



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

**Analyse verschiedener Markersubstanzen zur transkutanen
Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate**

Autor: Stefanie Weinfurter
Institut / Klinik: Zentrum für Medizinische Forschung
Doktorvater: Prof. Dr. N. Gretz

Durch die steigende Anzahl an Nierenerkrankungen steigt die Notwendigkeit nach einer einfachen, aber zuverlässigen Methode der Nierenfunktionsbestimmung. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist der wichtigste Parameter zur Bestimmung der Nierenleistung. Herkömmliche Bestimmungsmethoden sind jedoch ungenau oder belastend für den Patienten.

Die transkutane Nierenfunktionsbestimmung mit fluoreszierenden Farbmakern hingegen ermöglicht eine Bestimmung der GFR nach kurzer Bestimmungszeit, ohne die Notwendigkeit des Sammelns von Urin- oder Blutproben. Durch ein auf die Haut aufgebrachtes Messgerät wird die Exkretion eines fluoreszierenden Farbstoffes, der renal ausgeschieden wird, aufgezeichnet und so die Halbwertszeit des Markers bestimmt. Bei einer Verlängerung der Halbwertszeit liegt eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion vor.

Ein Farbmakler darf weder in Leber oder Niere metabolisiert noch im Tubulus resorbiert oder sezerniert werden. Der etablierte Farbmakler für diese Methode ist FITC-Sinistrin. FITC-Sinistrin interferiert jedoch mit den Hautpigmenten Melanin und Phäomelanin, da deren Anregungswellenlängen in ähnlichen Bereichen liegen. Daher ist lediglich eine Bestimmung auf unpigmentierter Haut möglich. Sinistrin birgt den Nachteil, dass es aufgrund des natürlichen Ursprungs eine uneinheitliche Zusammensetzung aufweist. Daher wurde im Rahmen der Dissertation von Jiaguo Huang am Zentrum für Medizinische Forschung Sinistrin durch Cyclodextrine ersetzt. FITC sowie von Jiaguo Huang neu entwickelte Cyanin-Fluoreszenzfarbstoffe, die Anregungswellenlängen im Nahinfrarotbereich aufweisen, wurden an Cyclodextrine gebunden und in der vorliegenden Arbeit auf Eignung als Nierenfunktionsmarker untersucht.

Hierzu wurde die Halbwertszeit des jeweiligen Farbmaklers am Rattenmodell bestimmt sowie durch Blocken der organischen Anionentransporter im proximalen Tubulus mit Probenecid untersucht, ob der Farbmakler sezerniert oder resorbiert wird. Die Exkretionswege des Farbmaklers wurden durch Bestimmung der Substanzrückgewinnung aus dem Urin über 24 Stunden ermittelt. Zusätzlich wurde die Verträglichkeit der Farbmakler in einem ersten Toxizitätstest an einer kleinen Anzahl Ratten untersucht.

Die Ergebnisse zeigen, dass FITC-Cyclodextrine sowie Cyanin-Cyclodextrine in der tierexperimentellen Forschung als Farbmakler genutzt werden können. Die Substanzen FITC-HP β CD und ABZWCy-HP β CD zeigen vollständige renale Exkretion, eine gute Verträglichkeit sowie keine Anzeichen von Resorption oder Sekretion im proximalen Tubulus. Sie können daher als GFR-Marker Verwendung finden. Die Substanzen FITC-HP γ CD und AAZWCy HP β CD werden ebenfalls vollständig renal ausgeschieden und sind gewebeverträglich, zeigen jedoch Resorption im proximalen Tubulus. Dieser Umstand kann dafür genutzt werden, eine weitere Einschränkung der Nierenfunktion am Tiermodell zu diagnostizieren – die Schädigung des proximalen Tubulus. Mit zunehmender Schädigung des proximalen Tubulus, beispielsweise durch Substanzen wie Cisplatin, geht die Fähigkeit der Resorption verloren, was durch diese Farbmakler detektierbar ist.

FITC-Cyclodextrine und Cyanin-Cyclodextrine stellen somit neue Farbmakler für die transkutane Bestimmungsmethode der Nierenfunktion dar.