

## **5. Zusammenfassung**

Chronisch niereninsuffiziente Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen wie Atherosklerose und ihre Folgen. Damit einher geht eine zudem eine deutlich höhere Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Ein wesentlicher Punkt in der Entwicklung dieser Veränderungen ist ein veränderter und gestörter endothelialer NO - Stoffwechsel im Gefäß. NO spielt eine herausragende Rolle in der Regulation der Gefäßweite und der Gefäßhomöostase. Störungen des vaskulären NO - Haushaltes gehen mit einer reduzierten Reaktionsfähigkeit des Gefäßes sowie einer proinflammatorischen und prothrombotischen Situation einher. Dieser Zustand wird als endotheliale Dysfunktion bezeichnet. In dieser Situation kommt es zu einer Aktivierung der induzierbaren Nitroxidsynthase (iNOS) als Kompensationsmechanismus. Dieses Enzym wird jedoch nicht in Endothelzellen, sondern nur in den darunterliegenden glatten Gefäßmuskelzellen exprimiert. Die NO - Produktion durch die glatten Gefäßmuskelzellen ist unter den Bedingungen der endothelialen Dysfunktion somit offenbar ein wichtiger Mechanismus, um die strukturelle und funktionelle Integrität des Gefäßes zu erhalten. Eine solche Störung des NO - Haushaltes wird als wesentlich für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko chronisch niereninsuffizienter Patienten angesehen.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß von Phenyllessigsäure (PAA) auf die iNOS - Expression in Monozyten untersucht. Dabei konnte PAA als neues Urämietoxin charakterisiert werden.

Phenyllessigsäure entstammt dem Phenylalaninstoffwechsel und ist im Körper gesunder Personen nicht nachweisbar. Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten hingegen kommt es, wie durch Voruntersuchungen der Arbeitsgruppe nachgewiesen, durch die unzureichende renale Elimination zu einer Akkumulation von PAA. Durch Expressionsanalysen mittels TaqMan - RT - PCR ist es gelungen, einen hemmenden, dosisabhängigen Einfluss von PAA auf die iNOS - Expression in Monozyten nachzuweisen. Da iNOS nur in Monozyten und in glatten Gefäßmuskelzellen exprimiert wird und in beiden Zellarten gleiche Stimuli zu einer Aktivierung der iNOS - Expression führen, lassen sich die hier gewonnenen Erkenntnisse auf glatte Gefäßmuskelzellen extrapolieren.

Der hemmende Einfluss von PAA zeigt sich bei Konzentrationen, in denen die Substanz auch im Plasma chronisch niereninsuffizienter Patienten nachweisbar ist und lässt sich in der murinen Makrophagen - Zelllinie RAW 264.7 auch auf Proteinebene nachweisen. Eine Verringerung der iNOS - Expression hat wesentliche pathophysiologische Bedeutung bei der terminalen Niereninsuffizienz.

Die in der vorgelegten Arbeit beschriebenen Effekte von PAA bieten somit eine mögliche Erklärung für die eingeschränkte NO - Bioverfügbarkeit unter den Bedingungen des chronischen Nierenversagens. Damit erfüllt PAA die Bedingungen, die ein Urämiegift charakterisieren: es lässt sich im Körper terminal niereninsuffizienter Patienten in deutlich höheren Konzentrationen als im Körper gesunder Menschen nachweisen und es führt zu einer Störung in dem wichtigen Stoffwechselweg des NO - Metabolismus.