



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Entwicklung neuer Substanzen zur Bestimmung der Nierenfunktion:
Farbmarkierte Fruktosane**

Autor: Daniel Schock
Institut / Klinik: Zentrum für Medizinische Forschung
Doktorvater: Prof. Dr. N. Gretz

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung neuer exogener Funktionsmarker zur Bestimmung der Nierenfunktion auf der Basis fluoreszenzmarkierter Oligofruktosane, sowie die Etablierung einer transkutanen Bestimmungsmethode für FITC-Sinistrin im Rattenmodell.

Dazu wurden kurzkettige Oligofruktosanfraktionen mit einer Kettenlängenverteilung von 6 ± 3 Kohlenhydrateinheiten (5+Oligo) bzw. 14 ± 3 Kohlenhydrateinheiten (10+Oligo) aus einem Nahrungsergänzungsmittel mittels chromatographischer Methoden aufgereinigt. Diese Oligofruktosane wurden mit FITC gekoppelt und aufgereinigt (Ausbeute: 70-80 %). Sowohl die Oligofruktosane als auch die FITC gekoppelten Produkte zeichnen sich neben ihrer definierten Kettenlängenverteilung durch ihre gute Wasserlöslichkeit aus. Nach weiteren Vorversuchen, in denen die Löslichkeit, Stabilität und das Fluoreszenzverhalten in wässrigem Puffer und Plasma untersucht wurden, wurden Clearance-Versuche im Rattenmodell mit den Substanzen durchgeführt. Mit Hilfe gesunder Spargue Dawley Ratten und Krankheitsmodellen (Unilateral nephrektomierte (UNX) Tiere, narkotisierte UNX Tiere) konnte gezeigt werden, dass die neu synthetisierten Substanzen als Nierenfunktionsmarker eingesetzt werden können. Als Kontrolle wurde bei jeder Clearance Bestimmung zusätzlich zur fluorometrischen Bestimmung der neuen Marker in Plasma eine etablierte enzymatische Sinistrin Clearance (Inutest) durchgeführt. Es zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen enzymatisch bestimmten Inutest Halbwertszeiten und den fluorometrisch bestimmten Halbwertszeiten der FITC-markierten Fruktosane. Die Halbwertszeiten der fluoreszenzmarkierten Fruktosane verlangsamten sich mit abnehmender Kettenlänge. Da die prozentuale Änderung der Halbwertszeiten der FITC-markierten Fruktosane bei Tiergruppen mit eingeschränkter Nierenfunktion stark mit den prozentualen Änderungen der Inutest-Clearance korrelieren sind die Substanzen 5+FITC und 10+FITC als Nierenfunktionsmarker geeignet

Zudem konnte gezeigt werden, dass die Verlangsamung der Halbwertszeiten der FITC-markierten Fruktosane auf den FITC-Label und nicht auf die kurzkettigen Oligofruktosane zurückzuführen ist. Diese Experimente zeigen, dass die neu synthetisierten Substanzen 5+FITC und 10+FITC als exogene Nierenfunktionsmarker eingesetzt werden können.

Zusätzlich wurde in dieser Studie gezeigt, dass die Eliminationskinetik des Nierenfunktionsmarkers FITC-Sinistrin transkutan am Rattenohr mit Hilfe eines Kleintierfluoreszenzmessgerätes in Echtzeit bestimmt werden kann. Auch hier konnte ein linearer Zusammenhang zwischen allen drei durchgeführten Bestimmungsmethoden gezeigt werden, wobei sich herausstellte, dass die fluorometrische Methode die enzymatische leicht überschätzt und die transkutane Methode die enzymatische leicht unterschätzt.