

Nicole Alt

Dr. med.

Vergleich der peritonealen Transportfunktion in Abhängigkeit von der Dialyselösung und deren molekularen Grundlagen im tierexperimentellen Modell der Peritonealdialyse

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Claus Peter Schmitt

Mit zunehmender Dauer der Peritonealdialyse kommt es zu strukturellen und funktionellen Veränderungen der Peritonealmembran. Die konventionellen PD-Lösungen sind wegen ihres niedrigen pH-Wertes, der hohen Konzentration von Glukose und Glukoseabbauprodukte bioinkompatibel. Durch Separierung der Glukose während der Hitzesterilisation konnte die Konzentration der Glukoseabbauprodukte und damit die Entstehung der „advanced glycation endproducts“ (AGEs) im Organismus deutlich reduziert werden. Zudem konnte durch Einführung der Doppelkammer-Beutelsysteme der pH-Wert angehoben werden. Als Puffer dient Laktat, Bikarbonat oder ein Gemisch aus beiden. Die neuen biokompatiblen PD-Lösungen sind weniger toxisch und führen vermutlich zu einem besseren Erhalt der Peritonealmembran, zu weniger Infusionsschmerzen und einer verbesserten residuellen Nierenfunktion. Kaum Daten gibt es allerdings hinsichtlich der zu Grunde liegenden molekularen Mechanismen, insbesondere auch nicht bezüglich der Bedeutung der Puffersubstanz, Bikarbonat oder Laktat.

In der nun vorliegenden Arbeit wurden experimentelle Kurzzeitdialysen an Sprague-Dawley Ratten durchgeführt. In einer ersten Serie erfolgten peritoneale Äquilibrationstests (PET) ohne Vorbehandlung, in einer zweiten Serie nach intensiver Vordialyse über 36 Stunden. So konnte erstmals tierexperimentell gezeigt werden, dass durch low GDP, pH-neutrale Bikarbonat gepufferte PD-Lösungen (B-PDL) in vivo eine signifikante Suppression der peritonealen AQP-1 Expression induziert wird, im Vergleich zur entsprechenden laktathaltigen Lösung (L-PDL) und im Vergleich zu einer GDP-reichen, aziden, ebenfalls Laktat gepufferten PD-Lösung (C-PDF), sowie den unbehandelten Kontrolltieren. Diese Befunde korrelieren mit Befunden aus den PET. Die Dialysat-Natriumkonzentration mit B-PDL weist einen signifikant geringeren Abfall im Vergleich zu den beiden anderen Lösungen auf, d.h. es findet weniger Transport von Wasser via Aquaporine statt.

Immunhistochemische Färbungen von AQP-1 des parietalen Peritoneums aus zwei verschiedenen Entnahmestellen (lateral und hepatisch) bestätigen diese Befunde. Auch der Stofftransport (Kreatinin, Harnstoff, Glucose) unterscheidet sich.

Als weiteres Schlüsselgen der Peritonealmembran und Marker der fibrotischen Umbauaktivität wurde TGF- β 1 in diesen Experimenten analysiert. Es zeigte sich nach 36-stündiger Peritonealdialyse eine Suppression von TGF- β 1 Protein mit L-PDL im Vergleich zu B-PDL und C-PDL. Die höchste Konzentration von TGF- β 1 zeigte sich, sowohl auf RNA- als auch auf Proteinebene, in der konventionell behandelten Gruppe. Dass C-PDL im Vergleich zu GDP-armen, pH-neutralen PD-Lösungen die Ausschüttung dieses Fibrosemarkers induzieren, wurde in früheren Arbeiten bereits gezeigt. Die Suppression von TGF- β 1 auf Proteinebene im Mesenterium der Ratten mit L-PDL im Vergleich zu B-PDL ist jedoch neu.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass in Abhängigkeit von der Puffersubstanz, durch GDP-arme PD-Lösungen, relevante funktionelle als auch molekulare Veränderungen des Peritoneums im Rattenmodell der Kurzzeitdialyse auftreten. So verändert sich der AQP-1 abhängige Wassertransport, als auch der Transport von gelösten Substanzen. Auch die peritoneale TGF- β 1 Synthese unterscheidet sich. Weiterführende Untersuchungen in humanen Gewebeproben bzw. klinische Studien sind auf Grund der experimentellen Daten indiziert.