physiologische Funktion des Rezeptors ist bisher weitgehend unbekannt. Dem Rezeptor wird jedoch eine Rolle im Fibroblast Growth Factor (FGF) Signalweg zugesprochen [62].

1.3.3 AGE-R3 (Galectin-3)

Der AGE-Rezeptor 3 wurde zuerst als ein Mitglied der Lectinfamilie identifiziert [7], als Galectin-3 terminiert und nun aufgrund seiner Affinität zu AGEs als AGE-R3 bezeichnet. Dieses 30 –35 kD Protein ist involviert in Zellwachstum, Adhäsion, Zelldifferenzierung, Apoptose und maligne Transformation [70, 80, 146].

Die Expression von AGE-R3 ist abhängig von der Replikationskapazität der Zelle, was eine verringerte Expression im Alter in Verbindung mit einem Verlust der Rezeptorregulation bedeutet [98]. Die Partizipation des Rezeptors in der Regulation der Zellproliferation und der Apoptose wird durch seine prä-mRNA splicing Aktivität und seine Assoziation zu bcl-2, einem apoptosemodulierenden Protein, erklärt. In proliferierenden Zellen wird der Rezeptor hochreguliert, was eine Beteiligung im Vorgang des Zellwachstums impliziert. Die Verknüpfung zu bcl-2 läßt vermuten, daß der Rezeptor eine potentielle Wirkung auf die Apoptose Funktion besitzt, da bcl-2 ein gut charakterisierter Suppressor der Apoptose ist [143].

In bezug auf die Beteiligung an der malignen Transformation stellte sich heraus, daß keine einheitliche tumorabhängige Hoch- oder Herabregulation des Rezeptors besteht. Dies ist vielmehr von dem Ursprungsgewebe der Malignome abhängig. So zeigt sich eine

Hochregulation des Rezeptors in Tumoren des Zentralnervensystems [16], in Malignomen der Epidermis, Mamma und Prostata jedoch eine reduzierte Expression. Die Expression von AGE-R3 wird in proliferierenden glatten Muskelzellen induziert. Auch in den Muskelzellen von Arterien, bei in experimentellen Tiermodellen iatrogen ausgelöster Atherosklerose, als auch in menschlichen Patienten mit fortgeschrittenen atherosklerösen Läsionen wird die Expression des Rezeptors hochreguliert [3, 86]. In hyperglykämisch geschädigtem Gewebe zeigt sich eine gesteigerte Expression des Rezeptors, was auf die beschleunigte AGE Akkumulation zurückgeführt wird. Mesangiumzellen reagieren mit einer gesteigerten AGE-R3-Expression, wenn sie AGE-modifizierten Proteinen ausgesetzt sind [101]. Diese Hochregulation des Rezeptors in Geweben, die mit erhöhten AGE-Gehalten konfrontiert werden, impliziert durch die postulierte Clearancefunktion einen protektiven Effekt des Rezeptors [98].

1.3.4 Macrophage Scavenger Receptor II (ScR-II)

Der Macrophage Scavenger Receptor II ist Mitglied der großen Familie der Scavenger-Rezeptoren, die aus mindestens sechs Klassen besteht, wobei der ScR-II zur Klasse A zählt. Alle Klassen haben gemein, dass sie die Aufnahme von modifizierten Low-Density-Lipoproteinen (LDL) beeinflussen [68].

Der ScR-II ist kein sehr spezifischer Rezeptor von AGEs, da er eine breite Auswahl von Liganden besitzt, wobei AGEs und oxidierte LDLs (oxLDL) die Hauptliganden sind [33]. Der Rezeptor scheint eine gewichtige Rolle bei der Entstehung von atherosklerotischen Läsionen zu spielen [58]. AGEs induzieren die Expression von ScR-II auf Makrophagen, die in die Gefäßwände einwandern. Der ScR-II vermittelt die Adhäsion der Makrophagen in den atherosklerotischen Plaques, die Ausschüttung von Zytokinen wie z.B. TNF- α , IL-6, sowie die Formierung von Schaumzellen der Plaques [33]. Der ScR-II vermittelt jedoch nicht nur proatherogentische Faktoren, sondern auch antiatherogentische, wobei die Imbalance zu Gunsten der proatherogentischen Einflüsse ausfällt.

Welchen Stellenwert die Rezeptorinduktion durch AGEs besitzt ist jedoch umstritten, da dieser Rezeptor eher als Clearance- Rezeptor denn als Signalrezeptor diskutiert wird.

1.3.5 Receptor for AGEs (RAGE)

Der Receptor for AGE (RAGE) ist ein 30-45 kD Protein, welches ein Mitglied der Immunoglobulin Superfamilie ist und auf Zelloberflächen exprimiert wird [88]. RAGE ist ein Multiligandprotein, welches nicht nur spezifisch AGEs bindet, sondern auch S100/Calgranuline und β -Faltblatt-Fibrillen, welche aus verschiedenen Amyloiden bestehen und Amphoterin, welches für Neuronendifferenzierung wichtig ist [21, 54, 111]. Eine erhöhte Expression von RAGE wurde in Endothelzellen und glatten Muskelzellen im Rahmen von Nierenerkrankungen [2, 14], in Neuronen und Astrozyten in Gehirnen von Patienten, die an M. Alzheimer litten [108] und in Herzgewebe von diabetischen Ratten demonstriert [118]. AGEs sind in der Lage die RAGE-Expression im Sinne einer positiven Rückkopplung zu stimulieren. So korrelieren erhöhte AGE-Level in Nierengewebe mit einer gesteigerten RAGE-Expression in Mesangiumzellen [47]. Desweiteren wurde demonstriert, daß AGEs die RAGE-Expression in den Podozyten von diabetischen Patienten induzieren [120]. Die Ligand-Rezeptor Interaktion stimuliert nicht nur die Expression des Rezeptors, sondern letztendlich auch die rezeptorvermittelten Effekte in der Zelle [111]. Im Gegensatz zu AGE-R1 und AGE-R3 mit Clearance-Funktion ist RAGE ein Promotor von intrazellulären Signalkaskaden, wenn er durch seine Liganden aktiviert wird [131]. RAGE induziert oxidativen Streß in der Zelle, indem „reaktive oxygen species“ (ROS) entstehen [134]. Durch den intrazellulären oxidativen Streß wird die Bildung des Transkriptionsfaktors NF- κ B angeregt [141]. Dieser Transkriptionsfaktor disloziert in den Zellkern und stimuliert die NF- κ B-abhängige Genexpression [6]. Dadurch werden multiple vaskuläre Homöostasefunktionen gestört. Gene, die durch NF- κ B aktiviert werden sind zum Beispiel Zytokine, Rezeptoren für Gerinnungsfaktoren, Leukozytenadhäsionsmoleküle und Endothelin-1 [87]. AGEs induzieren Mitose-aktivierende Proteine wie z.B. p38MAPK, die ihrerseits die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen veranlassen [144].

Es wird angenommen, daß RAGE durch seine intrazelluläre Signaltransduktion einen erheblichen Beitrag zu der akzelerierten Atherosklerose bei Diabetes beiträgt, da es durch eine Kompetition um AGEs durch sRAGE zu einer vollständigen Suppression der Atherosklerose führt [94]. Die Kompetition von RAGE hat weiter gezeigt, daß die durch S100/Calgranuline vermittelte Bildung von proinflammatorischen Mediatoren, die auch von NF- κ B abhängig ist, wirksam inhibiert werden kann [50].

1.4 Zielsetzung

Da viele Untersuchungen der AGEs und deren Rezeptoren besonders im Zusammenhang mit Diabetes nur an der Niere etabliert wurden, war es Ziel dieser Arbeit, die altersabhängige Verteilung der fünf AGE-Rezeptoren am menschlichen Herzen zu untersuchen. Es sollte weiterhin geklärt werden, ob die AGE-Rezeptorexpression einen Zusammenhang zwischen klinischen Parametern des herzchirurgischen Patientenguts erkennen läßt und ob die Rezeptorexpression einen pathophysiologischen oder protektiven Effekt hervorbringt.