

*Dorothee Beth
Dr. med.*

KINETIK VON GLUCOSE DEGRADATION PRODUCTS (GDP) UND ADVANCED GLYCATION ENDPRODUCTS UNTER ANWENDUNG GDP-REICHER SOWIE GDP-ARMER DIALYSELÖSUNGEN BEI PÄDIATRISCHEN PERITONEALDIALYSEPATIENTEN

*geboren am 24. Dezember 1977 in Bonn Bad Godesberg
Staatsexamen am 15. Juni 2004 an der Universität Heidelberg*

*Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. C.-P. Schmitt*

Mit der vorliegenden randomisiert und multizentrisch durchgeführten Studie stehen erstmals Daten zur Kinetik von GDP und AGE im Dialysat peritonealdialysierter Kinder bei Anwendung GDP-reicher und GDP-armer Dialyselösungen zur Verfügung. In beiden Dialysattypen kommt es zu einer raschen Abnahme von GDP. Nach 4 Stunden Verweilzeit sind nur noch $37 \pm 14\%$ der Ausgangskonzentration an 3-Deoxyglucosone im GDP-reichen Dialysat sowie $27 \pm 9\%$ im GDP-armen Dialysat nachzuweisen. Somit werden bei der Anwendung der GDP-reichen Dialyselösung pro $1000\text{ml}/\text{m}^2$ KO Dialysat und 4stündiger Verweilzeit dem kindlichen Organismus mit $14,2 \pm 6,2\text{mg}$ signifikant höhere Mengen an 3-DG zugeführt gegenüber $3,0 \pm 0,68\text{mg}$ mit GDP-armer Doppelkammerlösung ($p < 0,001$). Denkbar sind die Bindung an peritoneales Gewebe oder die systemische Aufnahme in den Körperkreislauf. In-vitro Inkubationsuntersuchungen mit Albumin belegen desweiteren, dass mit dem Verlust von 3-DG die Fähigkeit AGE zu bilden abnimmt. Frisches Standarddialysat, das mit Albumin inkubiert wird, führt zu einer $35 \pm 10\%$ igen Zunahme der AGE gegenüber einer $21 \pm 8\%$ igen Zunahme nach 240 Minuten Verweilzeit ($p < 0,01$). GDP-armes Dialysat hingegen führt unabhängig von der peritonealen Verweilzeit zu einer konstant niedrigeren AGE-Bildung zwischen $9,9$ und $12,1\%$ ($p < 0,01$ versus GDP-r-L). Bei GDP-armen Lösungen kommt es in demselben Maße wie 3-DG resorbiert wird zum Übertritt anderer GDP in das Dialysat – sei es aus dem Systemkreislauf oder lokal aus dem Peritoneum.

Durch die Untersuchung der Gesamt-Fluoreszenz in Effluaten können wir erstmals detaillierte Daten über die Kinetik von AGE bei pädiatrischen Patienten liefern. Dabei zeigt sich ein signifikanter Anstieg in beiden Dialysattypen bereits nach 10minütiger VWZ. Die AGE-Clearance ist bei Anwendung der GDP-armen Lösung mit $0,74 \pm 0,30 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ signifikant höher als mit $0,44 \pm 0,15 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ unter GDP-reicher Lösung ($p < 0,03$). Die Untersuchung der Effluat nach AGE-Größenauftrennung zeigt die höchste Elimination von AGE $< 2\text{kD}$. Nach 180 Minuten finden sich in GDP-a-L mit $103,2 \pm 29,0 \text{ A.U.}$ im Vergleich signifikant mehr niedermolekulare AGE als in GDP-r-L mit $66,9 \pm 16,6 \text{ A.U.}$ ($p < 0,02$). Auch AGE einer Größe von 14kDa sind nach 60 minütiger Verweilzeit in GDP-a-L mit $4,5 \pm 1,7 \text{ A.U.}$ gegenüber GDP-r-L mit $1,45 \pm 1,51 \text{ A.U.}$ signifikant erhöht ($p < 0,01$). Kein Unterschied zeigte sich bei AGE einer Größe von 75 und 70kDa .

Die Untersuchung des Plasma der PD-Kinder ergab mit $20991 \pm 4145 \text{ A.U.}$ eine fast fünffach höhere Konzentration an AGE im Vergleich zu gesunden Probanden mit $3911 \pm 1008 \text{ A.U.}$ Die Bestimmung der CML-Konzentrationen erbrachte analoge Ergebnisse.

Die 12wöchige Dialyse mit GDP-armem Dialysat senkt die AGE-Plasmakonzentrationen. Die AGE-Konzentrationen liegen nach 12wöchiger Dialyse mit GDP-reichem Dialysat bei $20991 \pm 4145 \text{ A.U.}$, während sie mit GDP-armer Bikarbonatlösung nur $17518 \pm 4676 \text{ A.U.}$ betragen ($p < 0,05$). Das hinsichtlich seiner biologischen Wirkungen gut charakterisierte CML sinkt unter GDP-armer Dialyse ebenfalls deutlich ab ($1151 \pm 438\text{ng}/\text{ml}$ versus $1505 \pm 617\text{ng}/\text{ml}$;

p<0,05). Patienten, die nach 12wöchiger GDP-arter Dialyse auf Standarddialyse wechselten, zeigten einen Anstieg der Plasma-AGE und CML-Spiegel. Die jeweiligen Veränderungen der AGE- und CML-Spiegel sind miteinander korreliert ($r^2=0,66$). Die GFR, die median bei 0,84 (0-5,3) ml/min/1,73m² lag, korrelierte weder mit den AGE- noch mit den CML-Plasmaspiegeln.

Die Messung des mesothelialen Sekretionsproduktes CA125 im Effluat, das einen Surrogatparameter für die Vitalität bzw. Anzahl der peritonealen Mesothelzellen darstellt, erbrachte nach 12wöchiger Anwendung der GDP-armen Dialyselösung einen Anstieg von 16 ± 8 IU/ml/4h auf 28 ± 13 IU/ml/4h (p=0,01).

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass durch Anwendung pH-neutraler, bikarbonatgepufferter Peritonealdialyselösung eine geringere Belastung des Organismus mit Glukoseabbauprodukten und eine signifikante Senkung der Plasma-AGE-Spiegel erzielt werden kann. Dies ist neben der geringeren Zufuhr an GDP durch eine etwas höhere peritoneale Clearance erklärt. Die Anzahl bzw. die Vitalität der peritonealen Mesothelzellen wird verbessert. Inwieweit eine längerfristige Erhaltung der peritonealen Morphologie und Funktion, insbesondere aber auch inwieweit durch die geringere Zufuhr an GDP und die Senkung der Plasma-AGE-Spiegel eine Verbesserung der derzeit noch schlechten kardiovaskulären Prognose pädiatrischer PD-Patienten erreicht wird, muss durch entsprechende Langzeitstudien überprüft werden.