

Gwendolyn Beatrice Eich
Dr. med.

Einfluss der Puffersubstanz biokompatibler Peritonealdialyselösungen auf Angiogenese und peritoneale Transportfunktion

Fach/Einrichtung: Kinderklinik
Doktorvater: Prof. Dr. med. Claus Peter Schmitt

Peritonealdialyse ist nach der Nierentransplantation das wichtigste Nierenersatzverfahren bei Kindern. Um die peritoneale Transportfunktion langfristig zu erhalten, wurden verschiedene biokompatible, GDP-arme PD-Lösungen entwickelt. Diese unterscheiden sich jedoch hinsichtlich der Puffersubstanz. In einer randomisierten prospektiven Studie konnte ein besserer Erhalt der Ultrafiltrationskapazität durch eine Bikarbonat-gepufferte, GDP-arme PD-Lösung (BPDF) im Gegensatz zu der entsprechenden Laktat-gepufferten Lösung (LPDF) gezeigt werden ([Schmitt et al., 2013](#)). Die zu Grunde liegenden Mechanismen sind unklar. Ziel dieser Arbeit war es deshalb die Bedeutung der Puffersubstanz von PD-Lösungen *in vitro* und im Tiermodell hinsichtlich der Regulation von für die PD relevanten molekularen Mechanismen, für den peritonealen Stofftransport und den Einfluss auf die peritoneale Gefäßdichte zu untersuchen.

In einer in primären humanen peritonealen Mesothelzellen (HPMC) durchgeführten Genomweiten RNA-Array Analyse wurden durch laktatgepufferte, GDP-reiche PD-Lösungen signifikant mehr Gene reguliert, insbesondere Zellzyklus-Gene. Die Befunde wurden mittels qPCR und durch Proliferationsstudien bestätigt. In HPMC wurde hier als einziges durch PD-Lösungen signifikant reguliertes und in der Angiogenese bekanntermaßen involviertes Gen HO-1 identifiziert. Die Unterschiede in der Genregulation zwischen BPDF und LPDF waren gering. Eine differentielle Regulation von HO-1 durch BPDF bzw. LPDF fand sich nicht.

In primären humanen Endothelzellen (HUVEC) konnte eine starke Zunahme der Angiopietin-1 (Angpt-1) Synthese auf RNA und Proteinebene durch BPDF und eine starke Suppression durch LPDF sowie eine signifikante Erhöhung der Angpt-1/Angpt-2 Ratio durch BPDF und eine Reduktion durch LPDF, d.h. eine Verschiebung in Richtung Gefäßmaturation bzw. Gefäßproliferation mit den jeweiligen PD-Lösungen nachgewiesen werden. Andere in der Angiogenese relevante-Gene wurden nicht reguliert. In dreidimensionalen Matrigel-Versuchen mit 24 stündiger, automatisierter Quantifizierung des sich bildenden endothelialen Gefäßnetzes gelang der *in vitro* Beweis, dass unter BPDF Einfluss im Vergleich zu LPDF deutlich weniger Angiogenese erfolgt und somit die Darstellung eines molekularen und

funktionellen Korrelates zu dem beobachteten besseren Erhalt der Ultrafiltrationsleistung mit BPDF bei pädiatrischen Patienten.

In den tierexperimentellen Studien konnte eine akute Reduktion des Transports von freiem Wasser via Aquaporin-1 Kanäle mit BPDF gezeigt werden; nach Dialyse mit BPDF über 36 h war sowohl der Transport von Kreatinin, Harnstoff und Glukose höher als mit LPDF. Eine Veränderung der Kapillardichte bzw. der Ultrafiltrationskapazität fand sich nach 36 h nicht.

In der vorliegenden Promotionsarbeit konnte somit die Regulation des Genoms von HPMC durch die verschiedenen derzeit bei Patienten angewandten PD-Lösungen gezeigt werden. Sie ist für die Angiogenese zumindest *in vitro* von untergeordneter Bedeutung. In HUVEC kommt es in Abhängigkeit vom Puffer der PD-Lösung jedoch zu einer starken Regulation von Angpt-1 und der Angpt-1/Angpt-2 Ratio sowie einer entsprechend geringeren *in vitro* Angiogenese mit BPDF. In tierexperimentellen PD Studien fanden sich signifikante Unterschiede in der peritonealen Transportfunktion in Abhängigkeit von der Puffersubstanz der PD-Lösung. Diesen liegen jedoch andere Mechanismen als die Regulation der Angpt-1 / Angpt-2 Ratio und der Gefäßneubildung im Peritoneum zu Grunde. Aufbauend auf diesen Befunden sollten tierexperimentelle Langzeitversuche und entsprechende Gene Knock-Out Experimente sowie weiterführenden klinische Studien zu der Bedeutung der Puffersubstanz GDP-arter Lösungen erfolgen.