

Aus der Klinik für Nephrologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Christian Rump

**Vergleich zweier biokompatibler Laktat bzw. Bikarbonat/Laktat
gepufferter Dialyselösungen mit unterschiedlichem Anteil an
Glukoseabbauprodukten bezogen auf die Biokompatibilität und die
peritoneale Transportcharakteristik bei PD-Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Marya Faqiryar

2012

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: PD Dr. Fusshöller

Korreferent: Priv-Doz. Dr. Graf

Widmung

Diese Dissertation möchte ich meinen lieben Eltern widmen.

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung.....	1
1.1	<i>Akute Niereninsuffizienz</i>	1
1.2	<i>Chronische Niereninsuffizienz</i>	1
1.2.1	Hämodialyse.....	3
1.2.2	Peritonealdialyse (PD).....	4
1.2.2.1	Die verschiedenen Therapieverfahren der Peritonealdialyse.....	6
1.2.2.2	Aufbau des Peritoneums.....	8
1.2.2.3	Transportvorgänge des Peritoneums.....	10
1.2.2.4	Vorteile und Nachteile der PD.....	12
1.2.3	Peritoneales Abwehrsystem.....	16
1.2.4	Peritonealdialyselösungen (PDL).....	20
1.3	<i>Zielsetzung</i>	26
2	Patienten und Methoden.....	27
2.1	<i>Studienabläufe</i>	27
2.2	<i>Patienten</i>	27
2.3	<i>Dialyselösungen</i>	29
2.4	<i>Biokompatibilitätsparameter</i>	32
2.4.1	Isolation von Peritonealen Makrophagen.....	32
2.4.1.1	RPMI 1640 Zellkulturmedium.....	32
2.4.1.2	Krebs-Ringer-Phosphat-Puffer (KRPG).....	32
2.4.1.3	Herstellung von Zymosan-Lösung.....	33
2.4.1.4	Isolation humaner peritonealer Makrophagen aus gebrauchtem Dialysat.....	33
2.4.1.5	Zellzahlbestimmung.....	34
2.4.1.6	Trypanblau-Färbung.....	34
2.4.1.7	Zymosan-Phagozytose-Assay.....	34
2.4.1.8	Diff-Quick-Färbung.....	35
2.4.2	Enzyme Linked immunosorbent Assay (Elisa).....	36

2.5	<i>Peritoneale Transportfähigkeit</i>	38
2.5.1	Peritonealer Equilibrationstest (PET).....	38
2.5.1.1	Peritonealer Stofftransport.....	41
2.5.1.2	Berechnungen zum Flüssigkeitstransport.....	42
2.6	<i>Dialyseeffektivitätsparameter</i>	43
2.6.1	Kreatinin-Clearance	43
2.6.2	Harnstoff-Elimination (Kt/V).....	44
2.7	<i>Statistische Auswertung</i>	46
3	Ergebnisse	47
3.1	<i>Biokompatibilität</i>	47
3.1.1	Isolation peritoneale Makrophagen	47
3.1.2	Phagozytoseaktivität der peritonealen makrophagen	48
3.1.3	Interleukin-6 (IL-6) im Dialysat.....	48
3.1.4	Cancer Antigen 125 (CA 125) im Dialysat	48
3.1.5	Transforming Growth Factor beta 1 (TGF- β 1) im Dialysat.....	48
3.1.6	Interleukin-1 β (IL-1 β)	49
3.2	<i>Peritonealer Stoff- und Flüssigkeitstransport (Ergebnisse des PET- Tests)</i>	50
3.2.1	Kreatinin- und Harnstoff-Konzentration im Dialysat.....	50
3.2.3	Glukose-Konzentration im Dialysat und die Dt/D0.....	54
3.2.4	Massentransfer-Flächenkoeffizient (MTAC) für Kreatinin	55
3.2.5	Peritonealer Flüssigkeitstransport.....	55
3.3	<i>Dialyseeffektivitätsparameter</i>	56
3.3.1	Kreatinin-Clearance	56
3.3.2	Harnstoff-Clearance	56
3.3.3	Normalized Protein Catabolic Rate (nPCR).....	57
4	Diskussion	58
4.1	<i>Biokompatibilitätsparameter</i>	58
4.2	<i>Peritonealer Stoff- und Flüssigkeitstransport</i>	64
4.3	<i>Dialyseeffektivitätsparameter</i>	67

5	Zusammenfassung	70
6	Literaturverzeichnis.....	72
7	Abkürzungsverzeichnis	85
8	Abbildungsverzeichnis.....	88
9	Tabellenverzeichnis	90
10	Danksagung.....	91
11	Eidesstattliche Erklärung.....	92
12	Lebenslauf	93

1 EINLEITUNG

Die Nieren haben eine zentrale Rolle in der Regulation lebenswichtiger physiologischer Abläufe. Zum einen sind sie für die Ausscheidung wasserlöslicher, nicht-proteingebundener körpereigener und körperfremder Substanzen verantwortlich, zum anderen ist eine Hauptaufgabe der Nieren die Regulation des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes. Zu den weiteren Funktionen der Nieren gehören die Synthese und Freisetzung unterschiedlicher Hormone und modulierender Faktoren der Blutdruckregulation sowie der Abbau niedermolekularer Plasmaproteine und Peptidhormone [56]. Außerdem sind sie Erfolgsorgane für extrarenal gebildete Hormone. Fällt die Funktion der Nieren aus, so spricht man von Niereninsuffizienz. Es wird zwischen einer akuten und chronischen Verlaufsform der Niereninsuffizienz unterschieden.

1.1 AKUTE NIERENINSUFFIZIENZ

Hierbei handelt es sich um eine plötzliche, innerhalb von Stunden bis Tagen einsetzende Verschlechterung bis hin zum Verlust der Nierenfunktion mit Versiegen der Harnsekretion und Anstieg der Retentionswerte im Blut. Die Inzidenz des akuten Nierenversagens liegt etwa bei 200 Menschen pro eine Million Einwohner pro Jahr [56]. Prinzipiell ist beim akuten Nierenversagen eine vollständige Reversibilität möglich. Ätiologisch unterscheidet man das prärenale, das renale und das postrenale akute Nierenversagen. Die häufigste Form ist mit etwa 75% das prärenale akute Nierenversagen [80], diese entsteht vor allem aufgrund eines verminderten Blutvolumens oder eines niedrigen Blutdruckes. Renale Schädigungen sind vielfältig, unter anderem gehören dazu akute Glomerulonephritiden und Tubulointerstitielle Nierenerkrankungen. Das postrenale Nierenversagen entsteht häufig im Rahmen eines Harnverhaltes mit Rückstau des Urins in die Nieren.

1.2 CHRONISCHE NIERENINSUFFIZIENZ

Bei der chronischen Niereninsuffizienz kommt es über Monate und Jahre zur irreversiblen progredienten Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktion beider Nieren. Weltweit sind mehr als 500 Millionen Menschen betroffen. Die Inzidenz in Westeuropa beträgt ca. 10 Menschen pro zehntausend Einwohner pro Jahr [56]. Die häufigsten Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz in den Industrienationen sind die diabetische Nephropathie, primäre

und sekundäre Glomerulonephritiden, chronisch tubulo-interstitielle Erkrankungen, vaskuläre Nephropathien und die kongenitalen Zystennieren [56, 35]. Es gibt verschiedene Stadieneinteilungen für chronische Niereninsuffizienz. International anerkannt ist die Klassifikation der Stadien nach der glomerulären Filtrationsrate (GFR), welche den amerikanischen K/DOQI-Empfehlungen entsprechen [71]. Nach K/DOQI wird die chronische Nierenerkrankung, wie in Tabelle 1 angegeben, in fünf Stadien unterteilt.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz nach den K/DOQI-Empfehlungen

Stadium	GFR*	mit Proteinurie	ohne Proteinurie
1	≥ 90	Nierenkrankheit mit normaler Nierenfunktion	Normalbefund
2	60-89	Nierenkrankheit mit milder Nierenfunktionseinschränkung	Milde Nierenfunktionseinschränkung, jedoch keine Nierenkrankheit
3	30-59	Nierenkrankheit mit moderater Nierenfunktionseinschränkung	
4	15-29	Nierenkrankheit mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung	
5	< 15	Chronisches Nierenversagen	

*GFR in ml/min/1,73m²

Am Ende der chronischen Niereninsuffizienz steht die terminale Niereninsuffizienz, die eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Nierentransplantation erforderlich macht. Unbehandelt führt die terminale Niereninsuffizienz schnell zum Tode. Da die Wartezeit für Nierentransplantation sehr lang - mehrere Jahre - beträgt, steht die Dialyse im Vordergrund der Therapie. Aktuell sind weltweit ca. 1,5 Millionen Menschen dialysepflichtig oder haben eine Spenderniere. Das Ziel der Dialyse ist es, die Funktion der Niere bei niereninsuffizienten Patienten zu übernehmen. Das bedeutet Elimination harnpflichtiger Substanzen, Bilanzierung des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes sowie die Entfernung überschüssigen Wassers. Zur Dialysedurchführung gibt es zwei weltweit etablierte Dialyseformen: die Hämodialyse und die Peritonealdialyse. Im Jahr 2006 gab es nach Hochrechnungen der Quasi Niere allein in Deutschland 66508 Dialysepatienten. Die Prävalenz betrug 808 Dialysepatienten pro eine Millionen Einwohner. Die Hämodialyse blieb weiterhin mit 87,5% (63307 Patienten) das eindeutig führende Verfahren. Der Anteil der PD-Patienten betrug 3201, das entspricht 4,8 Prozent der Gesamtdialysepatienten [35]. Aufgrund des medizinischen Fortschritts in der Dialyse, der demographischen Entwicklung und dem modernen Lebensstil wird mit einer drastischen Zunahme von Dialysepatienten gerechnet. Im Jahr 2006 wurden 17548 Patienten in die chronische Nierenersatztherapie aufgenommen. Somit wurden 39 Patienten pro eine Million Einwohner mehr als im Jahr 2005 betreut, dies entspricht einem Anstieg der DP von 4,9%. Die Kosten für die Hämodialyse betragen ca. 40 000 Euro pro Patient pro Jahr und für die PD sind es ca. 35 000 Euro pro Patient pro Jahr [77].

1.2.1 HÄMODIALYSE

Bei der konventionellen Hämodialyse erfolgt die Elimination von harnpflichtigen Stoffen aus dem Blut des Patienten mittels eines Dialysators innerhalb von 4-6 Stunden an 3-4 Tagen pro Woche. Dabei muss ein ausreichend großes Blutvolumen pro Zeiteinheit gereinigt werden, deshalb ist ein entsprechender Gefäßzugang erforderlich. Meist werden arteriovenöse Gefäßzugänge (Shunts), vor allem am Unterarm oder Oberarm, mit oder ohne Gefäßprothese angelegt (z.B. Cimino-Shunt zwischen A. radialis und V. cephalica, siehe Abbildung 1). Der Stofftransport findet dabei mittels Diffusion gemäß einem Konzentrationsgradienten über eine semipermeable Membran statt. Die Membran befindet sich zwischen Blut und Dialyselösung. Um einen möglichst großen Gradienten zwischen Blut und Dialysat zu halten, werden Blut und Dialysat nach dem Gegenstromprinzip geleitet. Das Dialysat wird nach einem Durchfluss verworfen. Die Porengröße ist für die Durchlässigkeit von verschiedenen großen Molekülen durch die Dialysemembran verantwortlich. Dabei werden Stoffe nicht nur eliminiert, sondern über die Dialyselösung auch zugeführt (z.B. Bikarbonat, Calcium und Glukose).

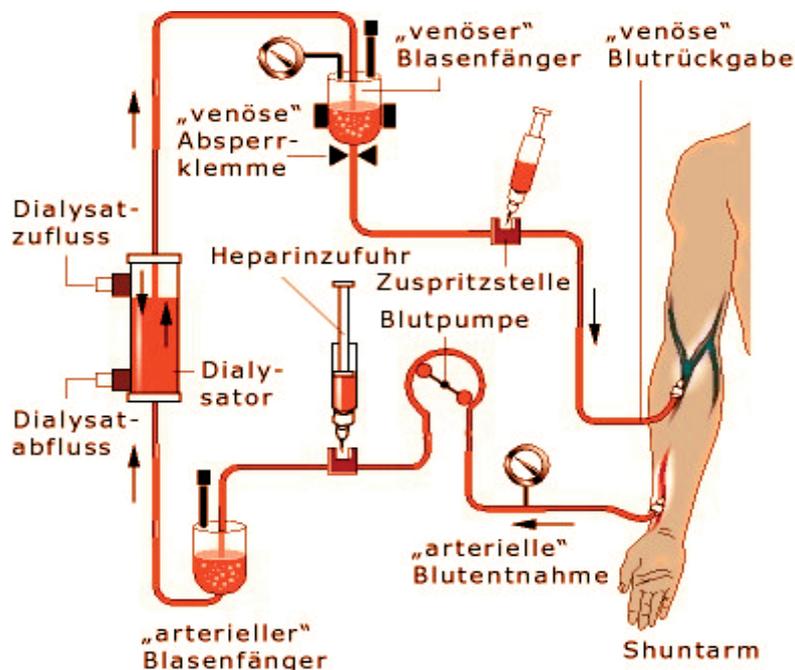


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Hämodialyse (www.infodialyse.de/img/content/haemodialyse.png)

1.2.2 PERITONEALDIALYSE (PD)

Bereits 1922 wurde das Peritoneum von Putnam als eine Dialysemembran beschrieben. Er konnte nämlich in Tierversuchen einen zu Verweilzeit proportionalen Anstieg von Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure in der peritonealen Spülflüssigkeit nachweisen [121]. Die erste klinische Applikation von Dialyselösung in die Peritonealhöhle erfolgte durch Georg Ganter. Die Patientin, die von Herrn Ganter behandelt wurde, war eine Frau mit postrenalem Nierenversagen. Sie verstarb leider kurz nach der Behandlung [41]. Heusser und Werder führten dann 1927 erfolgreiche Peritonealdialyse am Menschen durch. Als Peritonealdialyselösung verwendeten sie eine auf 42°C erwärmte und mit 2-5%iger Glukose angereicherte Ringerlösung [57]. Für den Durchbruch der PD als ein etabliertes Dialyseverfahren waren die Entwicklungen von Tenckhoff, Popovich und Oreopoulos von größter Bedeutung. Tenckhoff stellte nämlich 1968 einen gewebeverträglichen Silastik-Katheter mit zwei Dacronmanschetten sowie die geeigneten Dialysegeräte her. Popovich und Moncrief stellten 1978 die kontinuierliche Peritonealdialyse erstmalig vor. Die Entwicklung von Plastikbeuteln durch Oreopoulos machte die Verwendung von Glasflaschen überflüssig [103, 115, 141]. Diese großen Fortschritte machten die chronische Peritonealdialysetherapie zu einem etablierten Dialyseverfahren. Wie oben bereits erwähnt dient bei der PD das Peritoneum (Bauchfell), das die Innenwand der Bauchhöhle auskleidet als Dialysemembran. Das Peritoneum ist eine dünne, glänzende Haut mit einer Oberfläche von zwei Quadratmetern. Es ist sehr gut durchblutet, deshalb stellt es eine hervorragende natürliche Austauschmembran dar. Zur Durchführung von PD ist die Anlage eines PD-Katheters notwendig. Dieser wird im Rahmen einer laparoskopischen oder offenen Operation, d.h. unter Eröffnung der Bauchhöhle im Bauchraum implantiert, wobei die Katheterspitze im Douglas-Raum (die tiefste Stelle im Bauchraum) eingebracht wird (Abbildung 2).

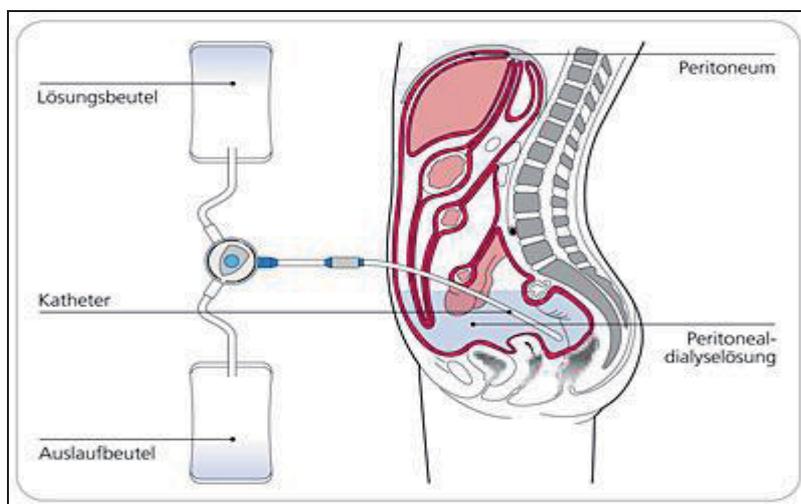


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Katheterlage (Fresenius medical care, Dialyse Kompakt, "über die Entwicklung und Geschichte der Bauchfelldialyse")

Es gibt eine Vielzahl von Peritonealdialysekatheter (siehe Abbildung 3). Die Implantationstechnik kann hierbei verschieden sein. Der in vielen Zentren verwendete Katheter ist der Oreopoulos-Zellmann-Katheter mit zwei Dacronmanschetten. Die eine Manschette liegt zwischen Peritoneum und Fascia abdominalis und die zweite im Subkutangewebe.

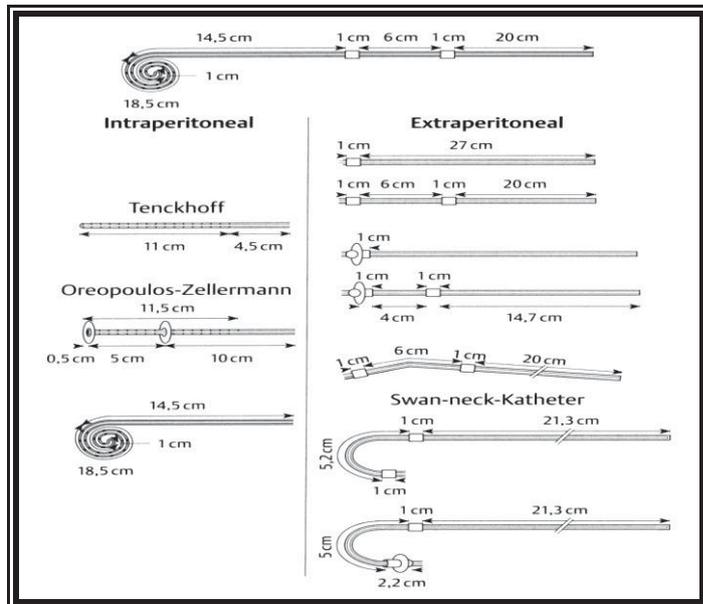


Abbildung 3: Verschiedene Formen der Peritonealdialyse-Katheter (www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/dialyseakt/doi/10.1055/s0030-1268157)

Über den implantierten Katheter wird bereits am ersten postoperativen Tag ein Beutelwechsel mit 500 ml Dialyselösung durchgeführt. Bei komplikationslosem Verlauf wird am nächsten Tag drei bis vier Wechsel mit je 500 ml Füllvolumina wiederholt. Die Dialysatmenge wird dann schrittweise innerhalb von 2 Wochen auf 2000 bis 2500 ml gesteigert. Die Peritonealdialyselösung verbleibt bei CAPD tagsüber für etwa vier Stunden und über die Nacht für etwa zehn Stunden in der Bauchhöhle. Anschließend wird die verbrauchte Flüssigkeit über den Katheter abgelassen und durch frische DL ersetzt. Die Lösung umspült das Peritoneum. Aufgrund des Konzentrationsgradienten zwischen Blut und Dialyselösung treten Stoffwechselprodukte aus den kleinen Blutgefäßen in die Dialyselösung über. Um das überschüssige Wasser aus dem Körper zu entfernen, enthalten die Dialyselösungen Glukose. Die Glukosekonzentration ist in der DL zunächst höher als im Blut, so dass aufgrund des osmotischen Gradienten eine Ultrafiltration des Wassers aus dem Blut in die Bauchhöhle stattfindet.

Der Vorteil der PD gegenüber der Hämodialyse ist u. a. die kontinuierliche Behandlungsmethode. Dadurch findet ein nahezu ständiger Stoff- und Volumentransport über das Peritoneum statt.

Auf diese Weise werden stärkere, hämodynamisch wirksame Volumenschwankungen vermieden. Des Weiteren sind die Patienten in ihrer Tagesplanung weitgehend unabhängig. Patienten beginnen die PD meist mit CAPD und können sich später für andere Therapieformen entscheiden.

1.2.2.1 Die verschiedenen Therapieverfahren der Peritonealdialyse

CAPD (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis)

Die CAPD wurde erstmalig 1978 von Popovich und Moncrief vorgestellt [115, 116]. Bei diesem Verfahren wechselt der Patient vier bis fünfmal pro Tag manuell sein Dialysat zu Hause. Für jeden Beutelwechsel benötigt der Patient ca. 20-30 Minuten. Das Dialysatvolumen beträgt ca. 2000 bis 2500 ml pro Zyklus. Um eine ausreichende Elimination der harnpflichtigen Substanzen zu bekommen, muss das Dialysat für mehr als vier Stunden in der Peritonealhöhle verbleiben. Pro Tag wird ein ungefähres Drainagevolumen von acht (4x2 l) bis zehn (4x2,5 l) Litern plus Ultrafiltrationsvolumen erreicht. Das Volumen läuft der Schwerkraft folgend über das Y-System (Diskonnektsystem), das Verbindungssystem und den implantierten PD-Katheter in den Bauchraum ein. In der Nacht besteht ein längeres Intervall, in dem kein Wechsel stattfindet. Grundvoraussetzung für einen langen, komplikationsfreien Verlauf bei dieser Methode ist die sterile Arbeitsweise. Aus diesem Grund muss der Patient vor einem manuellen Beutelwechsel einen Mundschutz tragen sowie die Arbeitsfläche, seine Hände und die Katheteraustrittsstelle gründlich desinfizieren. Die CAPD stellt das Basisverfahren der Peritonealdialyse dar, allerdings ist die alleinige Therapie mit CAPD bei Patienten ohne renale Restfunktion und bei Patienten mit hoher Körperoberfläche (BSA) häufig nicht zu realisieren. Bei diesen Patienten zeigt die APD gute Ergebnisse bezüglich der Ultrafiltration und der Dialyseeffektivität.

APD (Automatic Peritoneal Dialysis)

Bei der automatisierten Peritonealdialyse wird der Dialysatwechsel und die Erwärmung der DL auf Körpertemperatur mittels eines Cycler-Gerätes automatisiert durchgeführt [29]. Hierfür konnektiert sich der Patient vor dem Schlaf mittels eines langen Verbindungsschlauchs mit dem Cycler. Während der nächtlichen Schlafphase des Patienten findet die Therapie statt. Die Anzahl der automatischen Wechsel und die Menge der Dialysierflüssigkeit werden vorher eingegeben. Der Dialysatumsatz ist mit 15-25 l pro Nacht deutlich höher als bei CAPD, sodass tagsüber der Patient meist keine weiteren Wechsel vornehmen muss. Besonders geeignet für die APD sind

Patienten mit höher permeablem Peritoneum. Eine Kontraindikation zum Einsatz von APD ist ein niedrig permeables Peritoneum („low-transporter“).

Vorteile des APD sind eine geringere Peritonitisinzidenz durch die im Vergleich zur CAPD weniger häufig durchzuführenden Konnektionen. Durch die Reduktion des intraabdominellen Druckes im Liegen kann die APD auch sehr gut bei Patienten mit abdominellen und inguinalen Hernien bzw. mit raumfordernder abdomineller Prozesse eingesetzt werden. Die Tagesbeschäftigung der Patienten wird nicht unterbrochen, dadurch haben die APD-Patienten eine höhere Lebensqualität. Mithilfe der Telemetrie kann die häusliche Behandlung des Patienten online im Dialysezentrum ausgelesen werden, auf diese Weise kann die Therapie kontrolliert und falls notwendig optimiert werden. Durch APD kann außerdem eine Steigerung der Ultrafiltration sowie der Dialyseeffektivität erreicht werden [39]. Aufgrund dieser Vorteile der APD entscheiden sich immer mehr PD-Patienten für diese Therapieform. Unter dem Oberbegriff APD werden folgende Unterformen zusammengefasst:

1. CCPD (Continuous Cycling Peritoneal Dialysis)

Hierbei handelt es sich um die Standardtherapie der automatisierten Peritonealdialyse. Die Behandlung findet jede Nacht zu Hause für ca. 8-10 Stunden mit vier bis fünf Füllungen und 10-15 l Dialysatumsatz statt. Die letzte Beutelfüllung (last bag) bleibt über den ganzen Tag im Bauchraum, wodurch die Effektivität steigt.

2. NIPD (Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis)

Wie CCPD allerdings ohne last bag, das bedeutet die Bauchhöhle bleibt tagsüber leer.

3. IPD (Intermittent Peritoneal Dialysis = intermittierende PD)

Hierbei handelt es sich um die älteste Form der APD. Der Dialysatwechsel erfolgt durch einen Cyclus. Die Behandlung wird zwei- bis viermal pro Woche ambulant im Dialysezentrum oder stationär durchgeführt. Dabei werden in einem Zeitraum von acht bis zehn Stunden 25-60 l Dialysat umgesetzt. Das Füllvolumen liegt zwischen zwei bis drei Litern. Die Peritonealhöhle bleibt zwischen den Behandlungen leer.

Um die Therapie zu intensivieren besteht die Möglichkeit einer Kombination aus CCPD und CAPD. Das bedeutet die Patienten führen hierbei neben der nächtlichen Therapie mit Cyclus ein- bis zweimal pro Tag einen manuellen Wechsel durch (Abbildung 4).

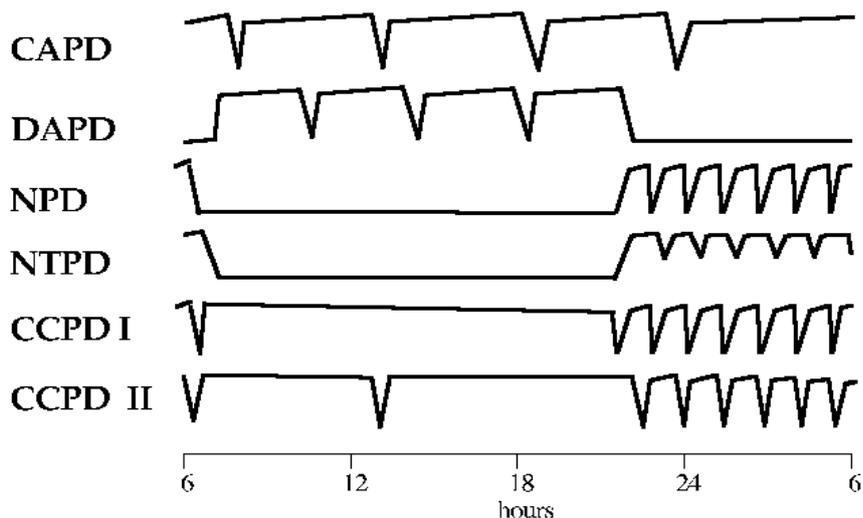


Abbildung 4: Verschiedene Formen der PD

1.2.2.2 Aufbau des Peritoneums

Das Peritoneum (Bauchfell) umfasst eine Gesamtfläche von etwa 1.5-2 m². Es besteht aus einem parietalen und einem viszeralen Blatt. Das parietale Blatt (Peritoneum parietale) macht 10% aus und umkleidet die Bauch- und Beckenhöhle. Das viszerale Blatt (Peritoneum viszerale) macht 90% aus und überzieht einen großen Teil der Bauch- und Beckenorgane. Während der PD ist vor allem das parietale Peritoneum für den Stofftransport verantwortlich. Lediglich ein Drittel des viszeralen Peritoneums ist mit PDL in Kontakt [34]. Zwischen Peritoneum parietale und viszerale liegt der Peritonealraum (Bauchraum). Dieser ist die größte Körperhöhle des Menschen. Das Peritoneum besteht außerdem aus zwei unterschiedlichen Gewebeschichten. Eine Tunica serosa, die als sezernierende Schicht eine Flüssigkeit (Liquor peritonei) absondert. Diese Flüssigkeit macht die Eingeweide und das Bauchfell gleitfähig. Die Tunica subserosa besteht aus Bindegewebe. Das Omentum majus und minus sind Peritonealduplikaturen im Oberbauch. Histologische Hauptbestandteile der peritonealen Membran sind die Mesothelzellen, das Interstitium und die Gefäße.

Die apikal gelegenen Mesothelzellen sind polygonale Zellen, die Mikrovilli an ihrer Oberfläche tragen. Im Bereich der Mesenterien, des Diaphragmas und der abdominellen Wand sind die Mesothelzellen flach und einreihig angeordnet. Die Zellschicht, die die abdominellen Organe bedeckt, ist eher kubisch angeordnet. Die Mikrovilli dienen der Oberflächenvergrößerung und sind durch spezielle intrazelluläre Kontakte miteinander verbunden [30].

Das Interstitium kann als Zwei-Phasen-System (kolloidreiche, wasserarme und kolloidarme wasserreiche Phase) angesehen werden. Die kolloidreiche Phase besteht aus

Mukopolysacchariden und wird von vielen Flüssigkeitskanälen durchzogen. Das Interstitium bildet ein Bindeglied zwischen Mesothelzellen und den Kapillaren. Eine Zunahme dieser Schicht z.B. im Rahmen einer submesothelialen Fibrose führt zu verzögerter Diffusion von verschiedenen Substanzen. Zelluläre Bestandteile des Interstitiums sind Fibroblasten, Mastzellen und Makrophagen [28].

Die Kapillaren und die postkapillären Venolen des Peritoneums, die sich ebenfalls im Interstitium befinden, sind ein wichtiger Ort des Stoff- und Flüssigkeitsaustauschs zwischen Blut und Dialysat. Dieser Anteil des Peritoneums mit den Blutgefäßen wird als die effektive Oberfläche bezeichnet und macht im Normalfall ca. 20% der gesamten Oberfläche aus. Im Rahmen einer Peritonitis kann es akut zur Entstehung eines hyperpermeablen Peritoneums mit Zunahme der effektiven Oberfläche kommen.

Das Peritoneum funktioniert weitgehend wie eine semipermeable Membran. Dadurch ist ein bidirektionaler Austausch von Flüssigkeit und kleinmolekularen Substanzen gegeben. In der Peritonealmembran befinden sich drei Arten von Poren („Dreiporen-Modell des Peritoneums“, siehe Abbildung 5) [124].

Die großen Poren (Radius > 20 nm) sind auch für makromolekulare Substanzen wie Plasmaproteine durchlässig. Die Häufigkeit dieser Poren sind weniger als 0,1%.

Die kleinen Poren (Radius = 4-6 nm) bilden den Hauptteil der Poren und übernehmen ungefähr 60% des gesamten Flüssigkeitstransports. Wasser, kleinmolekulare Substanzen (z.B. Harnstoff, Elektrolyte usw.) und Mittelmoleküle können diese Poren per Diffusion passieren. Diese Poren befinden sich interzellulär zwischen den Endothelien der Kapillaren. Eine Zunahme der Kapillaren führt somit zu einem Anstieg der kleinen Poren. Glukose als osmotisches Agens wirkt über die kleinen als auch zum größten Teil über die ultrakleinen Poren. Icodextrin dagegen erreicht eine Ultrafiltration ausschließlich über die kleinen Poren.

Die ultrakleinen Poren (Radius < 0,5 nm) sind nur für Wasser permeabel. Die treibende Kraft hierbei ist der osmotische Druck, der durch die Glukosekonzentration in PDL besteht. Sie werden von spezifischen wasserkanalformenden Membranproteinen (Aquaporine) gebildet [28, 106, 124]. Die ultrakleinen Poren entsprechen also dem Wasserkanal Aquaporin-1 (AQP1). Der Wasserkanal Aquaporin-1 kommt in Endothelzellen der Kapillaren und Venen des Peritoneums, aber auch im Auge und in renalen Tubuluszellen vor [40]. Diese Aquaporine sind in der frühen Phase der intraperitonealen Verweilzeit bei Verwendung von 3,86%iger Glukoselösung für circa 50% der Nettoultrafiltration verantwortlich. Der osmotische Druck, der durch die Glukosekonzentration im Dialysat hervorgerufen wird, stellt die treibende Kraft für diese Kanäle dar. Aus diesem Grund kommt es zu Beginn eines Dialysatzyklus zu hohem Zustrom an freiem

Wasser in das Dialysat. Die Funktion dieser ultrakleinen Poren kann durch den Natrium-Sieffekt gemessen werden. Initial fließt Wasser durch die AQP1-Kanäle von peritonealen Kapillaren in das Dialysat, dadurch kommt es zu einer Verdünnung des Dialysatnatriums [121]. Ein maximaler Natriumabfall im Dialysat findet in der Regel nach einer Stunde statt. Fehlender Natriumabfall spricht für einen Verlust der Aquaporine [153]. Eine Abnahme der Aquaporinfunktion wird in der Langzeitbehandlung der PD-Patienten beobachtet und kann ein Grund für ein spätes Ultrafiltrationsversagen sein.

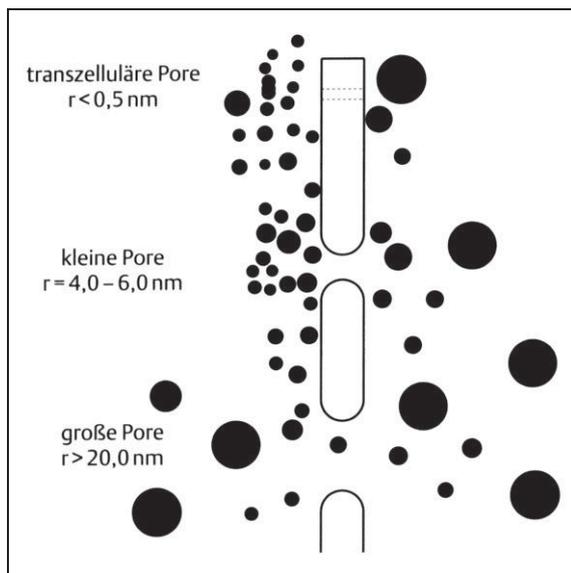


Abbildung 5: Dreiporenmodell der Peritonealmembran (Gokal und Nolph 1994)

1.2.2.3 Transportvorgänge des Peritoneums

Der Stoff- und Wassertransport entlang der peritonealen Membran erfolgt durch vier wichtige Transportvorgänge:

1. Diffusion
2. Konvektion
3. osmotische Ultrafiltration
4. Rückresorption von Flüssigkeit aus der Peritonealhöhle

Diffusion

Unter Diffusion versteht man die Bewegung von gelösten Stoffen entlang eines Konzentrationsgefälles. Es besteht dabei eine positive Korrelation zwischen Nettodiffusionsrate und der Höhe des Konzentrationsgradienten, der Temperatur sowie der Membranoberfläche. Eine negative Korrelation zeigt sich zwischen der Nettodiffusionsrate und der Dicke der Peritonealmembran sowie der Quadratwurzel des Molekulargewichts. Auf diese Weise besteht für harnpflichtige Substanzen wie Kreatinin und Harnstoff ein Konzentrationsgradient aus dem Blut in Richtung Peritonealhöhle, für Glucose dagegen von Dialysat in Richtung Blutbahn. Bei einer Permeabilitätszunahme des Peritoneums werden die Diffusion und somit auch die Elimination von harnpflichtigen Substanzen begünstigt. Die Ultrafiltration wird aufgrund der schnellen Abnahme des osmotischen Gradienten erschwert. Bei geringer Permeabilität ist die Diffusion erschwert und die Ultrafiltration dagegen besser. Der Transport von kleinmolekularen Substanzen erfolgt primär durch die Diffusion. Für den Transport von makromolekularen Stoffen spielt sowohl die Diffusion als auch die Konvektion eine Rolle [123].

Konvektion

Als Konvektion bezeichnet man das Mitreißen von gelösten Stoffen mit dem Ultrafiltrat durch die Poren der Membran. Das Ausmaß des konvektiven Stofftransports wird durch die transperitoneale Ultrafiltration (J_{uF}), die Konzentration des Stoffes im Blut sowie durch den Siebkoeffizienten beeinflusst. Unter Siebkoeffizient (S) versteht man den Quotient aus der Konzentration eines Stoffes im Ultrafiltrat und im Blutplasma. Der Siebkoeffizient (S) kann Werte zwischen Null bis Eins einnehmen. Der Wert Null bedeutet dabei ein kompletter und Eins kein Siebeffekt.

Osmotische Ultrafiltration

Als Ultrafiltration bezeichnet man den Flüssigkeitstransport aus den peritonealen Kapillaren durch die peritoneale Membran in das Dialysat. Die treibende Kraft stellt hierbei ein osmotischer Gradient entlang der Peritonealmembran dar. Als osmotisches Agens dient z. B. Glucose in unterschiedlichen Konzentrationen. Die transperitoneale Ultrafiltrationsrate wird auch von der hydrostatischen Druckdifferenz an der Membran, der peritonealen Oberfläche sowie von der Leitfähigkeit der Peritonealmembran beeinflusst.

Flüssigkeitsrückresorption

Während der Verweilzeit des Dialysats im Bauchraum wird ein Teil der Flüssigkeit aus der Peritonealhöhle aufgenommen. Grund hierfür ist zum einen eine Abflachung des osmotischen Gradienten, weil Glucose aus dem Dialysat ins Blut gelangt. Zum anderen wird ein Teil der intraabdominellen Flüssigkeit auch über den lymphatischen Weg resorbiert.

1.2.2.4 Vorteile und Nachteile der PD

1.2.2.4.1 Vorteile der Peritonealdialyse

- Leicht erlernbar
- Flexibles Behandlungsschema
- Mehr Unabhängigkeit und Selbständigkeit somit auch bessere Lebensqualität
- Kontinuierliche und schonende Entgiftung
- Weniger Belastung des Herz-Kreislauf-Systems
- Längerer Erhalt der Nierenrestfunktion
- Vorstellung in der PD-Ambulanz in der Regel alle 6-12 Wochen
- Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme weniger eingeschränkt
- PD kann im Unterschied zur HD auch bei Babys angewendet werden

1.2.2.4.2 Komplikationen der Peritonealdialyse

- Peritonitiden (infektiöse, chemische, eosinophile, sklerosierende Peritonitis usw.)
- Komplikationen durch den erhöhten intraabdominalen Druck (Hernien, Dialysatleckage an der Katheteraustrittsstelle, Hydrothorax, usw.)
- Nichtinfektiöse katheterassoziierte Komplikationen (Schmerzen, Cuff-Extrusion, Ein- und Auslaufschwierigkeiten)

- Metabolische Komplikationen (Gewichtszunahme, Fettstoffwechselstörung, Proteinverluste im Dialysat, Malnutrition usw.)
- Ultrafiltrationsstörung

Aufgrund dieser Komplikationen, die zu einer peritonealen Schädigung führen, ist die Peritonealdialyse meist zeitlich auf wenige Jahre limitiert. Über 15-19% der CAPD-Patienten müssen von PD auf HD wechseln [89]. Als Hauptgründe sind hierbei die wiederholten Peritonitiden sowie das Versagen der Ultrafiltration [67] zu nennen. Deshalb wird auf diese Ursachen kurz eingegangen.

Peritonitis

Die CAPD-assoziierte Peritonitis ist durch die zahlreichen technischen Verbesserungen, wie die neueren Systeme (Y-Systeme) und Verbesserung der Hygienemaßnahmen, deutlich weniger geworden. Während zu Beginn der CAPD-Entwicklung die Peritonitisrate bei einer Episode alle zwei bis drei Patientenmonate lag, liegt sie jetzt bei einer Episode alle 24-36 Patientenmonate. Trotz des enormen Rückgangs ist diese Komplikation sehr ernst zu nehmen, denn sie führt zu einer reduzierten PD-Dauer.

Bis zu 75% der infektiösen Peritonitiden werden durch Gram-positive Kokken verursacht [154]. Die klinischen Symptome sind bei der Peritonitis vielfältig. Zu den häufigsten Symptomen zählen eine Trübung des Dialysats, Bauchschmerzen, Abwehrspannung, Fieber sowie eine reversible Ultrafiltrationsstörung. Die Trübung des Dialysats entsteht aufgrund einer massiven Erhöhung der peritonealen Leukozyten, die in diesem Falle überwiegend (ca. 90%) aus polymorphkernigen Granulozyten bestehen [44]. Die Leukozytenzahl im Dialysat liegt bei peritonitisfreien Patienten unter 100/ μl , oft sogar unter 30/ μl [154]. Die Mehrzahl der Leukozyten bestehen hierbei aus Makrophagen. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass im Rahmen einer Peritonitis es zu einer Zunahme der effektiven peritonealen Oberfläche und zu einem Ultrafiltrationsversagen kommt. Daraus resultieren eine vermehrte Reabsorption von Soluten und freiem Wasser sowie ein zunehmender Verlust von Plasmaeiweißen. Als Grund hierfür wird die gesteigerte Synthese von vasodilatierenden Prostanoiden (Prostaglandin E2 {PGE2}, Prostazyklin {PGI2}) sowie NO und proinflammatorische Zytokine (IL-1 β , TNF- α , IL-6) vermutet [40, 136, 137, 138]. Klinisch kann hierbei der Einsatz von Icodextrin meist zu einer Verbesserung der Ultrafiltration führen. Bei rezidivierenden Peritonitiden kommt es als Langzeitveränderung der peritonealen Membran zur Entstehung von submesothelialer Fibrose und Angiogenese [40].

Ultrafiltrationsstörung bzw. UF-Versagen

Vom UF-Versagen spricht man, wenn die Ultrafiltration bei Verwendung von zwei Litern einer 3,86%igen Glucoselösung mit einer Verweilzeit von vier Stunden im Bauchraum unter 400 ml liegt. Das UF-Versagen ist ein Kardinalproblem bei Langzeit-PD-Patienten. Die Symptome sind hierbei reduzierte Dialysatauslaufmenge, Zunahme des Körpergewichts bzw. manifeste Überwässerung [37]. Wichtig ist die Differenzierung zwischen echtem UF-Versagen und der Rückgang der Nierenrestfunktion, der Non-Compliance sowie der Zunahme des Körpergewichts durch exzessive Trinkmengen. Die Häufigkeit des UF-Versagens beträgt etwa 35% aller Patienten nach 4 Jahren PD-Therapie [40]. Als Hauptursachen für das echte UF-Versagen kommen vor allem Probleme der Peritonealmembran, mechanische Probleme oder Katheterleaks in Frage. Bei den Problemen der Peritonealmembran ist an erster Stelle das hyperpermeable Peritoneum, welches durch eine Zunahme der effektiven peritonealen Oberfläche entsteht, zu benennen. Pathophysiologisch gibt es eine Einteilung des UF-Versagens in 4 Typen [40]:

Bei Typ eins UFV handelt es sich um ein hyperpermeables Peritoneum mit hoher effektiver peritonealer Oberfläche. Als Folge kommt es hierbei zu einer schnellen Resorption von Glukose aus dem Peritoneum in das Gefäßsystem, Glukose ist somit nur passager osmotisch wirksam. Daraus resultiert eine langsame UF von Wasser oder sogar eine Rückresorption von Wasser. Durch die hohe Glukoseresorption und die daraus resultierende Überwässerung kommt es zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Außerdem führen die vermehrte Kohlenhydrataufnahme und die nachfolgende Hyperinsulinämie zur Appetitlosigkeit mit reduzierter Eiweißaufnahme. Studien zeigen eine hohe Mortalität bei Langzeit-PD Patienten mit hyperpermeablem Peritoneum [12]. Klinisch kann der Einsatz von Icodextrin bzw. kurze Verweildauer der PDL (wie bei APD) eine Besserung der UF bringen. Gründe für Typ eins UFV sind meist eine Fibrose der submesothelialen Schicht und die Angiogenese. Hauptsächlich sind Glukose, GDP und die daraus resultierenden AGEs für die Veränderungen verantwortlich. Sie induzieren die Bildung von VEGF und diese wiederum führen zur Angiogenese. Auch eine Hochregulation von NO, welche bei chronischen PD-Patienten beobachtet wird, führt über eine Vasodilatation zur Erhöhung der effektiven peritonealen Oberfläche [139].

In Typ zwei UFV steht der geringe freie Wassertransport durch Alteration des Aquaporin-1-Kanals im Vordergrund. Kleinmolekulare osmotische Agenzien führen vor allem über AQP-1-Kanäle zu einer UF. Circa 40-50% der effektiven Wasser-Ultrafiltration erfolgt über diese ultrakleinen Poren. Fußhoeller et al. postulieren, dass bei Langzeit PD-Patienten es zur Veränderungen in der Struktur der AQP-1-Kanäle kommt. Daraus resultiert eine Abnahme der UF im Laufe der PD [36, 108].

Typ drei UFV ist durch ein hyopermeables Peritoneum mit reduzierter peritonealer Oberfläche gekennzeichnet. Mögliche Ursachen hierbei sind abdominale Adhäsionen, Entwicklung von Kompartimenten und die encapsulierende peritoneale Sklerose (EPS). Diese Form des UFV kommt sehr selten vor [36].

Bei Typ vier UFV ist eine hohe effektive lymphatische Absorptionsrate (ELAR) für die niedrige Gesamtultrafiltration verantwortlich. Die ELAR wird vom intraperitonealen Druck beeinflusst [36].

Bei der Diagnostik von UFV ist der Peritoneale Äquilibrations Test (PET) von großer Bedeutung. Aus dem PET-Ergebnis ergeben sich drei Situationen [95]:

- 1. Hohe peritoneale Transportraten für Glucose und kleinmolekulare Substanzen (high transporter)**

Hierbei handelt es sich um den häufigsten Grund des UF-Versagens. Ätiologisch spielen dabei Peritonitiden eine große Rolle. Die schnelle Glucoseresorption aus dem Dialysat hat eine rasche Reduktion des osmotischen Gradienten zur Folge. Im Laufe der Zeit kommt es zu einem Anstieg der Membranpermeabilität mit konsekutivem Rückgang der Ultrafiltration [50].

- 2. Stark erniedrigte peritoneale Transportraten**

Ursachen sind häufig Adhäsionen, seltener Fibrosierung der Peritonealmembran. Glucose wird in diesem Falle nur langsam resorbiert. Die Ultrafiltration und die Clearance von Urämietoxinen sind aber trotzdem stark reduziert.

- 3. Unveränderter PET**

Als Ursache kommen Katheterdislokation, Katheterobstruktion, Dialysatlecks oder ein gesteigerter lymphatischer Abfluss von Dialysat aus dem Peritonealraum in Frage. Auch eine isolierte Schädigung der ultrakleinen Poren führen zu keiner Veränderung der PET.

Therapeutisch sind eine Reduzierung der Trinkmenge, Einsatz von Schleifendiuretika sowie ein Wechsel zu einem Verfahren mit kurzen Verweilzeiten (z.B. NIPD) indiziert. Bewährt hat sich auch die Gabe von Glukosepolymer-Lösung bei längeren Verweilzeiten (z. B. tagsüber bei CCPD). Diese Lösung führt vor allem bei „high transporter“ zu einer ausgezeichneten UF [28].

1.2.3 PERITONEALES ABWEHRSYSTEM

In der Peritonealhöhle befinden sich 50-75 cm³ einer gelblich-klaaren Flüssigkeit. Diese Flüssigkeit beinhaltet weniger als 3000 Zellen/mm³, ca. 50% dieser Zellen sind Lymphozyten, 40% Makrophagen und 10% eosinophile Granulozyten. Die Peritonitis stellt bei PD-Patienten eine der häufigsten Komplikationen dar. Das erste Anzeichen einer Peritonitis ist meist eine Trübung des drainierten Dialysats, welche aufgrund einer Erhöhung der peritonealen Leukozytenzahl entsteht. Die Leukozyten bestehen bei einer Peritonitis zu über 90% aus polymorphkernigen Granulozyten, während im infektfreien Intervall die Mehrzahl der Leukozyten als Makrophagen vorliegen [43]. Bei der Peritonitis kommt es nicht nur zu einer lokalen Abwehr, sondern durch die Zytokine entsteht auch eine systemisch inflammatorische Reaktion. Zytokine sind Mediatoren (Botenstoffe), die von Zellen des Immunsystems produziert und ausgeschüttet werden. Im Rahmen einer Peritonitis werden in der Peritonealhöhle deutlich höhere Zytokinwerte als im Plasma gemessen [129]. Entzündungsreaktionen beginnen sobald Bakterien, Pilze, chemisch-toxische oder reizende Stoffe in die Peritonealhöhle eindringen. Durch die Lipopolysaccharide (LPS oder Endotoxine) der Gram-negativen Bakterien kommt es zu einer MΦ-Aktivierung und Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. Gram-positive Bakterien lösen durch ihre Enterotoxine sowohl eine Aktivierung von T-Lymphozyten als auch der MΦ mit konsekutiver Ausschüttung von Zytokinen aus. Die PMΦ sind die ersten Zellen bei der peritonealen Abwehr. Auch peritoneale Mesothelzellen und Fibroblasten tragen durch Ausschüttung verschiedener Mediatoren zu der peritonealen Abwehr bei. Topley et al. entwickelten das Modell des „intraperitonealen Zytokin-Netzwerkes“. In diesem Modell werden die Zusammenhänge der peritonealen Immunabwehr anschaulich dargestellt [144].

Zytokine

Bei den Zytokinen handelt es sich um extrazelluläre Proteine mit einem Molekulargewicht von weniger als 80 kDa. Zu den Zytokinen zählen Interleukine, Interferone, Chemokine, koloniestimulierende Faktoren und Wachstumsfaktoren. Sie werden von vielen verschiedenen Zelltypen produziert und wirken über spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche der Zielzellen. Die Wirkung der Zytokine auf die Zielzellen ist vielfältig, unter anderem führen sie zu einer Zellaktivierung, Zellproliferation, Chemotaxis, Immunsteuerung, Freisetzung anderer Zytokine oder Mediatoren, Zellwachstum, Zelldifferenzierung und Apoptose. Zum größten Teil wirken sie auf die benachbarten Zellen, also parakrin. Sie können jedoch auch endokrin auf entfernte Zellen und autokrin auf ihre Ausgangszelle wirken. Sie werden von aktivierten Zellen erst kurz vor der Aus-

schüttung synthetisiert. Nach der Freisetzung werden sie sehr schnell wieder abgebaut. Sie haben eine kurze Halbwertszeit von 0-20 Minuten.

Die Zytokine werden in eine entzündungsinduzierende (proinflammatorische) und eine entzündungshemmende (antiinflammatorische) Gruppe unterteilt. Zu den proinflammatorischen Zytokinen zählen unter anderem TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-2 und IL-8. Zu der antiinflammatorischen Gruppe gehören IL-10 und IL-4. Eine große Rolle bei der peritonealen Abwehr spielen IL-1 β , IL-6 sowie TNF- α .

Interleukine (IL) sind Peptidhormone, die die Kommunikation zwischen verschiedenen Zellen des Immunsystems ermöglichen. Es gibt bisher 35 verschiedene IL, die nach der Reihenfolge ihrer Entdeckung in IL-1 bis IL-35 nummeriert werden.

Interleukin-1 β (IL-1 β):

IL-1 β gehört zu den proinflammatorischen Zytokinen und hat im Vergleich zu TNF- α eine höhere Potenz im Rahmen der Entzündungsreaktion und Immunabwehr [94]. Es wird nach Stimulation der Zellen durch bestimmte Reize, wie z.B. Kontakt der Zellen mit LPS, sezerniert. IL-1 β tritt, genauso wie TNF- α , kaum vom Ort der lokalen Entzündung in die Blutzirkulation über. Nur nach systemischer Gabe von LPS sind IL-1 β und TNF- α in messbaren Konzentrationen im Plasma nachweisbar. Viele gemeinsame Reaktionen von IL-1 β und TNF- α werden bei gleichzeitiger Sekretion verstärkt. Die Zytokine IL-1 β , TNF- α sowie IL-6 werden auch als endogene Pyrogene bezeichnet. Zu den physiologischen Effekten von IL-1 β und TNF- α gehören die Hypotension, die erhöhte Produktion von Akute-Phase-Proteinen sowie die Entstehung von Fieber [7]. Sie führen zu einer Stimulation der T- und B-Lymphozyten. Außerdem sind sie über die Induktion der IL-2-Produktion bei der zellvermittelten Immunantwort mitbeteiligt. Zu Beginn der peritonealen Entzündungsreaktion kommt es zu Produktion von IL-1 β in den aktivierten PM Φ . Die ausgeschütteten IL-1 β aktivieren nicht nur TNF- α , sondern auch die peritonealen Mesothelzellen. Die Mesothelzellen produzieren wiederum IL-6, IL-8 und Prostaglandine.

Anhand von Tierexperimenten an Ratten-Peritoneum konnte in den Studien von Margetts et al. gezeigt werden, dass IL-1 β und TNF- α sehr früh schon zu einer Produktion von angiogenen Zytokinen, VEGF, TGF- β 1 etc. führen [90]. IL-1 β und TNF- α sind also bedeutende Faktoren für die Angiogenese und peritoneale Fibrose. Die langfristigen Folgen solcher Veränderungen sind peritoneale Permeabilitäts- und Ultrafiltrationsstörung bis hin zum Ultrafiltrationsversagen. Durch eine Inhibierung von IL-1 β bei der Therapie einer akuten Peritonitis könnten diese peritonealen Schäden vielleicht vermieden bzw. vermindert werden.

Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α)

TNF- α ist eine der wichtigsten Mediatoren der Entzündungsreaktion. Bereits 1986 wurde vom Beutler und Cerami festgestellt, dass TNF- α zu einer Induktion von Kachexie und Lyse von Tumorzellen führen [6]. Inzwischen sind verschiedene Wirkungen von TNF- α wie Wachstumsmodulation, Zelldifferenzierung und Zytotoxizität bekannt. TNF- α wird zum größten Teil in M Φ , Monozyten, Endothelzellen, aber auch in den T-Zellen und natürlichen Killerzellen produziert. TNF- α verstärkt die Immunantwort, in dem es die Makrophagen aktiviert, die MHC-Antigen-Expression auf AG präsentierende Zellen hochreguliert und die Leukozytenadhäsion an das Endothelium begünstigt [6]. Außerdem kann es zusammen mit anderen Stimulatoren die Produktion weiterer Zytokine wie z.B. IL-1 β , IL-6 und IL-2 induzieren [104]. Es aktiviert des Weiteren die Fibroblasten und die Mesothelzellen.

Interleukin-6 (IL-6)

IL-6 wird von verschiedensten Zelltypen durch Stimulation mit bakteriellen Endo- und Enterotoxinen, oxidativer Stress, TNF- α und IL-1 β produziert. Die Hauptproduktionsorte sind Mesothelzellen, M Φ sowie zum Teil Monozyten und Fibroblasten. IL-6 kann an zwei Rezeptortypen binden: Zum einen an einem membrangebundenen IL-6-Rezeptor (IL-6 R), welche z.B. auf Membranen der Leukozyten vorkommt. Des Weiteren wirkt es über einen löslichen IL-6 Rezeptor (sIL-6 R), es entsteht dabei ein IL-6/sIL-6 R-Komplex. Dieser Komplex bindet an das in Zellmembranen vieler Zelltypen vorkommende Glykoprotein Gp130 und aktiviert es, dieser Vorgang wird als „IL-6-trans-signaling“ bezeichnet. IL-6 zeigt sowohl pro- als auch antiinflammatorische Eigenschaften [68]. Es stimuliert die Proliferation und die Aktivierung von Lymphozyten, die Differenzierung von B-Zellen sowie die Rekrutierung von Leukozyten und die Produktion von CRP (Akute-Phase-Protein) in der Leber [53]. Außerdem kann IL-6 die Bildung von IL-1 β und TNF- α in den aktivierten Monozyten des Peritoneums reduzieren und auf diese Weise die peritoneale Entzündungsreaktion herunterregulieren. Die antiinflammatorische Aktivität des IL-6 hängt vom löslichen IL-6-Rezeptor ab. Initial kommt es bei einer Peritonitis zu einer Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten, die den Entzündungsherd infiltrieren und dann rasch absterben. Sie werden anschließend von spezifischeren Zellen wie Lymphozyten und mononukleären Zellen ersetzt. Je stärker die Infiltration durch neutrophile Granulozyten, desto höher steigt die lokale Konzentration von sIL-6 R. IL-6 und sIL-6 R haben eine hohe Relevanz bei der peritonealen Abwehr [11, 43]. Bei CAPD-Patienten konnten während einer Peritonitis hohe IL-6-Konzentrationen im Vergleich zu infektfreiem Intervall nachgewiesen werden. Außerdem konnten in Studien gezeigt werden, dass der MTAC Wert von Kreatinin (mass transfer area coefficient for creatinine) unter anderem von der IL-6-Konzentration im Dialysat abhängt. Es

besteht ein enger Zusammenhang zwischen Dialysatkonzentration von IL-6/sIL-6 R und der lokalen Inflammation sowie der Angiogenese des Peritoneums [102]. Auch die peritoneale Permeabilität für kleinmolekulare Solute ist von IL-6-Konzentration abhängig. Bereits ein Jahr nach Beginn der PD konnte ein Anstieg der intraperitonealen und systemischen Inflammation beobachtet werden. Mit Hilfe des IL-6 sind die intraperitonealen und systemischen Inflammation miteinander verknüpft. Die Inflammation ist zum Teil verantwortlich für die Entwicklung von hohen peritonealen Transportraten und somit auch für die hohe Mortalität bei „high transport“ PD-Patienten [110].

Cancer antigen 125 (CA 125)

Der Tumormarker CA 125 wurde erstmals 1980 von Bast auf der Oberfläche von Ovarialkarzinomzellen nachgewiesen. Es ist ein hochmolekulares Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 200 kDa [4, 5, 22]. Die normale Konzentration ist weniger als 35 U/ml. CA 125 wird in hohen Konzentrationen in Ovarialkarzinom, Pankreas-, Cholangio-, Colon-, Mamma- und Zervixkarzinom gebildet. Auch bei gutartigen Erkrankungen wie Uterusmyome, Endometriose, Leberzirrhose, Adnexitis etc. kommt es zu einem Anstieg von CA 125 [142].

In geringen Konzentrationen wird es jedoch auch von mesothelialen Gewebe der Pleura-, Perikard- und Peritoneum exprimiert. Eine Stimulation von Mesothelzellen des Peritoneums führt zur Bildung von CA 125 [17, 69]. Bei chronischen PD-Patienten dient CA 125 als Marker der mesothelialen Zellmasse und ist ein guter Verlaufsparemeter für die Einschätzung der Biokompatibilität des Peritoneums [38]. Ein Abfall von CA 125 Spiegel in dem Auslaufdialysat von Langzeit-PD-Patienten und von APD-Patienten ist ein Maß für die peritoneale Mesothelschädigung. Außerdem konnten in Studien eine positive Korrelation zwischen D/P Quotient für Kreatinin und dem CA 125 Konzentration im Dialysat festgestellt werden [38]. Da die Mesothelzellen eine große Rolle bei der peritonealen Immunabwehr spielen, ist CA 125 somit auch indirekt ein Marker für die peritoneale Abwehr.

Transforming Growth Factor beta 1 (TGF- β 1)

TGF- β sind Signalmoleküle, die zu den Zytokinen gehören. Es ist ein Protein mit einem MG von 13 kDa. Bisher sind drei verschiedene Formen (TGF- β 1, TGF- β 2 und TGF- β 3) bekannt. TGF- β entfaltet ihre Wirkung über einen Membranrezeptor mit Serin/Threonin-Kinase Aktivität. TGF- β 1 wird von vielen Leukozyten, vor allem von Monozyten, Makrophagen, Mesothelzellen sowie von antigenstimulierten T-Zellen und regulatorischen T-Zellen exprimiert und sezerniert. TGF-

$\beta 1$ reguliert die Migration, Adhäsion, Proliferation, Differenzierung und Apoptose von Zellen. Wichtig ist deren Wirkung auf die Fibroblasten. TGF- $\beta 1$ fördert das Wachstum und verlängert das Überleben von Fibroblasten. Ihre Freisetzung verursacht deshalb fibrosierende Prozesse und Neoangiogenese in vielen Geweben und Organen. Bei PD-Patienten wird die Freisetzung von TGF- $\beta 1$ durch hohe Glukosekonzentration in der Dialyselösung verstärkt [63, 92, 170]. Durch eine andauernd hohe TGF- $\beta 1$ -Konzentration im Peritoneum kommt es wiederum schneller zur Fibrosierung der Peritonealmembran und konsekutiv zur Ultrafiltrationsstörung bis hin zum Ultrafiltrationsversagen [70, 85].

Vascular Endothelial Growth Faktor (VEGF)

Bei VEGF handelt es sich um ein Hormon, welches die Angiogenese und das Endothelwachstum fördert sowie die Gefäßpermeabilität steigert. VEGF kommt in sieben verschiedenen Formen vor und wird hauptsächlich in Makrophagen, aber auch in glatten Gefäßmuskelzellen, Myoblasten und Fibroblasten gebildet [134]. Es gibt zwei verschiedene Rezeptoren über die die Wirkung von VEGF auf die Zielzellen übertragen wird. Bei chronischen PD-Patienten können negative Einflüsse von PDL wie z.B. hohe GDP-Konzentrationen die Bildung von VEGF induzieren [46].

1.2.4 PERITONEALDIALYSELÖSUNGEN (PDL)

Für den langfristigen Erfolg der PD ist die Funktion der Peritonealmembran von größter Bedeutung. Die Anwendung von PDL, vor allem der konventionellen DL, verursacht eine Schädigung der peritonealen Membran. Um die Nebenwirkungen der PDL so gering wie möglich zu halten, müssen die DL bestimmte Bedingungen erfüllen. Sie müssen eine ähnliche Zusammensetzung wie interstitielle Flüssigkeit besitzen. Um die UF von freiem Wasser gewährleisten zu können, muss die PDL hypertonischer sein als das Blut. Des Weiteren muss die Lösung pyrogenfrei, leicht metabolisierbar, nicht toxisch und natürlich auch kostengünstig sein. Die Hauptkomponenten der DL sind:

1. Elektrolyte
2. Puffer
3. osmotisch wirksame Substanzen

Elektrolyte

Als Elektrolyte enthalten die DL Natrium, Chlorid, Magnesium, Calcium und evtl. Kalium in sehr niedrigen Mengen.

Natrium:

Die Natriumkonzentration beträgt in den DL zwischen 132-134 mmol/l. Die Natriumelimination erfolgt bei PD hauptsächlich über Konvektion. Im Schnitt werden pro Liter Ultrafiltrat 70 mmol/l (4,1 g) Natrium aus dem Körper entfernt. Die orale Natriumzufuhr beträgt ca. 150 mmol pro Tag. Das bedeutet eine ausgeglichene Natriumbilanz ist nur zu erreichen, wenn noch eine Nierenrestfunktion vorhanden ist. Bei fehlender Nierenrestfunktion wird deshalb die Anwendung von Dialysaten mit niedrigerer Natriumkonzentration (z.B. 130 mmol/l) empfohlen [19]. Patienten mit orthostatischer Hypotonie profitieren dagegen von Dialysaten mit höherem Natriumgehalt, z.B. 137 mmol/l.

Magnesium:

Die Magnesiumkonzentration in den Dialyselösungen beträgt zwischen 0,25 und 0,75 mmol/l. Die DL mit niedrigeren Magnesiumspiegel (meist 0,25 mmol/l Magnesium) können eine Hypomagnesiämie hervorrufen. Hierbei ist die Gefahr für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen höher als bei normalem Magnesiumspiegel.

Calcium:

Die Calciumkonzentration in den PDL ist unterschiedlich. Frühere PD-Lösungen hatten eine Calciumkonzentration von 1,75 mmol/l. In den letzten Jahren werden DL mit niedrigerem Calciumgehalt (1,35; 1,25 bzw. 1,0 mmol/l) verwendet [28]. Allerdings ist zu beachten, dass der Einsatz von „Low-Calcium-Lösungen“ eventuell nach einigen Monaten zu einer Erhöhung des Parathormonspiegels führen können [158].

Kalium:

Kalium ist in der Regel in den DL nicht enthalten. Selten gibt es PDL mit 2 mmol/l Kalium. Die Elimination des Kaliums beträgt bei kaliumfreiem DL ca. 30 mmol/l pro Tag. Bei Nierenrestfunktion muss darauf geachtet werden, dass die Patienten nicht selten eine Hypokaliämie entwickeln.

Puffer

Der Einsatz von Puffer in PDL dient der Stabilisierung des pH-Wertes. Außerdem sollte durch den Puffer die bei der Niereninsuffizienz entstehende metabolische Azidose korrigiert werden. Die PDL werden vor der Bereitstellung hitzesterilisiert. Bei dieser Hitzesterilisation kommt es in Abhängigkeit vom pH-Wert zur Degradation von Glukose. Das bedeutet je höher der pH-Wert (alkalisch), desto stärker ist die Bildung von Glukoseabbauprodukten (Glucose Degradation Products = GDP) [75, 76]. Um das zu vermeiden bzw. zu vermindern werden die PDL bei einem unphysiologisch niedrigen pH-Wert (5,0 bis 5,5) sterilisiert. Allerdings konnten in mehreren in vitro Studien die negativen Effekte von einem unphysiologisch niedrigen pH-Wert in Kombination mit dem Puffer Laktat nachgewiesen werden [59, 133]. Vor allem wurden bei den Studien eine Funktionseinschränkung der Abwehrzellen (Makrophagen, Monozyten) aber auch der Mesothelzellen beobachtet [82, 143]. Wieslander et al. untersuchte die zytotoxische Wirkung von Standard-PDL auf das Zellwachstum. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass ein pH-Wert von 5,5 das Zellwachstum zu 100% hemmt [160].

Als erste Pufferlösung in der PDL wurde Acetat eingesetzt. Diese Pufferlösung war gut haltbar und mikrobiologisch unbedenklich. Acetat wurde im Körper zu Bikarbonat verstoffwechselt, bei diesem Prozess wurde pro Molekül Acetat ein Wasserstoffion verbraucht. Während dieser Zeit kam es vorübergehend zu einem Anstieg der metabolischen Azidose. Des Weiteren waren Einlaufschmerzen, sklerosierende Peritonitiden, Blutdruckabfälle durch die direkte vasodilatierende Wirkung von Acetat sowie Ultrafiltrationsversagen Gründe für einen Verzicht auf Acetat als Puffersubstanz in der PDL [32].

Zu den modernen Puffersubstanzen gehören Laktat und Bikarbonat, entweder einzeln oder in Kombination. Früher wurde eine Laktatkonzentration von 35 mmol/l eingesetzt. Diese Konzentration an Laktat konnte jedoch die metabolische Azidose, die bei einer chronischen Niereninsuffizienz entsteht, nicht vollständig kompensieren. Die neuen PDL enthalten daher eine Laktatkonzentration von 40 mmol/l. Die in der PDL vorliegende Natrium-Laktat wird resorbiert und zu Laktat metabolisiert. Laktat wird dann im Körper zu Bikarbonat verstoffwechselt. Allerdings wirkt die Kombination aus hoher Laktatkonzentration und saurem pH-Wert zellschädigend [83]. Dies gab Anlass zu weiterer Forschung und Entwicklung eines noch biokompatibleren Puffersubstanz. Verschiedene Stoffe wurden untersucht, letztendlich hat sich neben Laktat auch Bikarbonat bzw. die Kombination aus Laktat und Bikarbonat als Pufferlösung durchgesetzt. Klinische Studien konnten die Sicherheit von Bikarbonat als Pufferlösung belegen [14, 18]. Problem ist allerdings, dass Bikarbonat mit den in der PDL enthaltenen Elektrolyten Calcium und Magnesium reagiert. Es kommt zu einer Fällungsreaktion mit Bildung der schlecht löslichen Calcium- und Magnesiumkarbonat. Die Fällungsreaktion wird begünstigt durch einen alkalischen pH-

Wert sowie längere Lagerung. Voraussetzung für den Einsatz von Bikarbonat ist daher die Trennung der Elektrolyte (Calcium und Magnesium) vom Puffer. Das wurde mit der Entwicklung von Doppelkammer- (Baxter und Fresenius) bzw. Mehrkammer-Beutelsystems (Gambro) erreicht. Hierbei befindet sich der Puffer in einem separaten neutralen Milieu und Glukose in einem sauren Milieu. Kurz vor der Anwendung werden beide Kompartimente miteinander vermischt. Auf diese Weise wird nicht nur die Verwendung von bikarbonathaltigen Lösungen ermöglicht, sondern es kommt außerdem zu einer Minimierung von GDP und AGE, weil die Hitze-sterilisation von Glukose bei einem niedrigen pH-Wert ($\text{pH} < 3$) stattfindet [45]. Nach dem Mischen beider Kammern entsteht eine Lösung mit einem nahezu neutralen pH-Wert (6,5-7,4). Das Peritoneum wird auf diese Weise geschont. In einer tierexperimentellen Studie an Ratten konnte gezeigt werden, dass PDL mit physiologischem pH-Wert und niedriger GDP-Konzentration zur signifikant niedrigen intraperitonealen Inflammation und Fibrose führen [159].

Osmotisch wirksame Substanzen

Wasser gelangt durch die Osmose entlang eines Konzentrationsgradienten vom Blutsystem in die PDL, auf diese Weise wird dem Körper überschüssiges Wasser entzogen (Ultrafiltration). Mit abnehmendem Gradienten sinkt auch der Einstrom vom Wasser in die Peritonealhöhle. Als osmotische Agenzien fungieren zum einen niedermolekulare Verbindungen mit einem Molekulargewicht von 90-1000 Dalton und zum anderen hochmolekulare Stoffe mit einem Molekulargewicht von über 10 000 Dalton.

Zu den niedermolekularen Verbindungen gehören Zuckermoleküle wie Glukose, Fruktose, Sorbitol, Xylitol, Glycerol sowie Aminosäuren. Wobei Fruktose, Sorbit, Xylit und Glycerol aufgrund ihrer Hyperosmolarität als osmotische Agenzien in Dialyselösungen nicht eingesetzt werden [21, 49]. Niedermolekulare Stoffe führen zu einer schnellen Ultrafiltration. Aufgrund ihres kleinen Molekulargewichts werden diese Substanzen schnell resorbiert. Sie eignen sich deshalb eher für kurze Dialysat-Verweilzeiten.

Zu den hochmolekularen Substanzen zählen Glukosepolymere, Peptide, Albumin, Gelatine, Dextran sowie Dextransulfat etc. Diese Stoffe werden langsam resorbiert und haben eine niedrigere Osmolarität, sie führen zu einer langsamen und lang anhaltenden Ultrafiltration. In dem hochmolekularen Bereich hat sich die Verwendung von Glukosepolymeren durchgesetzt.

Glukose:

Glukose ist die meist verwendete osmotische Agenz in PDL. Bis vor einigen Jahren stand nur Glukose als osmotisch wirksame Substanz zur Verfügung. Glukose kommt in 3 unterschiedlichen Konzentrationen (1,5; 2,5 und 4,25 prozentig) in PDL vor. Nachteile von Glukose sind zum Einen die schnelle Resorption und somit auch die schnelle Abnahme der Ultrafiltration. Eine maximale UF ist schon nach zwei bis vier Stunden zu erreichen. Des Weiteren kommt es durch die Aufnahme von ca. 100-300 g Glukose pro Tag zur Neigung einer Hperglykämie, Hyperinsulinismus sowie Hyperlipidämie [2, 86]. Außerdem führen hohe Glukosekonzentrationen zu einem Rückgang der Zellproliferation der Mesothelzellen und schädigen die interzelluläre Junctions. Sie fördern auch die Produktion von TGF- β [63]. Im Rahmen der Hitzesterilisation und nach längerer Lagerung von konventionellen DL entstehen Glukoseabbauprodukte (GDP). Je höher der pH-Wert bei der Sterilisation und je länger die Lagerung von PDL vor Gebrauch, desto höher ist die Bildung von GDP [54, 75, 76, 97]. Zu den toxischen Glukoseabbauprodukten gehören 3-Deoxyglukoson (3-DG), 5-Hydroxymethylfuraldehyd (5-HMF), Glyoxal, Methylglyoxal, Acetaldehyd, Formaldehyd, 2-Furaldehyd, 5-Hydroxymethylfuraldehyd, Valeraldehyd, 3-Deoxyflucoson sowie 3,4-di-Deoxyglukoson-3-ene (3,4-DGE) etc. Bei dem 3,4-DGE handelt es sich um das reaktivste Zwischenprodukt von 3-DG und 5-HMF. GDPs zeigen eine toxische Wirkung auf verschiedene Zellgruppen (Mesothelzellen, Fibroblasten, Granulozyten etc.). Tamura et al. konnten in einer Studie nachweisen, dass durch GDP die Migration der Mesothelzellen und somit die Wundheilung der Mesothelzellschicht gehemmt werden [140]. Eine Zellwachstumshemmung von 70% durch GDP konnte in den Studien von Wieslander et al. gezeigt werden [160]. Des Weiteren induzieren Glukoseabbauprodukte die Bildung von Vascular Endothelial Growth Faktor (VEGF) sowie Prokollagen III N-terminales Peptid durch Mesothelzellen. Diese Faktoren begünstigen wiederum die Angiogenese und die peritoneale Fibrose [8, 46]. Durch 3,4-DGE wird die Apoptose von neutrophilen Granulozyten beschleunigt, daraus resultiert eine Schwächung der peritonealen Immunabwehr [16]. GDP, vor allem 3,4-DGE stimulieren die Bildung von „advanced glycation end products“ (AGEs). AGEs lagern sich in der Peritonealmembran ab. Die Folge einer solchen AGE-Akkumulation ist eine interstitielle Fibrosierung und eine mikrovaskuläre Sklerosierung, die mit einer reduzierten Ultrafiltrationsleistung assoziiert sind [60, 96, 161]. Die AGE-Ablagerung ist umso stärker je länger die Patienten an PD verbracht haben. Durch höheren Dialysatverbrauch und somit höhere Zufuhr von GDP sind vor allem die APD-Patienten von einer peritonealen Sklerosierung betroffen. Plum et al. konnten zeigen, dass Patienten mit ausgeprägter peritonealer Fibrosierung auch eine erhöhte Permeabilität aufweisen und eher zu dem „schnellen Transportieren“ gehören [113]. Als Marker für AGE-Konzentration im Serum dienen Carboxymethyllysine und Imidazol.

Aminosäuren (Nutrineal):

Eine 1,1%ige Aminosäurenlösung entspricht einem Ultrafiltrationsverhalten einer 1,36%igen Glucoselösung. Vorteile einer solchen Lösung sind die Verbesserung des Ernährungszustandes durch peritoneale Reabsorption von Aminosäuren, vor allem bei vorliegender Malnutrition [64]. Durch geringere Glukosebelastung kann sie gut bei Diabetikern eingesetzt werden. Außerdem ist die Lösung wegen fehlenden Glukoseabbauprodukten und dem höheren pH-Wert (6,7) biokompatibler als die konventionellen Glukoselösungen. Nachteil ist allerdings die Belastung des Körpers mit Stickstoff. Des Weiteren können aminosäurehaltige PDL zu einer metabolischen Azidose führen, wobei dieser Effekt seit der Erhöhung von Laktatkonzentration von 35 mmol/l auf 40 mmol/l weniger geworden ist. Ein paradoxerweise vermehrter transperitonealer Eiweißverlust wird eventuell durch Veränderungen der Gefäßpermeabilität des Peritoneums aufgrund einer Stimulation von vasoaktiven Prostaglandinen und Induktion von Stickoxid (NO) verursacht [111, 122]. Aus den genannten Gründen ist die Verwendung von Nutrineal auf einen Beutel pro Tag beschränkt.

Glukosepolymer (Icodextrin; Extraneal):

Glukosepolymer ist eine Polysaccharidmischung mit einem durchschnittlichen MG von 16 000 Dalton. Diese Stoffe werden langsam über die Lymphgefäße resorbiert. Sie führen über den kolloidosmotischen Druck zu einer langsamen UF. Die optimale Verweilzeit liegt für diese Lösung bei mehr als 8 Stunden [58, 112, 117, 118, 125, 166]. Verwendet wird die Lösung als Tagesverweilzeit bei Cycloer-Therapie. Außerdem kommt sie bei High-Transportern mit UF-Störung sowie bei Patienten mit Peritonitis zum Einsatz [119]. Die bei dem Abbau von Glukosepolymeren entstehende Disaccharid Maltose zeigte bisher keine negativen Effekte. Durch die Reduktion der Glukoseabsorption und somit auch geringere Konzentration an GDP und AGE's sowie durch die Normoosmolarität und den höheren pH-Wert ist diese PDL weniger zelltoxisch und somit biokompatibler im Vergleich zu den Standard-Glukoselösungen. Wegen besserer Flüssigkeitskontrolle kann die Lösung vor allem bei Patienten mit hohen peritonealen Transportraten verwendet werden. Weitere Vorteile dieser Lösung sind eine Reduktion des Ultrafiltrationsversagens und damit auch eine Verlängerung der Therapie mit PD sowie die bis zu etwa 50% weniger Energiezufuhr. Durch die geringere Kohlenhydratbelastung ist diese PDL bei Diabetikern gut einsetzbar. Zu den Nachteilen gehören in etwa 10% allergische Reaktionen. Des Weiteren werden bei Verwendung von Icodextrin sterile Peritonitiden (wahrscheinlich toxisch bedingt) beobachtet. Außerdem kommt es durch Icodextrin zu einem Abfall des Serum-Natriums. Aus diesen Gründen ist die Verwendung von Glukosepolymerlösung auf einen Beutel pro Tag limitiert.

1.3 ZIELSETZUNG

Die Peritonealdialyse (PD) hat als therapeutische Alternative zur Hämodialyse in den letzten Jahren stark an Bedeutung zugenommen. Entscheidend für den langfristigen Erfolg der PD ist der Erhalt einer intakten Funktion des Peritoneums. Doch die PD-Lösungen haben aufgrund ihrer Zusammensetzung und Eigenschaften einen negativen Einfluss auf die Langzeitfunktion des Peritoneums und dessen immunologische Fähigkeiten. Grund für diese negativen Einflüsse sind der niedrige pH-Wert, der Puffer Laktat, die hohe Osmolarität, Glucose und Glucoseabbauprodukte (GDP) sowie deren Folgeprodukte die AGEs (advanced glycation end products), die vor allem bei den konventionellen Dialyselösungen zu finden sind. Durch die Einführung von Doppelkammerdialysaten ist die Konzentration an GDP deutlich gesunken, allerdings gibt es auch hier noch Unterschiede zwischen den modernen, insgesamt als biokompatibel einzustufenden Lösungen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei moderne, biokompatible, Laktat bzw. Bikarbonat/Laktat gepufferte Doppelkammer-Dialyselösungen mit unterschiedlichem Gehalt an GDP miteinander verglichen. Bei der Gambrosol-Lösung wird Laktat als Puffer verwendet, der pH-Wert liegt zwischen 5,5 und 6,5, allerdings ist die Konzentration an Glukoseabbauprodukten in einem günstigen, extrem niedrigen Bereich [31]. Die Physioneal Lösung ist Bikarbonat/Laktat gepuffert und pH neutral, aber die Konzentration an Glukoseabbauprodukte liegt deutlich höher als bei Gambrosol, wenngleich immer noch niedriger als in herkömmlichen Einkammerlösungen.

Ziel der A/B-Vergleichsstudie war es herauszustellen, welche dieser modernen DL bessere Ergebnisse bezüglich folgender Parameter aufweisen:

1. Biokompatibilität / peritoneale Immunabwehr
2. peritonealer Stoff- und Flüssigkeitstransport
3. Dialyseeffektivität

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 STUDIENABLÄUFE

Das Studiendesign war eine randomisierte klinische Studie mit direktem A/B Vergleich. Das Studienprotokoll dieser Arbeit wurde der Ethikkommission und der Kommission der klinischen Studien der UKD vorgelegt und genehmigt. Die Patienten wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt und haben vor der Teilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung unterschrieben.

Die Untersuchungsparameter, die im Rahmen dieser Studie erfasst wurden, beinhalteten:

- übliche Labor-Routineparameter (Retentionswerte etc.)
- übliche Dokumentation von Gewicht, Ultrafiltration, etc.
- Isolation von peritonealen Makrophagen zwecks Phagozytose Assay mit Zymosan
- Messung von CA 125, IL-6, TGF-1 β
- erweiterter peritoneale Equilibrationstest

2.2 PATIENTEN

Das Kuratorium für Hämodialyse (KfH) der Universität-Klinik Düsseldorf stellte aus ihrem Patientengut geeignete terminal niereninsuffiziente PD Patienten für die Studie vor. Es wurden 10 Patienten, die Gambrosol (Gambro[®]) (Gruppe A oder Laktat-Gruppe) und 10 Patienten, die Physioneal (Baxter[®]) (Gruppe B oder Bikarbonat/Laktat-Gruppe) als Peritonealdialyselösung verwendeten in die Studie eingeschlossen. Die anthropometrischen Daten der teilnehmenden Patienten sind in Tabelle 2 und die Ursachen, die zu einer terminalen Niereninsuffizienz geführt haben in Tabelle 3 zusammengefasst.

Patientenstatistik:**Tabelle 2: Anthropometrische Daten der teilnehmenden Patienten in beiden Gruppen**

Patientendaten	Laktat-Gruppe	Bikarbonat/Laktat Gruppe
Patientenzahl	10	10
Geschlecht	6 m, 4 w	5 m, 5 w
Alter (Jahre)	45,4 ± 8,33	48,8 ± 10,94
Größe (cm)	176 ± 6,53	172 ± 12,9
Gewicht (kg)	87,41 ± 9,86	74,43 ± 20,63
BSA (qm)	2,04 ± 0,134	1,87 ± 0,31
PD-Dauer (Monaten)	24,1 ± 25,1	19,4 ± 14,77
Resturinmenge (ml)	1265 ± 1239,86	1348,89 ± 808,49
Gesamtvolumen (l)	10,19 ± 3,98	11,17 ± 4,89
Füllvolumen (ml/Zyklus)	2066,67 ± 244,95	2114,29 ± 106,90
wCCr (L/Wo/1,73m ²)	822,86 ± 786,34	630 ± 878,47
Kt/V (renal und peritoneal)	2,06 ± 0,47	2,38 ± 0,91
nPCR (g/kg/Tag)	0,78 ± 0,18	0,82 ± 0,21

Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz und der Dialysepflichtigkeit mit Häufigkeiten bei den teilnehmenden Patienten:

Tabelle 3: Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz bei den teilnehmenden Patienten

Grunderkrankungen	Laktat-Gruppe	Bikarbonat/Laktat-Gruppe
IgA Nephropathie	4	2
diabetische Nephropathie	1	1
mesangioproliferative GN	1	1
unklare Genese	1	1
Systemische LE	0	2
maligne Nephrosklerose	0	1
rapid progressive GN	1	0
Polyzystische Degeneration	0	1
Morbus Wegner	1	0
Pylonephritis	1	0
Glomerulonephritis	0	1

2.3 DIALYSELÖSUNGEN

Dialyselösungen haben einen negativen Einfluss auf die Langzeitfunktion des Peritoneums. Diese negativen Einflüsse der DL werden durch den niedrigen pH-Wert, den Puffer Laktat, die hohe Osmolarität, Glukose und Glukoseabbauprodukte (GDP) vermittelt. Klinisch führen diese Einflüsse zu einem zunehmenden Funktionsverlust des Peritoneums, das heißt einem Ultrafiltrationsversagen der peritonealen Membran. In der unten aufgeführten Tabelle 4 und 5 sind die Zusammensetzungen der zwei modernen Dialyselösungen, die im Rahmen dieser Studie miteinander verglichen wurden, dargestellt.

Tabelle 4: Zusammensetzung von Physioneal 40

Bestandteile von Physioneal 40

	Glucose 1,36%	Glucose 2,27%	Glucose 3,86%
<i>Kleine Kammer A</i>			
Glucose-Monohydrat	41,25 g/l	68,85 g/l	117,14 g/l
wasserfreie Glucose	37,5 g/l	62,6 g/l	106,5 g/l
Calciumchlorid 2 H ₂ O	0,507 g/l	0,507 g/l	0,507 g/l
Magnesiumchlorid-Hexahydrat	0,140 g/l	0,140 g/l	0,140 g/l
<i>Große Kammer B</i>			
Natriumchlorid	8,43 g/l	8,43 g/l	8,43 g/l
Natriumhydrogencarbonat	3,29 g/l	3,29 g/l	3,29 g/l
Natrium-(S)-Lactat	2,63 g/l	2,63 g/l	2,63 g/l
<i>Gebrauchsfertige Lösung nach dem Mischen</i>			
Glucose-Monohydrat	15,0 g/l	25,0 g/l	42,5 g/l
wasserfreie Glucose	13,6 g/l	22,7 g/l	38,6 g/l
Calciumchlorid 2 H ₂ O	0,184 g/l	0,184 g/l	0,184 g/l
Magnesiumchlorid-Hexahydrat	0,051 g/l	0,051 g/l	0,051 g/l
Natriumchlorid	5,38 g/l	5,38 g/l	5,38 g/l
Natriumhydrogencarbonat	2,10 g/l	2,10 g/l	2,10 g/l
Natrium-(S)-Lactat	1,68 g/l	1,68 g/l	1,68 g/l
pH-Wert	7,4	7,4	7,4
Osmolarität	344 mOsmol/l	395 mOsmol/l	483 mOsmol/l

Tabelle 5: Zusammensetzung von Gambrosol Trio 40

Bestandteile von Gambrosol Trio 40

Glucose-Kompartimente A und B			
D-Glucose	500 g/l		
Natriumchlorid	5,38 g/l		
Elektrolyt-Kompartimen C			
Natriumchlorid	5,38 g/l		
Natrium-(S)-lactat	4,72 g/l		
Calciumchlorid 2 H ₂ O	0,209 g/l		
Magnesiumchlorid 6 H ₂ O	0,054 g/l		
Gebrauchsfertige Lösungen nach dem Mischen:			
	Kammer A+C l (low)	Kammer B+C m (medium)	Kammer A+B+C h (high)
Glucosegehalt	1,50%	2,50%	3,90%
Ultrafiltration	niedrig	mittel	hoch
Natrium	133 mmol/l	132 mmol/l	131 mmol/l
Calcium	1,38 mmol/l	135 mmol/l	1,31 mmol/l
Magnesium	0,26 mmol/l	0,25 mmol/l	0,24 mmol/l
Chlorid	95,4 mmol/l	95,2 mmol/l	95,2 mmol/l
Lactat	41 mmol/l	40 mmol/l	39 mmol/l
Glucose	85 mmol/l	139 mmol/l	215 mmol/l
pH-Wert	5,5-6,5	5,5-6,5	5,5-6,5
Osmolarität	356 mOsm/l	408 mOsm/l	482 mOsm/l

2.4 BIOKOMPATIBILITÄTSPARAMETER

2.4.1 ISOLATION VON PERITONEALEN MAKROPHAGEN

2.4.1.1 RPMI 1640 Zellkulturmedium

Als Nährmedium für die Zellkultur wurde in den Versuchen RPMI 1640 verwendet (Tabelle 6).

Tabelle 6: Zusammensetzung des RPMI 1640

Zusatz	Endkonzentration in RPMI 1640
Fetales Kälberserum	100 µl/ml
Penicillin	50 IU/ml
Streptomycin	50 µg/ml
Amphotericin B	0,25 µl/ml

2.4.1.2 Krebs-Ringer-Phosphat-Puffer (KRPB)

KRPB-Puffer wurde für die Herstellung von Zymosanlösung benötigt. In Tabelle 7 sind alle Stoffe (Merck, Darmstadt, Deutschland) und die genauen Mengen aufgezählt, die für die Herstellung von KRPB-Puffer angewendet wurden. Diese Stoffe wurden in einigen Millilitern Aquadest gelöst und auf einen Liter Aquadest aufgefüllt. Anschließend wurde die hergestellte Lösung mit einem Einmalfilter (Porengröße 0,2 µm) (Schleicher & Schuell, Dassel, Deutschland) steril filtriert. Der pH-Wert des gebrauchsfertigen Puffers betrug 7,0.

Tabelle 7: Zusammensetzung des KRPB-Puffers

Zusatz	Mengen
Na ₂ HPO ₄ + 7 H ₂ O	12,7 mM
D-Glucose	11,0 mM
NaCl	120 mM
KCl	4,8 mM
CaCl ₂	0,7 mM
MgSO ₂ + H ₂ O	1,2 mM

2.4.1.3 Herstellung von Zymosan-Lösung

Zymosan ist ein Polysaccharid, welches aus den Hefestamm *Saccharomyces* gewonnen wird. Zymosan-Stammlösung wird von den peritonealen Makrophagen und Monozyten aufgenommen und zeigt somit ihre Phagozytosefähigkeit. Für die Herstellung von Zymosan-Stammlösung wurden 40 mg Zymosan-Pulver (Sigma-Aldrich Chemikalien GmbH, Steinheim, Deutschland), 1 ml KRPG-Puffer und 3 ml gepooltes humanes Serum in einem 15 ml Falcon-Tube (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) gegeben und 30 min bei 37°C im Rotationsinkubator aufgelöst. Um sicher zu sein, dass sich das Zymosan aufgelöst hat, wurde die Lösung unter dem Mikroskop auf Klumpen kontrolliert. Die Lösung wurde dann bei Raumtemperatur für 10 min mit 300 g zentrifugiert. Der Überstand abpipettiert und das Pellet in 2 ml KRPG-Puffer gegeben. Anschließend wurde dieses zweimalig jeweils für 10 min bei RT mit 300 g zentrifugiert. Der Überstand verworfen und das Pellet mit 2 ml KRPG gewaschen. Zuletzt wurde das Pellet mit 4 ml KRPG-Puffer aufgefüllt. Es ergab sich eine Endkonzentration von 10 mg/ml Zymosan. Diese wurde bei - 70°C gelagert.

2.4.1.4 Isolation humaner peritonealer Makrophagen aus gebrauchtem Dialysat

Der "last bag" des Patienten wurde nach einer Verweildauer von 6 Stunden mittels CAPD-Handwechsel gewonnen. Aus diesem gebrauchten Peritonealdialysat wurden dann die Peritonealmakrophagen (PM Φ) isoliert. Um die Adhäsion der PM Φ an die Kunststoffoberfläche des Leerbeutels zu minimieren, wurde dieser bereits 10 min vor dem Wechsel in eine mit Eis gefüllter Styroporbox gelegt. Somit konnte das Dialysat binnen kurzer Zeit auf 4°C abgekühlt werden. Die weiteren Isolationsschritte erfolgten ebenfalls bei einer Temperatur von 4 °C. Um die Adhäsionsfähigkeit der PM Φ für den Zeitraum der Isolation zu blockieren, wurden alle Reagenzien, Behältnisse und Geräte auf 4°C temperiert. Das gewonnene Dialysat wurde dann in 50 ml Falcon Tubes gefüllt und bei 350 g für 30 min zentrifugiert. Danach wurde der Überstand rasch verworfen, das Zellpellet resuspendiert und vorsichtig abpipettiert. Die Tubes wurden mit jeweils 1 ml PBS-Puffer (Serag Wiessner, Naila, Deutschland) gespült. Die Zellsuspension von allen Tubes wurden in einem 50 ml Falcon Tube gesammelt. Anschließend wurde ein zweites Mal bei 350 g zentrifugiert. Durch diesen Spülvorgang konnten mehr Zellen isoliert werden und zudem wurde dadurch verbleibendes Dialysat ausgewaschen. Nach dem Waschen wurden die Zellen in der verbleibenden Flüssigkeit resuspendiert.

2.4.1.5 Zellzahlbestimmung

Die Zellzahlbestimmung erfolgte lichtmikroskopisch mit Hilfe der Neubauer-Zählkammer (SM-LUX Leitz, Wetzlar, Deutschland). Zur Durchführung wurden 2 µl der gewonnenen Zellsuspension mit 2 µl einer 4 %igen Essigsäure (Merck, Darmstadt, Deutschland) sowie 2 µl eines 0,5%igen Trypanblau- und 16 µl PBS-Lösung versetzt. Es wurden 4x16 große Felder sowie die lebende, ungefärbte Zellen am rechten und unteren Rand ausgezählt. Der Mittelwert wurde mit dem Verdünnungsfaktor (1:10) sowie 10000 multipliziert. Auf diese Weise wurde die Zellzahl in 1 ml Zellsuspension berechnet.

2.4.1.6 Trypanblau-Färbung

Trypanblau ist ein saurer Farbstoff mit einer molaren Masse von 960,83 g/mol. Er wird so genannt, weil er Trypanosomen (Erreger von Schlafkrankheit) tötet. Durch die negative Ladung von Trypanblau kann der Farbstoff nur in Zellen mit defekter Zellmembran penetrieren. Um die Vitalität von Zellen zu prüfen wird deshalb Trypanblau-Färbung (Seromed, Pollenfeld, Deutschland) angewandt. Das Trypanblau diffundiert durch die geschädigten Zellmembranen von abgestorbenen Zellen in das Cytosol und färbt diese Zellen tiefblau. Vitale Zellen nehmen derartige Farbstoffe nicht auf und erscheinen unter dem Mikroskop leuchtend hell. Die Farbstoffaufnahme ist abhängig von dem pH-Wert (am besten bei einem pH von 6,6-7,6), der Farbstoffkonzentration, der Temperatur sowie der Färbedauer. Aus diesem Grund ist ein Vitalitätstest unter standardisierten Bedingungen durchzuführen. Bei langer Einwirkzeit des Trypanblau ist ein Anstieg von toten Zellen zu beobachten. Phagozytierende Zellen wie Makrophagen und Fibrozyten können den Farbstoff Trypanblau auch aktiv aufnehmen.

2.4.1.7 Zymosan-Phagozytose-Assay

Mittels Zymosan-Phagozytose-Assay wurde die Phagozytosefähigkeit der isolierten PMΦ bestimmt. Die isolierten PMΦ wurden in RPMI 1640 plus Zusätze auf eine Zellzahl von 2x1000 000 Zellen pro ml eingestellt. 1 ml dieser Zellsuspension wurde in einer Kunststoffpetrischale (Inter Med Nunc, Nunclon Delta, Roskilde, Dänemark) für 90 min bei 37 °C und 5 % CO₂ inkubiert (Begasungsschrank BB 16, Heraeus instruments, Hanau, Deutschland). Während dieser Zeit kam es zur Adhärenz der Makrophagen an der Kunststoffoberfläche der Petrischale. Anschließend wurden die Zellen dreimal mit 37 °C warmen PBS-Puffer gewaschen. Es folgte eine Inkubation für 30

min mit 1 ml der Zymosan-Nährmedium-Arbeitslösung. Die Zymosan-Nährmedium-Arbeitslösung bestand aus einer frisch angesetzten Verdünnung von 10 µl ST-Zymosan-Stammlösung und 990 µl RPMI 1640 plus Zusätze. Diese Lösung wurde vor jedem Versuch neu angesetzt. Während der 30-minütigen Inkubation begannen die PMΦ die Zymosanpartikel zu phagozytieren (siehe Abbildung 6). Anschließend wurde der Ansatz 6-mal mit warmem PBS-Puffer gewaschen und über Nacht luftgetrocknet. Am nächsten Tag wurden die Zellen mittels Diff-Quick-Färbung gefärbt. Zuletzt wurden die Zellen, die ein oder mehrere Zymosanpartikel aufgenommen hatten lichtmikroskopisch bei 1000-facher Vergrößerung ausgezählt und der prozentuale Anteil bestimmt.



Abbildung 6: Phagozytose von Zymosan durch peritoneale Makrophagen

2.4.1.8 Diff-Quick-Färbung

Die Diff-Quick-Färbung (Dade Diff-Quick, Dade AG, Düringen, Schweiz) ist eine modifizierte Pappenheim-Färbung. Unter anderem wird diese Färbung als Schnellfärbemethode zur Herstellung von Differenzialblutbildern aus Blutaussstrichen verwendet. Die mit Zymosan-Phagozytose-Assay behandelten und luftgetrockneten PMΦ wurden am nächsten morgen 2-mal mit 1 ml der Fixierlösung (Fast Green in Methanol {2 mg/l}) unter leichtem Schwenken je 1 min lang fixiert.

Danach wurde die Fixierlösung abgesaugt und in gleicher Weise die Anfärbung des eosinophilen Zytoplasmas mittels der Färbelösung 1 (Eosin G in Phosphatpuffer {1,22 g/l; pH 6,6}) vorgenommen. Die Anfärbung der basophilen Zellkernen erfolgte anschließend mit Färbelösung 2 (Thiazin-Farbstoff in Phosphatpuffer {1,1 g/l; pH 6,6}). Zuletzt wurden die Petrischalen mit Aquadest abgespült, die Färbung bei Raumtemperatur luftgetrocknet und lichtmikroskopisch ausgewertet.

2.4.2 ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)

ELISA ist eine weit verbreitete immunologische Methode mit der bestimmte Moleküle (vor allem Proteine) unter Bildung von Antikörper-Antigen-Komplexe nachgewiesen werden. Zum Nachweis eines bestimmten Proteins werden die passenden Antikörper (bzw. Antigene) benötigt. Diese werden vorher mittels verschiedenen gentechnischen oder zellbiologischen Verfahren hergestellt.

Das Prinzip funktioniert wie folgt:

- Zunächst wird der Reaktant (Antikörper oder Antigen) auf eine spezielle Oberfläche in einer Mikrotiterplatte (Immunsorbent) gecoatet. Durch den Zusatz einer Proteinlösung (z.B. BSA, Bovines serum Albumin) wird die Bindung von anderen Proteinen an die Platte verhindert.
- Der Antikörper (häufig der sekundäre Antikörper) ist an einem Enzym gekoppelt. Als Kopplungsenzyme werden häufig alkalische Phosphatase (AP) oder Meerretich-Peroxidase (HRP) verwendet. Die durch das Enzym katalysierte Reaktion wandelt ein farbloses Substrat in ein gefärbtes Produkt um. Die Platte wird anschließend unter einem Spektralphotometer ausgewertet. Auf diese Weise wird die Antigen-Antikörper-Reaktion sichtbar.

Es gibt verschiedene Varianten des ELISA:

1. Antibody capture assay:

Hierbei wird ein bestimmter Antikörper mit einem bekannten Antigen nachgewiesen.

2. Antigen capture assay:

Nachweis eines bestimmten Antigens mit einem bekannten Antikörper.

3. Two antibody assay (Sandwich assay):

Bei dieser Methode werden zum Nachweis eines bestimmten Antigens zwei Antikörper verwendet. Der erste Antikörper (primärer AK) wird auf einer speziellen Platte fixiert. An dem zweiten Antikörper (sekundärer AK) ist ein Enzym gekoppelt. Beide Antikörper binden an verschiedenen Epitopen des Antigens wie ein Sandwich.

2.4.2.1 Interleukin-6 (IL-6) ELISA

Zum Nachweis von IL-6 in verschiedenen Proben wurde der human IL-6 ELISA der Firma R&D Systems Inc. (Minneapolis, USA) verwendet. Das weitere Vorgehen erfolgte nach den Angaben des Herstellers. Serum- und 6-Stunden-Nativedialysatproben wurden unverdünnt gemessen.

2.4.2.2 Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) ELISA

Auch der TGF- β 1 wurde mit ELISA der Firma R&D nachgewiesen. Das Dialysat des last bag wurde dabei mit 1:1,4 verdünnt. Das Serum wurde 10-fach und das Plasma 4-fach verdünnt. Das weitere Vorgehen erfolgte nach den Angaben des Herstellers.

2.4.2.3 Vascular Endothelial Growth Faktor (VEGF) ELISA

Die Bestimmung von VEGF erfolgte mittels VEGF-ELISA der Firma R&D System. Der Versuchsaufbau erfolgte gemäß den Anweisungen des Herstellers.

2.4.2.4 Tumorantigen CA 125

Der Tumorantigen CA 125 wurde mittel eines „electro chemoluminescens immuno assay“ (ECLIA) (Lecsys 2010, Roche Diagnostics, Heidelberg, Deutschland) bestimmt.

2.5 PERITONEALE TRANSPORTFÄHIGKEIT

2.5.1 PERITONEALER EQUILIBRATIONSTEST (PET)

Bei PET handelt es sich um eine standardisierte Methode zur Bestimmung der peritonealen Transportkinetik. Er dient der Diagnostik der individuellen Membraneigenschaften bezüglich des Wasser- und Stofftransportes [147]. Der Test wird 4-6 Wochen nach Einleitung der Dialyse und dann routinemäßig einmal pro Jahr oder bei Veränderungen der Transporteigenschaften des Peritoneums durchgeführt. An Hand dieses Verfahrens wird unter standardisierten Bedingungen zu bestimmten Zeitpunkten das Verhältnis einer Substanz (z.B. Kreatinin, Harnstoff etc.) in Dialysat und Plasma (D/P-Ratio) analysiert. Außerdem kann mittels PET die Glucosekonzentration im Dialysat und das UF-Volumen nach 4 Stunden Verweilzeit bestimmt werden. Es gibt standardisierte Equilibrationkurven und Ultrafiltrationsprofile (Abbildung 7). Der Vergleich zwischen den ermittelten Messungen und den Standardkurven erlauben die Einteilung in vier unterschiedlichen Transportraten.

1. Niedrige Transportrate (Low-Transporter)
 - D/P-Ratio für Kreatinin nach 4 Stunden: 0,34 bis 0,50
 - D/D0-Verhältnis für Glukose nach 4 Stunden: 0,49 bis 0,61
2. Niedrige durchschnittliche Transportrate (Low-Average-Transporter)
 - D/P-Ratio für Kreatinin nach 4 Stunden: > 0,50 bis 0,65
 - D/D0-Verhältnis für Glukose nach 4 Stunden: 0,38 bis < 0,49
3. Hohe durchschnittliche Transportrate (High-Average-Transporter)
 - D/P-Ratio für Kreatinin nach 4 Stunden: > 0,65 bis 0,81
 - D/D0-Verhältnis für Glukose nach 4 Stunden: 0,26 bis < 0,38
4. Hohe Transportrate (High-Transporter)
 - D/P-Ratio für Kreatinin nach 4 Stunden: > 0,81 bis 1,03
 - D/D0-Verhältnis für Glukose nach 4 Stunden: 0,12 bis < 0,26

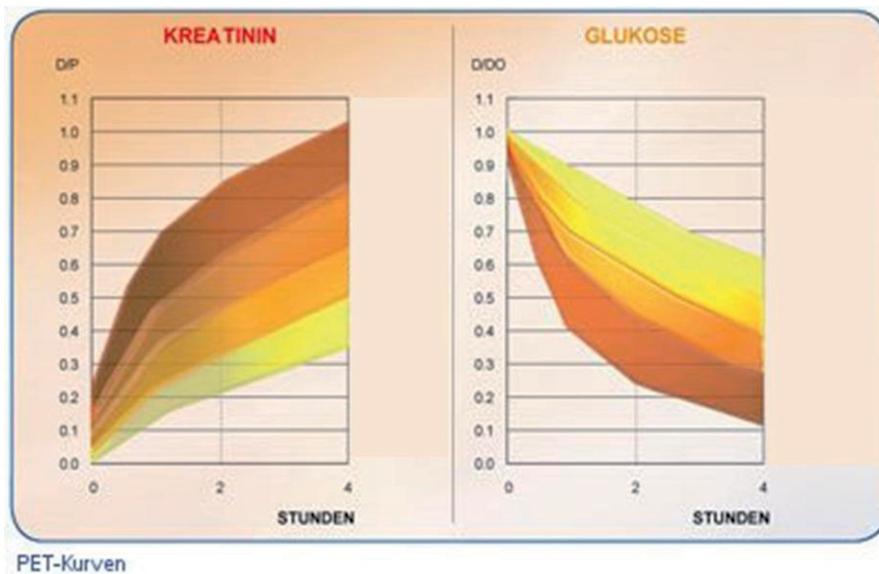


Abbildung 7: Unterschiedliche Transportraten für Kreatinin und Glukose (modifiziert nach "Verfahren der PD", Baxter)

Die klinischen Konsequenzen sind dabei, dass insbesondere die Dialysatverweilzeit den Ergebnissen des PET angepasst werden sollten, um optimale Entgiftung und Ultrafiltration zu gewährleisten. Patienten mit langsameren Transportraten benötigen eine längere Verweilzeit als Patienten mit schnellen Transportraten, die gut mit der APD und kurzen Verweilzeiten behandelt werden können.

Erweiterter PET:

Bei dem erweiterten PET wird dem Dialysatbeutel mit 3,86%iger Glukoselösung vor dem Infundieren in die Bauchhöhle 300 ml einer 6%igen Dextran 70 zugefügt. Dextran 70 ist ein Glukosepolymer und wird intraperitoneal nur gering metabolisiert. Durch den Zusatz von Dextran 70 bei der PET Untersuchung kann die Flüssigkeitskinetik des Peritoneums am Besten erfasst werden.

Durchführung des erweiterten PET:

Wichtig war es bei jedem Auslauf und Einlauf die Menge des Dialysats zu dokumentieren. Vor dem Applizieren der DL in dem Bauchraum wurde die Lösung mittels einer Heizplatte auf 37°C erwärmt. Der PET wurde morgens mit dem Dialysatauslauf begonnen. Danach wurde die Peritonealhöhle mit zwei Litern einer 1,36%igen DL gespült und die Lösung wurde sofort wieder raus gelassen. Der richtige Testbeutel besteht aus hochprozentiger (3,86%) Glukoselösung. Bei allen Patienten wurde ein so genannter erweiterter PET durchgeführt [78]. Hierbei wurden dem Testbeutel 300 ml einer 6%iger Dextran 70, gelöst in 0,9%iger NaCl Lösung (Longasteril;

Bad Hamburg, Deutschland), infundiert und gut gemischt. Anschließend wurde genau 2150 ml dieser Lösung in dem Bauchraum appliziert. Der Testzeitraum betrug 240 Minuten. Dialysatproben wurden dabei zum Zeitpunkt 0 dann nach 15, 60, 120 und 240 Minuten über den Infusionsstutzen des Dialysatbeutels unter aseptischen Bedingungen entnommen. Hierzu wurde ein Flüssigkeitsvolumen von ca. 200 ml aus dem Bauchraum in den Auslaufbeutel entleert, gut gemischt und einige ml davon als Probe entnommen. Das restliche Dialysat wurde wieder in die Peritonealhöhle instilliert. Um Kontaminationen zu verhindern wurde der Infusionsstutzen mit einer sterilen Kapsel verschlossen. Nach den 4 Stunden wurde die Testlösung vollständig entleert. Die Peritonealhöhle wurde wie am Anfang mit 2 Litern einer 1,36%igen frischen DL gespült. Serumproben wurden am Anfang und am Ende des Tests entnommen. Die entnommenen Blutproben und die Dialysatproben wurden ins Zentrallabor der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geschickt. Hier erfolgte die Analyse der Proben. Mit dem Synchron Clinical System CX5Δ (Beckmann Coulter GmbH, Krefeld, Deutschland) wurden das Kreatinin, Harnstoff und die Elektrolyte bestimmt. Für die Glucosemessung wurde die Hexokinase-Methode (EPOS 5060, Eppendorf, Hamburg, Deutschland) angewendet. Das Albumin wurde mit Hilfe der Nephelometrie (BN II, Dade-Behring, Marburg, Deutschland) bestimmt.

Außerdem wurden gleichzeitig zu den genannten Zeitpunkten Dialysatproben zur Bestimmung von Dextran gewonnen. Diese Proben wurden in das nephrologische Labor der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gebracht und bearbeitet. Hier wurde die Dextranskonzentration im Dialysat mit der HPLC („high performance liquid chromatography) quantifiziert.

HPLC (High Performance Liquid Chromatography)

Bei HPLC handelt es sich um ein Flüssigchromatographie-Verfahren. Mit dieser Methode werden unterschiedliche Substanzen in der sogenannten Mobilphase (flüssiger Laufmittel) auf einer stationären Phase (Trennsäule) befördert. Die Trenngeschwindigkeit hängt von den Wechselwirkungen zwischen der Probe, der stationären Phase und der mobilen Phase ab. Bei starker Wechselwirkung verbleibt der Substanz relativ lange in der stationären Phase und die Trenngeschwindigkeit ist somit verlangsamt. Die Substanzen werden am Ende der stationären Phase an Hand von Detektoren nachgewiesen.

Weitere Techniken, die bei der Bestimmung der PET-Daten in den Laboren zum Einsatz kamen, waren das isokratische Pumpensystem LC-250 (Perkin-Elmer, Rodgau-Jügesheim, Deutschland), die Bio-Gel Säule TSK 30 XL (Bio-Rad, München, Deutschland) und das Refraktometer LC-30 der Firma Perkin-Elmer.

2.5.1.1 Peritonealer Stofftransport

2.5.1.1.1 D/P Ratio

Der peritoneale Stofftransport für Kreatinin und Harnstoff für die Zeitpunkte 15, 60, 120 und 240 Minuten wurde mittels PET-Untersuchung ermittelt. Das Dialysat/Plasma-Konzentrationsverhältnis (D/P_{Ratio}) von Kreatinin und Harnstoff wurde durch die Division der Dialysatkonzentration D_t der jeweiligen Substanz zu einem definierten Zeitpunkt mit dem arithmetischen Mittel P_m der Plasmakonzentration dieser Substanz errechnet.

$$D/P_{\text{Ratio}} = D_t/P_m$$

2.5.1.1.2 Massentransfer-Flächenkoeffizient (MTAC)

Der Massentransfer-Flächenkoeffizient (MTAC) ist die theoretisch maximale Clearance eines niedermolekularen Stoffes zu Beginn eines Dialysatzyklus. Er ist ein Maß für die effektive peritoneale Oberfläche. Es wurden unterschiedliche Formeln für die Berechnung des MTAC entwickelt. Bei den Formeln von Garred und Waniewski [42, 156] sind die Bedeutung von Diffusion und Konvektion auf den niedermolekularen Stofftransport unterschiedlich. Unter Einsatz von nieder-osmolaren Lösungen spielt die Diffusion eine große Rolle und unter Verwendung von hoch-osmolaren Lösungen (3,86%ige Glukoselösung, wie bei PET) die Konvektion. Bei dem Berechnungsmodell von Garred ist die Bedeutung von Konvektion größer als die der Diffusion. Nach der Formel von Garred wurde der MTAC wie folgt berechnet:

$$MTAC [ml / min] = \frac{V_d}{t} \times \ln \left(\frac{V_i \times P}{V_d \times (P - D_t)} \right)$$

V_d = Auslaufvolumen

V_i = instilliertes Volumen

D_t = Dialysatkonzentration des Stoffes zum Zeitpunkt t

P = mittlere Plasmakonzentration des Stoffes

2.5.1.2 Berechnungen zum Flüssigkeitstransport

2.5.1.2.1 Intraperitoneales Volumen (IPV)

Zu Bestimmung des Volumens bei der PET-Untersuchung wurde das Glucosepolymer Dextran 70 angewendet. Da dieser Stoff intraperitoneal nur gering metabolisiert wird, können damit einzelne Transportwege für Flüssigkeit erfasst werden. Für viele Berechnungen der peritonealen Transportrate wird das intraperitoneale Volumen (IPV) benötigt. Das IPV wurde für die Zeitpunkte $t = 60 \text{ min}$, $t = 120 \text{ min}$ und $t = 240 \text{ min}$ berechnet. Für die Berechnung von IPV wurde die Dextrankonzentration des Dialysat zum Zeitpunkt $t = 15 \text{ min}$ mit dem Einlaufvolumen von 2150 ml multipliziert und durch die Dextrankonzentration zum Zeitpunkt t_x dividiert.

2.5.1.2.2 Residualvolumen (RV)

Das Residualvolumen berechnet sich, indem man das Volumen und die Dextrankonzentration (V_{rs} und C_{rs}) des letzten Spülbeutels miteinander multipliziert und anschließend durch die Dextrankonzentration der Testlösung bei $t = 240 \text{ min}$ (C_{ts}) dividiert.

$$RV(\text{ml}) = \frac{V_{rs} \times C_{rs}}{C_{ts}}$$

2.5.1.2.3 Transkapilläre Ultrafiltration (TCUF)

Die transkapilläre Ultrafiltration bezeichnet die Änderung des intraperitonealen Volumens in Abwesenheit der lymphatischen Absorption.

$$TCUF_i(\text{ml}) = \frac{C_{15} \times V_i}{C_t} - V_i$$

C_{15} = Dextrankonzentration zum Zeitpunkt $t = 15 \text{ min}$

C_t = Dextrankonzentration zum Zeitpunkt t

V_i = instilliertes Volumen

2.5.1.2.4 Effektive lymphatische Absorptionsrate (ELAR)

Dextran wird im Peritonealraum über die lymphatischen Wege absorbiert. Durch die Abnahme der intraperitonealen Dextrankonzentration über die Zeit kann deshalb die ELAR berechnet werden.

$$ELAR_t (ml / min) = \frac{D_i - D_t}{C_{geom} \times t}$$

D_i = instillierte Dextrankonzentration ($t = 15$ min)

D_t = Dextrankonzentration zum Zeitpunkt t

C_{geom} = geometrisches Mittel der Dextrankonzentration zum Zeitraum t_0 bis t .

Die lymphatische Absorption (LA) wurde aus der Multiplikation der ELAR mit der Zeit t berechnet.

2.5.1.2.5 Effektive Ultrafiltration (EUF)

Die effektive Ultrafiltration wurde durch die Subtraktion von Ultrafiltration und lymphatische Absorption ermittelt. Sie kann auch durch die Differenz von intraperitonealem Volumen, Füllvolumen und Residualvolumen errechnet werden. Das Probenvolumen, welches während der Testphase abgenommen wurde, muss in die Berechnung einbezogen werden.

2.6 DIALYSEEFFEKTIVITÄTSPARAMETER

2.6.1 KREATININ-CLEARENCE

Die renale Kreatinin-Clearance wird wie folgt berechnet:

$$\text{Renale Kreatinin-Clearance (ml/min)} = \frac{\text{U-Krea (mg/dl)} \times V \text{ (ml)}}{\text{S-Krea (mg/dl)} \times t \text{ (min)}}$$

Für die peritoneale Kreatinin-Clearance gilt folgende Berechnung:

$$\text{Peritoneale Kreatinin-Clearance (ml/min)} = \frac{\text{D-Krea (mg/dl)} \times V \text{ (ml)}}{\text{S-Krea (mg/dl)} \times t \text{ (min)}}$$

U-Krea = Kreatininkonzentration im 24 Stunden-Urin (mg/dl)

S-Krea = Kreatininkonzentration im Serum (mg/dl)

D-Krea = Kreatininkonzentration im Dialysat (mg/dl)

V = Sammelvolumen in 24 Stunden (ml)

t = Zeit (min)

Die wöchentliche Gesamt-Kreatinin-Clearance (Cw Krea oder wCCr) wird aus der Summe von renaler und peritonealer Kreatinin-Clearance berechnet:

$$Cw \text{ Krea (l/Woche)} = (Cr \text{ Krea} + Cp \text{ Krea}) \times 10,08$$

Das wird auf die Standardkörperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ bezogen.

2.6.2 HARNSTOFF-ELIMINATION (KT/V)

Durch die Berechnung des Kt/V wird das zeitabhängige Verhalten von Harnstoff und seiner Entstehungsrate ermöglicht. Harnstoff spielt bei der Beurteilung der Dialyseeffektivität eine wichtige Rolle.

$$(K * t)/V$$

K = Harnstoff-Clearance (renale und peritoneale Clearance in ml/min)

t = Behandlungszeit (min)

V = Gesamtkörperwasser und damit das Harnstoff-Verteilungsvolumen (ml).

Das Harnstoffverteilungsvolumen wird mit Hilfe der Watson Formel berechnet. Bei dieser Berechnung wird das Geschlecht, Alter und Körpergröße berücksichtigt [157].

Proteinkatabolismus (nPCR)

Ein weiterer wichtiger Parameter, der in engem Zusammenhang mit dem Kt/V steht, ist die nPCR (normalized Protein catabolic rate). Mit der nPCR wird nach einer Formel von Randerson die Eiweißzufuhr bei stoffwechselstabilen Patienten aus dem Dialysat und dem im Urin befindlichen Harnstoff (Gesamtharnstoff im Dialysat und Urin über 24 Stunden) errechnet.

$$nPCR = 10,76 \times (G\text{-Harnst.} + 1,46) / V\text{-Harnst.}$$

G-Harnst. = Harnstoffgerationsrate (mg/min)

V-Harnst. = Harnstoffverteilungsvolumen nach der Watersonformel

Renale Restdiurese (RD)

Die renale Restdiurese trägt bei vielen Patienten erheblich zur Entgiftung und Entwässerung bei. Je höher die renale Restdiurese, desto geringer ist die erforderliche peritoneale Ultrafiltration. Dadurch kann der Einsatz höherprozentiger Glukoselösung reduziert werden. Durch geringere Glukosezufuhr resultiert wiederum eine geringere strukturelle Veränderung des Peritoneums. Die Restdiurese wurde deshalb regelmäßig von den Patienten protokolliert.

2.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die Daten dieser Arbeit wurden mittels des Programms Microsoft Excel 2003 aufgenommen und ausgewertet. Auch die statistische Analyse erfolgte mit Microsoft Excel 2003 und 2007.

Zur Auswertung der Daten wurden die Mittelwerte, Standardabweichungen sowie die Varianzen der verschiedenen Parameter bestimmt. Zum Vergleich der Mittelwerte von verschiedenen Daten wurde der T-Test angewandt. Es wurde dabei untersucht, ob sich die Werte der beiden Gruppen signifikant voneinander unterscheiden. Ein signifikanter Unterschied bestand bei $p \leq 0,05$.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen wurden auf 2 Stellen hinter dem Komma und die p-Werte auf 3 Stellen hinter dem Komma aufgerundet.

3 ERGEBNISSE

3.1 BIOKOMPATIBILITÄT

3.1.1 ISOLATION PERITONEALE MAKROPHAGEN

Die peritonealen Makrophagen (PM Φ) wurden wie im Methodenabschnitt beschrieben aus dem Auslaufdialysat (6-8-stündige Verweildauer) der Patienten gewonnen. Im Durchschnitt waren bei der Laktat-Gruppe $9,06 \pm 4,11$ Mill. Zellen und bei der Bikarbonat/Laktat-Gruppe $5,35 \pm 2,39$ Mill. Zellen aus einem Auslaufbeutel zu isolieren (Abbildung 8). Bei dem Vergleich der Werte beider Gruppen mittels T-Test war ein statistisch signifikante Unterschied zu erkennen ($p = 0,023$).

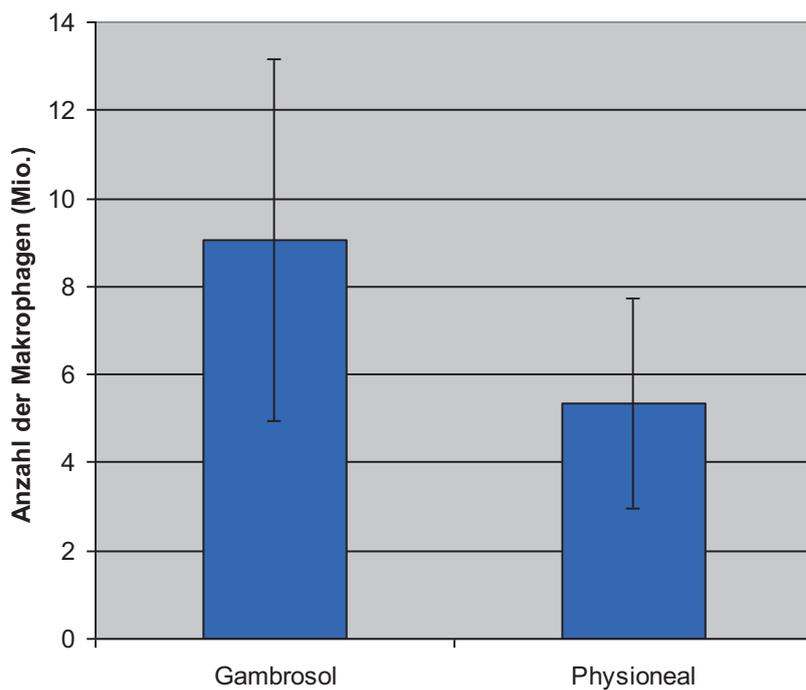


Abbildung 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der isolierten peritonealen Makrophagen (PM Φ) bei Laktat- (Gambrosol) sowie Bikarbonat/Laktat-Gruppe (Physioneal)

3.1.2 PHAGOZYTOSEAKTIVITÄT DER PERITONEALEN MAKROPHAGEN

Wie bereits im Abschnitt 2.4.1.7 beschrieben wurden die peritonealen Makrophagen (PMΦ) 30 Minuten mit Zymosan-Nährmedium-Arbeitslösung inkubiert. Anschließend wurden 2 mal 200 Zellen unter dem Lichtmikroskop ausgezählt und der prozentuale Anteil von Zellen, die ein oder mehrere Zymosanpartikel phagozytiert haben, bestimmt. Die Phagozytoseaktivität der Laktat-Gruppe lag bei $49,26 \pm 14,82\%$ und die der Bikarbonat/Laktat-Gruppe bei $46,71 \pm 20,39\%$ (Tabelle 8). Der Vergleich beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,753$).

3.1.3 INTERLEUKIN-6 (IL-6) IM DIALYSAT

Mittels ELISA wurde im Auslaufdialysat des PET-Tests die IL-6-Konzentration bestimmt. Bei der Laktat-Gruppe war ein Mittelwert und eine Standardabweichung von $111,79 \pm 135,59$ pg/ml und bei der Bikarbonat/Laktat-Gruppe Werte von $82,34 \pm 75,39$ pg/ml zu messen (Tabelle 8). Signifikante Gruppenunterschiede waren dabei nicht zu erkennen ($p = 0,556$).

3.1.4 CANCER ANTIGEN 125 (CA 125) IM DIALYSAT

Die Konzentration von CA 125 wurde im Dialysat des PET-Tests (nach 4-stündiger Verweildauer) nachgewiesen. Für die Laktat-Gruppe wurden dabei einen Mittelwert und eine Standardabweichung von $29,34 \pm 16,48$ U/ml und für die Bikarbonat/Laktat-Gruppe von $17,72 \pm 13,54$ U/ml gemessen (Tabelle 8). Es zeigte sich keine Signifikanz zwischen beiden Gruppen ($p = 0,102$).

3.1.5 TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA 1 (TGF-β1) IM DIALYSAT

Auch die Konzentration von TGF-β1 wurde im last bag Dialysat des PET nach 4-stündiger Verweilzeit bestimmt. Mittelwert und Standardabweichung für die Laktat-Gruppe betrug $53,32 \pm 40,87$ pg/ml und die Werte für die Bikarbonat/Laktat-Gruppe $33,24 \pm 23,56$ pg/ml (Tabelle 8). Auch hier war kein signifikanter Unterschied festzustellen ($p = 0,195$).

3.1.6 INTERLEUKIN-1 β (IL-1 β)

Die Laktat-Gruppe zeigte bezüglich IL-1 β einen Mittelwert und eine Standardabweichung von $2,06 \pm 0,49$ pg/ml und die Bikarbonat/Laktat-Gruppe von $2,39 \pm 0,43$ pg/ml (Tabelle 8). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht zu erkennen ($p = 0,129$).

Tabelle 8: Zusammenfassung der Mittelwerte \pm Standardabweichungen der Biokompatibilitätsparameter sowie peritonealen Immunabwehr. Vergleich der beiden Gruppen mittels T-Test

	Lak.-Gruppe	Bik./Lak.-Gruppe	T-Test
Anzahl der PM Φ (Millionen)	$9,06 \pm 4,11$	$5,25 \pm 2,39$	$p = 0,023$
Phagozytoseaktivität der PM Φ (%)	$49,26 \pm 14,82$	$46,71 \pm 20,39$	$p = 0,753$
IL-1 β im 240min Dialysat (pg/ml)	$2,06 \pm 0,49$	$2,39 \pm 0,43$	$p = 0,129$
IL-6 im 240min Dialysat (pg/ml)	$111,79 \pm 135,59$	$82,34 \pm 75,39$	$p = 0,555$
TGF- β 1 im 240min Dialysat(pg/ml)	$53,32 \pm 40,87$	$33,24 \pm 23,56$	$p = 0,195$
VEGF im 240min Dialysat (pg/ml)	$18,32 \pm 7,81$	$18,23 \pm 6,95$	$p = 0,979$
CA 125 im 240min Dialysat (U/ml)	$29,34 \pm 16,48$	$17,72 \pm 13,53$	$p = 0,102$

3.2 PERITONEALER STOFF- UND FLÜSSIGKEITSTRANSPORT (ERGEBNISSE DES PET-TESTS)

3.2.1 KREATININ- UND HARNSTOFF-KONZENTRATION IM DIALYSAT

Die Kreatinin- und Harnstoff-Konzentrationen wurden zu den Zeitpunkten 0, 15, 60, 120 und 240 Minuten mittels PET-Untersuchung im Dialysat gemessen (siehe Abbildungen 9 und 10 sowie Tabelle 9). Die Kreatinin-Konzentration im Dialysat war bei der Laktat-Gruppe im Gegensatz zu der Bikarbonat/Laktat-Gruppe bereits zum Zeitpunkt 60 Minuten signifikant angestiegen. Nach 240 Minuten lag die Kreatinin-Konzentration der Laktat-Gruppe bei $7,91 \pm 2,59$ mg/dl und die der Bikarbonat/Laktat-Gruppe bei $4,9 \pm 2,53$ mg/dl. Beim Vergleich der Kreatinin-Konzentration beider Gruppen mittels T-Test waren signifikante Ergebnisse für die Zeitpunkte 60, 120 und 240 Minuten zu quantifizieren (ZP 60 Minuten: $p = 0,028$; ZP 120 Minuten: $p = 0,015$ und zum ZP 240 Minuten: $p = 0,017$).

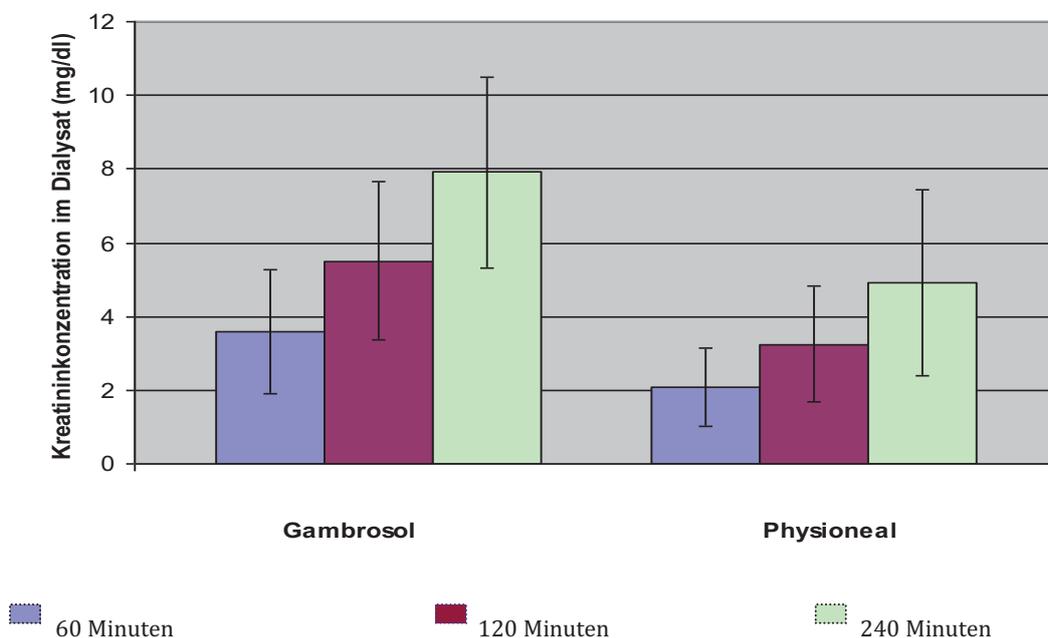


Abbildung 9: Mittelwerte \pm Standardabweichungen des Kreatinins im Dialysat (mg/dl). Laktat-Gruppe (Gambrosol) versus Bikarbonat/Laktat-Gruppe (Physionela). Vergleich der Daten zu den Zeitpunkten mittels T-Test

Bei den gemessenen Harnstoff-Konzentrationen im Dialysat waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu sehen.

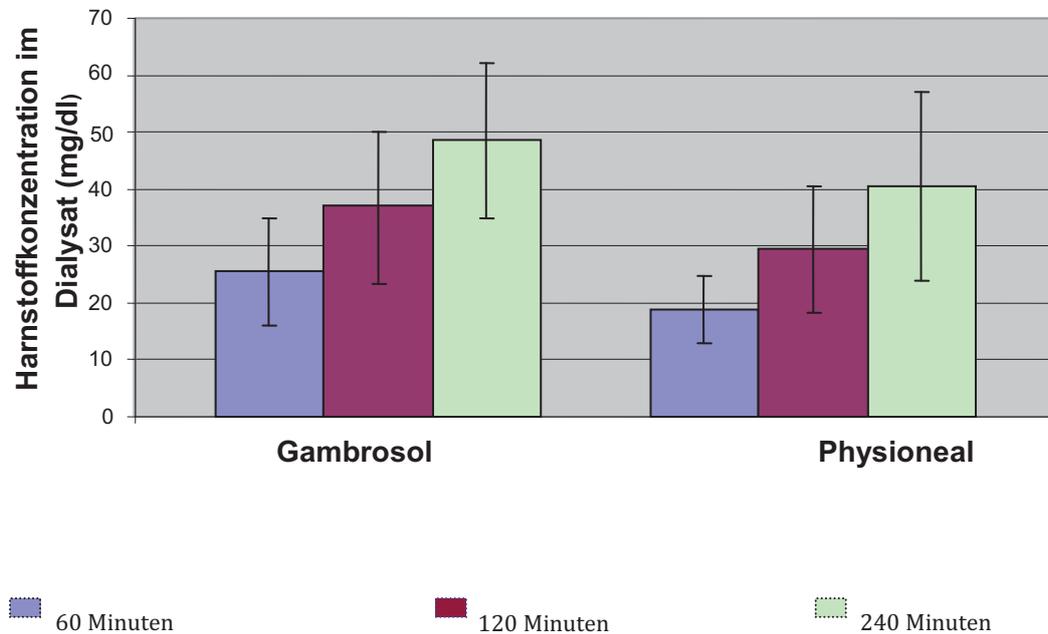


Abbildung 10: Mittelwerte ± Standardabweichungen des Harnstoffes im Dialysat (mg/dl). Laktat-Gruppe (Gambrosol) versus Bikarbonat/Laktat-Gruppe (Physioneal). Vergleich der Daten zu den Zeitpunkten mittels T-Test

3.2.2 *D/P Ratio VON KREATININ UND HARNSTOFF*

Um den peritonealen Stofftransport für Kreatinin und Harnstoff zu quantifizieren, wurden die Dialysat/Plasma-Konzentrationsverhältnisse dieser Stoffe für die Zeitpunkte 15, 60, 120 und 240 Minuten berechnet. Die Werte sind in der Tabelle 9 und graphisch in der Abbildung 11 und 12 dargestellt. Sowohl bei den Ergebnissen der D/P_{Ratio} des Kreatinin als auch des Harnstoffs waren zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede erkennbar.

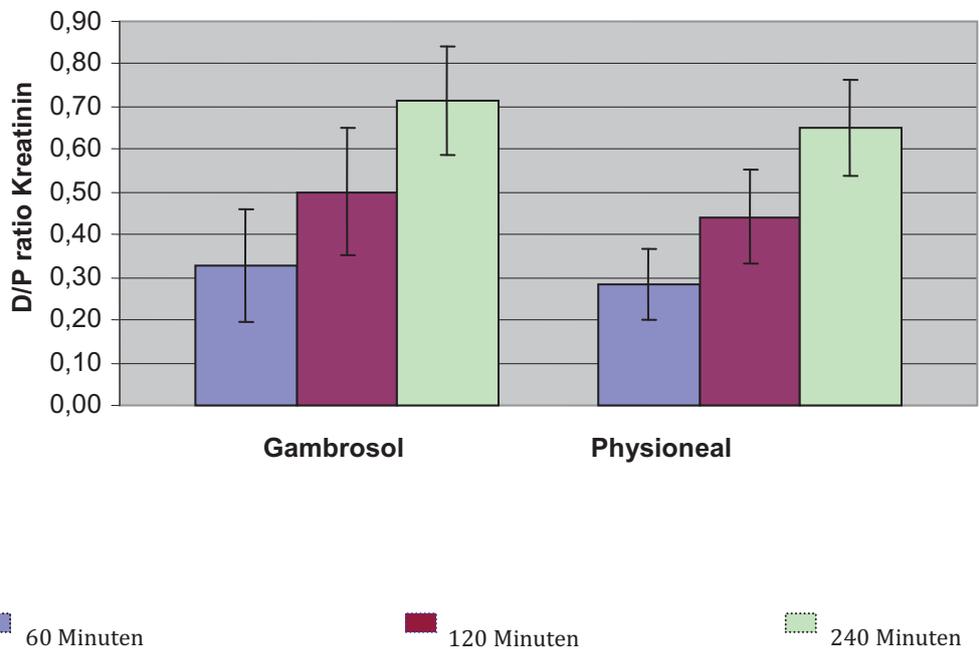


Abbildung 11: Mittelwerte \pm Standardabweichungen der D/P_{Ratio} des Kreatinins. Laktat-(Gambrosol) versus Bikarbonat/Laktat-Gruppe (Physioneal). Einzelvergleich der Daten mittels T-Test

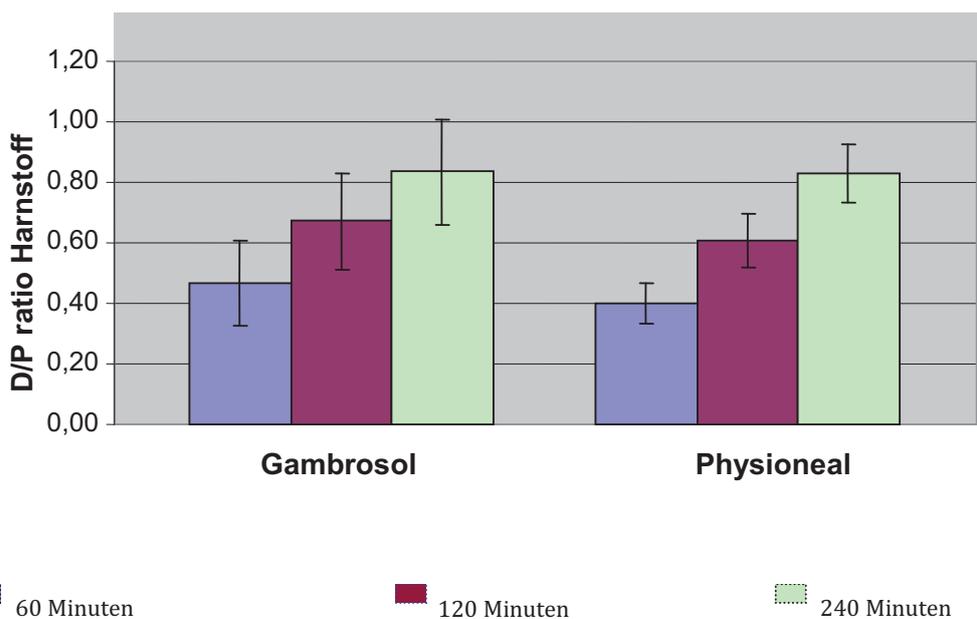


Abbildung 12: Mittelwerte \pm Standardabweichungen der D/P_{Ratio} von Harnstoff. Laktat-(Gambrosol) versus Bikarbonat/Laktat-Gruppe (Physioneal). Einzelvergleich der Daten mittels T-Test

Tabelle 9: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zum peritonealen Stofftransport von Kreatinin und Harnstoff. Laktat-Gruppe versus Bikarbonat/Laktat-Gruppe

Serumkonzentration von Kreatinin und Harnstoff			
	Lak.-Gruppe	Bik./Lak.-Gruppe	T-Test
Kreatinin (mg/dl) zum ZP 0	11,19 \pm 3,17	8,03 \pm 4,47	p = 0,085
Kreatinin (mg/dl) nach 240 min	11,11 \pm 3,29	7,82 \pm 4,47	p = 0,077
Kreatinin (mg/dl)- Mittelwert	11,15 \pm 3,23	7,92 \pm 4,47	p = 0,081
Harnstoff (mg/dl) zum ZP 0	55,80 \pm 14,55	49,50 \pm 22,47	p = 0,466
Harnstoff (mg/dl) nach 240 min	54,60 \pm 14,26	48,40 \pm 20,53	p = 0,443
Harnstoff (mg/dl)-Mittelwert	55,20 \pm 14,39	48,95 \pm 21,49	p = 0,454
Dialysatkonzentration von Kreatinin und Harnstoff			
Kreatinin (mg/dl) zum ZP 0	0,20 \pm 0,00	0,20 \pm 0,00	p = 1
Kreatinin (mg/dl) nach 15 min	1,09 \pm 0,92	0,69 \pm 0,39	p = 0,224
Kreatinin (mg/dl) nach 60 min	3,58 \pm 1,69	2,07 \pm 1,05	p = 0,028
Kreatinin (mg/dl) nach 120 min	5,50 \pm 2,14	3,24 \pm 1,57	p = 0,015
Kreatinin (mg/dl) nach 240 min	7,91 \pm 2,59	4,90 \pm 2,52	p = 0,017
Harnstoff (mg/dl) zum ZP 0	2,24 \pm 0,12	2,30 \pm 0,00	p = 0,151
Harnstoff (mg/dl) nach 15 min	9,18 \pm 7,44	6,16 \pm 1,72	p = 0,227
Harnstoff (mg/dl) nach 60 min	25,45 \pm 9,49	18,91 \pm 5,82	p = 0,080
Harnstoff (mg/dl) nach 120 min	37,11 \pm 13,06	29,43 \pm 11,07	p = 0,173
Harnstoff (mg/dl) nach 240 min	48,60 \pm 13,65	40,57 \pm 16,60	p = 0,253
D/Pratio von Kreatinin und Harnstoff			
D/Pratio Kreatinin: 15 min	0,10 \pm 0,08	0,09 \pm 0,021	p = 0,652
D/Pratio Kreatinin: 60 min	0,33 \pm 0,13	0,28 \pm 0,08	p = 0,386
D/Pratio Kreatinin: 120 min	0,50 \pm 0,15	0,44 \pm 0,11	p = 0,331
D/Pratio des Kreatinin: 240 min	0,71 \pm 0,13	0,65 \pm 0,11	p = 0,258

D/Pratio Harnstoff: 15 min	0,16 ± 0,11	0,14 ± 0,04	p = 0,550
D/Pratio Harnstoff: 60 min	0,46 ± 0,14	0,40 ± 0,06	p = 0,222
D/Pratio Harnstoff: 120 min	0,67 ± 0,16	0,61 ± 0,09	p = 0,265
D/Pratio Harnstoff: 240 min	0,83 ± 0,17	0,83 ± 0,10	p = 0,960

3.2.3 GLUKOSE-KONZENTRATION IM DIALYSAT UND DIE Dt/D0

Die Glukose-Konzentration wurde zum Zeitpunkt 0 im Ausgangsdialysat sowie nach 240 Minuten Verweilzeit gemessen. Die Glukose-Konzentration nach 240 Minuten betrug bei der Laktat-Gruppe $897,60 \pm 277,34$ mg/dl und bei der Bikarbonat/Laktat-Gruppe $1131,30 \pm 270,46$ mg/dl. Das Signifikanzniveau wurde verfehlt ($p = 0,073$). Um Änderungen der peritonealen Glukoseresorption festzustellen, wurde die Glukose-Konzentration zum Zeitpunkt 240 Minuten durch die Ausgangskonzentration dividiert (Dt/D0). Für die Laktat-Gruppe wurden dabei die Werte $0,27 \pm 0,08$ und für die Bikarbonat/Laktat-Gruppe $0,34 \pm 0,08$ berechnet (Tabelle 10). Eine statistische Signifikanz zeigte sich nicht ($p = 0,085$).

Tabelle 10: Mittelwerte ± Standardabweichungen der Glukose-Konzentration (mg/dl) im Serum und Dialysat sowie die Dt/D0

	Lak.-Gruppe	Bik./Lak.-Gruppe	T-Test
Glukose im Serum (mg/dl): 0 min	105,60 ± 20,18	106,10 ± 50,94	p = 0,977
Glukose im Serum (mg/dl): 240 min	137,40 ± 79,22	128,60 ± 65,86	p = 0,790
Glukose im Serum (mg/dl): MW	121,50 ± 47,95	117,35 ± 57,54	p = 0,863
Glukose im Dialysat(mg/dl): 0 min	3269,1 ± 163	3321,4 ± 69,9	p = 0,363
Glukose im Dialysat(mg/dl): 240 min	897,6 ± 278,3	1131,3 ± 270,5	p = 0,073
Glukose Dt/D0: D240min/D0 min	0,27 ± 0,08	0,34 ± 0,08	p = 0,085

3.2.4 MASSENTRANSFER-FLÄCHENKOEFFIZIENT (MTAC) FÜR KREATININ

Die Berechnung von MTAC für Kreatinin erfolgte anhand der Formel von Garred [42] nach 240 Minuten. Für die Laktat-Gruppe konnten ein Mittelwert und eine Standardabweichung von $12,12 \pm 4,73$ ml/min und für die Bikarbonat/Laktat-Gruppe $9,20 \pm 4,28$ ml/min berechnet werden. Ein signifikanter Unterschied war im Gruppenvergleich nicht erkennbar ($p = 0,165$).

3.2.5 PERITONEALER FLÜSSIGKEITSTRANSPORT

Die effektive (EUF) und transkapilläre Ultrafiltration (TCUF) sowie die lymphatische Absorptionsrate (LAR) wurden für den Zeitpunkt 240 Minuten und das intraperitoneale Volumen (IPV) für den Zeitpunkt 60 Minuten anhand der PET-Daten errechnet.

Bei dem freien Wassertransport spielen die selektiven Wasserkanäle (Aquaporin 1) eine große Rolle. Mittels Natriumverdünnung wurde der freie Wassertransport ermittelt.

Das Residualvolumen berechnet sich, indem man das Volumen und die Dextrankonzentration (V_{rs} und C_{rs}) des letzten Spülbeutels miteinander multipliziert und anschließend durch die Dextrankonzentration der Testlösung bei $t = 240$ min (C_{ts}) dividiert.

Die renale Restdiurese trägt erheblich zur Entgiftung und Entwässerung bei. Die renale Restdiurese betrug bei der Laktat-Gruppe $1264,00 \pm 1239,86$ ml/24 Stunden bei der Bikarbonat/Laktat-Gruppe $1348,89 \pm 808,94$ ml/24 Stunden. Die Gesamtultrafiltration der Laktat-Gruppe betrug $822,86 \pm 786,34$ ml/24 Stunden sowie der Bikarbonat/Laktat-Gruppe $630,00 \pm 878,47$ ml/24 Stunden. Sowohl die renale Restdiurese als auch die Gesamtultrafiltration zeigten im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede. Tabelle 11 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen aller Parameter, die bei der peritonealen Flüssigkeitskinetik eine Rolle spielen.

Tabelle 11: Mittelwerte \pm Standardabweichungen aller Parameter des peritonealen Flüssigkeitstransport. Einzelvergleich der Werte mittels T-Test

	Lak.-Gruppe	Bik./Lak.-Gruppe	T-Test
IPV (ml): 60 min	2629,90 \pm 161,00	2577,9 \pm 328,8	p = 0,659
EUf (ml): 240 min	474,00 \pm 141,03	263,73 \pm 263,73	p = 0,835
TCUF (ml): 240 min	1041,40 \pm 236,06	1005,00 \pm 417,09	p = 0,813
LAR (ml): 240 min	550,40 \pm 195,76	482,70 \pm 274,16	p = 0,533
Residualvolumen (ml)	180,10 \pm 129,55	171,60 \pm 101,82	p = 0,872
UF AQP 1 (ml): 60 min	128,10 \pm 32,16	187,60 \pm 139,748	p = 0,206
Restdiurese (ml/24 Std.)	1265,00 \pm 1239,86	1348,89 \pm 808,94	p = 0,865
Gesamt-UF (ml/24 Std.)	822,86 \pm 786,34	630,00 \pm 878,47	p = 0,673

3.3 DIALYSEEFFEKTIVITÄTSPARAMETER

3.3.1 KREATININ-CLEARANCE

Bei der Laktat-Gruppe war eine wöchentliche Kreatinin-Clearance von $71,87 \pm 26,64$ l/Wo/ $1,73$ m² und bei der Bikarbonat/Laktat-Gruppe von $105,26 \pm 65,08$ l/Wo/ $1,73$ m² zu eruieren. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich dabei nicht (p = 0,151).

3.3.2 HARNSTOFF-CLEARANCE

Die wöchentliche Harnstoff-Elimination (Kt/V) bezogen auf das Verteilungsvolumen des Körpers betrug bei der Laktat-Gruppe $2,06 \pm 0,47$ /Woche sowie bei der Bikarbonat/Laktat-Gruppe $2,38 \pm 0,91$ /Woche. Eine statistische Signifikanz ergab sich nicht (p = 0,332).

3.3.3 *NORMALIZED PROTEIN CATABOLIC RATE (NPCR)*

Der nPCR ist ein Marker für die Proteinkatabolismus des Körpers. Die Laktat-Gruppe zeigte einen mittleren Wert von $0,78 \pm 0,18$ g/kg/Tag und die Bikarbonat/Laktat-Gruppe $0,82 \pm 0,21$ g/kg/Tag. Der Zielwert sollte hierbei $\geq 1,0-1,2$ g/kg/Tag sein. Dieser Zielwert wurde somit bei beiden Gruppen nicht erreicht. Im Gruppenvergleich ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,662$).

4 DISKUSSION

4.1 BIOKOMPATIBILITÄTSPARAMETER

Die Peritonealdialyse (PD) ist eine etablierte Nierenersatztherapie, die zur Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz eingesetzt wird. Die Vorteile von PD sind mannigfaltig. Durch die kontinuierliche Entgiftung ist die PD für das Herz-Kreislaufsystem schonender und die Nierenrestfunktion bleibt länger bestehen. Die Patienten sind in ihrer Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme weniger eingeschränkt und sie behalten ihre Unabhängigkeit und ihre Flexibilität. In den veröffentlichten Studien von Haya et al. konnte außerdem gezeigt werden, dass PD-Patienten sogar eine niedrigere Sterblichkeit als HD-Patienten aufweisen. Auch die Zufriedenheit mit der Behandlung war unter PD-Patienten deutlich höher als unter HD-Patienten [48].

Bei der Peritonealdialyse funktioniert das Peritoneum als biologische Dialysemembran und nutzt die Diffusion, kolloid-osmotische Ultrafiltration sowie den konvektiven Stofftransport um harnpflichtige Stoffe und das überschüssige Wasser aus dem Körper zu entfernen. Wichtig für den Langzeiterfolg der PD ist deshalb der Erhalt einer intakten Funktion des Peritoneums. Bereits innerhalb der ersten 5 Jahre scheiden ca. 50% der Patienten aufgrund rezidivierender Peritonitiden und Ultrafiltrationsverlust aus dem PD-Programm aus. Neben inflammatorischer Prozesse weisen die Dialyselösungen selbst durch einen sauren pH-Wert, den Puffer Laktat, hohe Osmolalität sowie durch Glukose und GDP einen negativen Einfluss auf die Langzeitfunktion des Peritoneums auf [22, 162].

Eine Reihe von Studien zeigten die bessere Biokompatibilität von neuen PDL mit neutralem pH-Wert und niedrigem Gehalt an GDP im Vergleich zur konventionellen Lösungen [37, 74, 163]. In einer retrospektiven Studie aus Korea konnte einen signifikanten Überlebensvorteil bei Patienten, die mit GDP-armen PDL mit neutralem pH-Wert behandelt wurden im Vergleich zur konventionellen PDL nachgewiesen werden [81].

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei moderne, Laktat bzw. Bikarbonat/Laktat gepufferte PDL mit unterschiedlichem Anteil an Glukoseabbauprodukten bezüglich peritonealer Biokompatibilität und peritonealer Transporteigenschaften miteinander verglichen. Beide Lösungen liegen in Mehrkammersystemen vor, die Konzentration von Glukoseabbauprodukten ist in der Laktat gepufferten PDL (Gambrosol, Gambro[®]) niedriger als in der Bikarbonat/Laktat gepufferten PDL (Physioneal, Baxter[®]) [31]. Ein direkter Vergleich der genannten Lösungen im Hinblick auf Biokompatibilitätsvorteile oder Unterschiede hinsichtlich des peritonealen Transportes existierte bisher nicht.

Es ist bekannt, dass der saure pH-Wert und die Hyperosmolalität der PDL zur Akutveränderungen der peritonealen Membran führen. Die dauerhafte Exposition des Peritoneums mit hohen Konzentrationen von Glukose, GDPs sowie die Bildung und Akkumulation von AGEs sind dagegen für die chronische Veränderung des Peritoneums verantwortlich. GDPs entstehen hauptsächlich im Rahmen der Hitzesterilisation von wässrigen Glukoselösungen, vor allem bei hohen pH-Werten. Degradationsprozesse finden auch spontan und während der Lagerung von glukosehaltigen PDL statt [76]. Es war initial eine klinische Beobachtung, die auf das Vorliegen von GDP in PDL aufmerksam machte. Henderson und Mitarbeiter konnten beobachten, dass der Einlaufschmerz von der Lagerungsdauer der PDL abhing. Und zwar je länger ein PDL vor Gebrauch gelagert worden war, desto stärker war der Einlaufschmerz und desto geringer die UF [54].

Eine unphysiologische Umgebung mit saurem pH-Wert, Laktat als Puffer sowie hoher Konzentrationen an GDPs trifft vor allem auf die konventionellen PDL zu. Die neuen PDL, die in Mehrkammersystemen vorliegen, verfügen über günstigere Biokompatibilitätseigenschaften und führen somit zur Verbesserung der Langzeit-Ergebnisse bei PD. Vorteile der neuen PDL sind zum einen der neutrale pH-Wert und des Weiteren wird durch das getrennte Pufferkompartiment die Verwendung von Bikarbonat oder Bikarbonat-Laktat-Mischung als Puffersysteme ermöglicht. Kurz vor dem Infundieren mischt der Patient die einzelnen Kompartimente miteinander. Ein weiterer wichtiger Vorteil der neuen Zwei- oder Dreikammersystemen ist dadurch bedingt, weil Glukose in einer getrennten Kammer bei einem pH-Wert von unter 3 hitzesterilisiert wird, dabei entstehen weniger GDPs [169]. Auch während der späteren Lagerung degradiert Glukose in wesentlich geringeren Mengen. Aus dem niedrigen GDP-Gehalt dieser Lösungen resultiert eine geringere Induktion von AGE-Bildung. AGEs (advanced glycation endproducts) werden durch Glykosylierung von Proteinen gebildet. Hierbei reagiert die Carbonylgruppe der offenkettigen Glukose mit einer Aminogruppe des Proteins. Eine stabile Zwischenstufe ist dabei das Amadori-Produkt. Dies wird nach mehreren Reaktionen in AGE umgewandelt [24]. Eine hohe vaskuläre AGE-Ablagerung und perivaskuläre Fibrose sind mit einer niedrigen Ultrafiltration assoziiert, dies konnte durch Honda et al. ermittelt werden [60]. Neben Glukose führen auch verschiedene GDPs zur Bildung von AGE. Nakayama et al. konnten zeigen, dass bei chronischer PD-Therapie es in Abhängigkeit von der Behandlungszeit zu einer Akkumulation von AGE in der Peritonealmembran kommt [96]. Die AGEs sind neben Glukose und GDPs letztendlich bei der Entwicklung von interstitieller Fibrose und Neovaskularisation beteiligt. Die Interaktion von AGE mit ihrem Rezeptor RAGE ist zum Teil für diese negativen Effekte verantwortlich, dies wird von vielen Autoren postuliert [27, 60, 96, 130]. Die AGE-RAGE Interaktion führt auch zu vermehrten Expression von VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule). VCAM-1 fördert die Adhäsion von Blutzellen an die Mesothelzellen und führt somit zu einer Schädigung der

mesothelialen Zellen [9]. Die Schädigung der mesothelialen Zellschicht begünstigt wiederum die vermehrte Produktion von fibroseauslösenden Zytokinen [91].

Zareie et al. ermittelten anhand von Tierexperimenten an Ratten die langfristige Schädigung, die durch einen niedrigen pH-Wert, den Puffer Laktat sowie durch hohe Konzentrationen von Glukose und GDPs verursacht werden. Die Ratten erhielten dabei durch einen kleinen Zugang über einen Zeitraum von zehn Wochen täglich 10 ml entweder filtersterilisierte oder hitzesterilisierte PDL. Eine Kontrollgruppe bekam eine Lösung mit Laktat ohne Zusatz von Glukose. Der pH-Wert von allen Lösungen lag bei 5,2. In allen Gruppen waren morphologische Veränderungen im Sinne von Angiogenese, Schäden an peritonealen Mesothelzellen sowie immunologische Effekte wie Bildung von milky spots (hierbei handelt es sich um lokale Aggregate von Leukozyten, vor allem Makrophagen) zu erkennen. Die immunologischen Effekte und die Schäden an Mesothelzellen waren bei der hitzesterilisierten PDL Gruppe jedoch stärker ausgeprägt. Deshalb gingen Zareie et al. davon aus, dass GDPs am ehesten Effekte auf das lokale Immunsystem und Mesothelzellen zeigen, während Laktat für die Angiogenese und Fibrose verantwortlich ist. Wichtig war außerdem die Tatsache, dass bei der filtersterilisierten Gruppe alle Veränderungen geringer ausgeprägt waren [167]. Bei der Filtersterilisation fällt die Glukosedegradation deutlich geringer aus. Die Filtersterilisierung ist allerdings sehr aufwendig und somit auch mit hohen Produktionskosten verbunden, deshalb ist der Einsatz von filtersterilierten PDL für die Massenanwendung momentan noch nicht möglich.

Von vielen anderen Autoren wurde ein intaktes lokales Abwehrsystem der Peritonealhöhle als wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Biokompatibilität angesehen [25, 143]. Auch Topley et al. testeten 1996 in vitro die Biokompatibilität von Bikarbonat versus Laktat gepufferten PDL anhand Untersuchungen mit humanen peritonealen Mesothelzellen (HPMC) und neutrophilen Zellen (PMN). Zu verzeichnen war hierbei eine bessere Funktion der humanen peritonealen Mesothelzellen (HPMC) unter Bikarbonat gepufferten PDL im Vergleich zur Laktat gepufferten PDL [146]. Topley et al. nutzten also die peritoneale Abwehrzellen, um eine Aussage über die Biokompatibilität einer PDL zu machen.

Phagozytoseaktivität, Zellvitalität, respiratory burst, bakterizide Funktion sowie die Zytokinsekretion von peritonealen Makrophagen und mononukleären Zellen sind somit wichtige Parameter um die Biokompatibilität einer PDL zu beurteilen. Auch die Sekretionscharakteristika der Mesothelzellen und Fibroblasten spielen eine große Rolle und müssen in vivo zur Bestimmung der Biokompatibilität herangezogen werden.

Deshalb wurde auch in unserer Studie zur Beurteilung der Biokompatibilität zwischen den zwei modernen, Laktat bzw. Bikarbonat/Laktat gepufferten PDL die Parameter Zellvitalität,

Makrophagenaktivität sowie die Sekretionseigenschaften der peritonealen Makrophagen, Mesothelzellen und Fibroblasten bestimmt.

Die PM Φ haben eine große Bedeutung, weil sie die ersten Zellen bei der peritonealen Abwehr darstellen. Wie im Abschnitt 2.4.1.4 beschrieben, wurden die PM Φ aus dem „last bag“ des Patienten nach einer Verweildauer von 6 Stunden isoliert. Die Zellvitalität wurde dann mit der Trypan-blau-Färbung gemessen. Die Laktat-Gruppe zeigte dabei eine Zellvitalität von 94,3% und die Bikarbonat/Laktat Gruppe von 93,6%, einen signifikanten Unterschied gab es somit nicht. Auch in anderen Studien wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Fusshoeller et al. erreichten in einer Studie zu Biokompatibilitätsuntersuchung zwischen einer modernen Bikarbonat/Laktat gepufferten PDL im Vergleich zu einer konventionellen Laktat gepufferten PDL im Durchschnitt bei beiden Gruppen eine Zellvitalität von 96% [37]. Die Arbeitsgruppe von Jones et al. berichtete über eine Zellvitalität von 95% [65].

Die Phagozytosefähigkeit der PM Φ wurde mittels Zymosan-Phagozytose-Assay bestimmt. Alle Zellen, die ein oder mehrere Zymosan-Partikel aufgenommen hatten, wurden unter dem Lichtmikroskop ausgezählt und der prozentuale Anteil bestimmt (siehe Abschnitt 2.4.1.7). Die Laktat-Gruppe zeigte eine Phagozytoseaktivität von 49,2% und die Bikarbonat/Laktat-Gruppe von 46,7%. Die von Topley et al. beschriebenen signifikant weniger Phagozytoseaktivität unter Laktat gepufferten Lösungen versus Bikarbonat war bei unseren Versuchen nicht festzustellen [146]. Wahrscheinlich potenzieren sich die negativen Einflüsse von Laktat in Kombination mit saurem pH-Wert, hoher Glukose und GDP bezüglich Phagozytoseaktivität der Makrophagen. Die hier angewendete Laktat gepufferte PDL ist pH-neutral und enthält weniger GDP als die Bikarbonat/Laktat gepufferte DL. Von Liberek et al. wurde 1993 über eine zellschädigende Wirkung von Laktat in Kombination mit saurem pH-Wert berichtet [83]. In einer Cross-Over Studie wurde die Phagozytoseaktivität unter Verwendung von sauren im Vergleich zu neutralen Dialysaten getestet. Hierbei war deutlich bessere Phagozytoseaktivität unter neutral gepufferten Lösungen zu beobachten [26]. Auch im Hinblick auf die Phagozytoseaktivität war in unserer Studie zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede festzustellen, jedoch sind tendenziell bessere Werte bei der Laktat-Gruppe mit weniger GDP zu erheben.

Weitere Parameter, die wir zur Beurteilung der Biokompatibilität bestimmten, waren die Konzentrationen von IL-1 β , IL-6 sowie TNF- β 1, VEGF und CA-125. Die Konzentrationen von IL-1 β , IL-6 sowie TNF- β 1 und VEGF wurden im Auslaufdialysat des Patienten nach 6-stündiger intra-peritonealer Verweilzeit mittels ELISA-Test bestimmt.

IL-1 β wird zu Beginn der peritonealen Entzündungsreaktion von den aktivierten PM Φ sezerniert. Auch im Bezug auf die IL-1 β Konzentration im Dialysat war zwischen der Laktat-Gruppe und Bikarbonat/Laktat-Gruppe keine statistische Signifikanz festzustellen.

Hauptproduktionsorte von IL-6 sind die peritonealen Mesothelzellen und PM Φ . Deshalb kann durch IL-6 Konzentrationen im Effluat eine Aussage über die Syntheseaktivität dieser Zellen gemacht werden. IL-6 hat sowohl pro- als auch antiinflammatorische Eigenschaften. Die Produktion von IL-1 β und TNF- α in den aktivierten Monozyten des Peritoneums kann durch IL-6 reduziert werden und so die peritoneale Entzündungsreaktion herunterreguliert werden [143]. Bezüglich IL-6 Konzentration war in unserer Untersuchung bei der Laktat-Gruppe ein Mittelwert von 111,7 pg/ml und bei der Bikarbonat/Laktat-Gruppe von 82,3 pg/ml zu ermitteln. Durch die IL-6 Konzentration wird deutlich, dass die Syntheseaktivität von peritonealen Makrophagen und Mesothelzellen bei der Laktat-Gruppe mit weniger GDP tendenziell etwas besser ist, wobei keine Signifikanz erreicht wurde.

TGF- β 1 fördert als Fibrosemarker das Wachstum und verlängert das Überleben von Fibroblasten. Hohe TGF- β 1 Spiegel im Peritoneum begünstigen eine Fibrosierung der Peritonealmembran. Noh et al. machten vor allem eine hohe Glukosekonzentration im Dialysat für die vermehrte Freisetzung von TGF- β 1 und somit für die Entwicklung von peritonealer Fibrose verantwortlich [100]. Auch in einer Studie von Ha et al. 2001 konnte gezeigt werden, dass bei einer 24-stündigen Inkubation von humanen peritonealen Mesothelzellen (HPMC) in einer Lösung mit hoher Glukosekonzentration (50 mmol/l) im Vergleich zu einer Kontroll-Lösung mit niedrigem Glukosegehalt (5,6 mmol/l) es zu einem signifikanten Anstieg von TGF- β 1 Sekretion (1,6 fach höhere Sekretion) kommt [47]. In unserer Studie betrug die TGF- β 1 Konzentration bei der Laktat-Gruppe 53,3 pg/ml und bei der Bikarbonat/Laktat-Gruppe 33,2 pg/ml, es war auch hier kein signifikanter Unterschied festzuhalten.

Die Glukosedegradationprodukte (GDP) und die AGEs haben ebenfalls proinflammatorische Eigenschaften und können nicht nur die Fibrose, sondern über eine Stimulation von VEGF auch die Bildung von peritonealer Angiogenese induzieren [135]. Dass GDP die Bildung von VEGF in Mesothelzellen induziert, wurde auch von Ha et al. beschrieben [46]. Im Hinblick auf die VEGF Konzentration fanden sich in unseren Untersuchungen keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den beiden Gruppen. Die niedrigere GDP Konzentration in der Laktat gepufferten Lösung zeigte hier keine Vorteile bezüglich des VEGF Gehalts im Dialysat (Tab. 8).

CA 125 dient als Marker der mesothelialen Zellmasse. In einer 2009 veröffentlichte prospektive, randomisierte Studie von Kim et al. wurden anhand 91 Patienten, die neu mit CAPD begonnen haben die Zusammenhänge zwischen GDP-Konzentration, pH-Wert und der CA 125 Spiegel untersucht. Die Patienten wurden in 2 Gruppen unterteilt, die eine Gruppe erhielt über 12 Monate eine konventionelle Laktat gepufferte PDL, die andere Gruppe eine neue PDL mit neutralem pH-Wert und niedrigem GDP-Gehalt. Die Gruppe, die mit den neuen biokompatiblen PDL behandelt wurde, zeigte nach den 12 Monaten einen signifikanten Anstieg der CA 125 Konzentrationen im

Effluat [74]. Die Arbeitsgruppe um Williams et al. haben 2004 in der Euro-Balance-Studie herkömmliche Dialyselösungen mit GDP-reduzierten Dialyselösungen verglichen. Bei Verwendung von GDP-reduzierter PDL konnten deutlich höhere CA 125 Konzentrationen als Zeichen für die Intaktheit der mesothelialen Zellschicht nachgewiesen werden. Bezüglich VEGF und TNF- α Konzentration waren zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede zu sehen [163]. In der Tat sind auch in unseren Untersuchungen höherer Mittelwerte für CA 125 bei der Laktat-Gruppe (29,3 U/ml) mit niedrigerem GDP-Gehalt im Vergleich zu Bikarbonat/Laktat-Gruppe (17,7 U/ml) zu erkennen. In einer Multicenterstudie, die von Jones und Mitarbeiter an 100 Patienten durchgeführt wurde, war unter den modernen, Bikarbonat/Laktat gepufferten PDL ein Anstieg von CA 125 Konzentration zu beobachten [66]. Auch von Plum et al. wurde unter Einsatz von Bikarbonat im Vergleich zu Laktat gepufferten PDL über günstigere Effekte auf das Mesothelzellüberleben und somit auf die Zytokinproduktion (gemessen u.a. anhand von CA 125 Konzentration) berichtet [114]. Von Witowski und Mitarbeitern wurde der chronische Effekt von klinisch relevanten GDP Dosen auf die Funktion von HPMC (Human Peritoneal Mesothelial Cells) gezeigt. Dabei führten bereits niedrige GDP Konzentrationen nach einer Inkubationzeit von 6 Wochen in Kultur zu einer signifikanten Schädigung der Mesothelzellen [165]. In unserer Arbeit waren die CA 125 Konzentrationen bei der GDP-reduzierten Laktat gepufferten PDL tendenziell höher, jedoch ohne Signifikanz (Tab. 8). Vergleicht man unsere Ergebnisse mit den Ergebnissen der oben genannten Studien, so fällt auf, dass der Puffer an sich in unseren Untersuchungen keinen großen Einfluss auf die CA 125 Konzentration besitzt. Möglicherweise ist die Bedeutung von GDP auf die CA 125 Konzentration größer.

Zusammenfassend zeigten sich im Hinblick auf die Biokompatibilität im Gruppenvergleich zwischen den zwei modernen, Laktat bzw. Bikarbonat/Laktat gepufferten PDL keine signifikanten Unterschiede. Allerdings waren tendenziell Vorteile bei der GDP-reduzierten Laktat gepufferten Dialyselösung bezüglich Phagozytoseaktivität, IL-6 Konzentration sowie CA 125 Spiegel im Dialysat zu erkennen. Dies entspricht unserer initialen Hypothese, wenngleich das Signifikanzniveau verfehlt wurde.

4.2 PERITONEALER STOFF- UND FLÜSSIGKEITSTRANSPORT

Der peritoneale Equilibrationstest ermöglicht durch wiederholte Messungen des kleinmolekularen Stofftransports eine Aussage über das Ultrafiltrationsverhalten des Peritoneums. Dieser Test wird unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Die genaue Beschreibung des Equilibrationstests wurde bereits im Abschnitt 2.5.1 aufgeführt. Die Untersuchung wird mit einer hyperosmolaren 3,86%igen Glukoselösung unter Zusatz von Dextran 70 durchgeführt. Dextran 70 bewirkt eine genaue Bestimmung des Flüssigkeitstransports. Durch die hohe Glukosekonzentration ist die Nettoultrafiltrationsleistung des Peritoneums besser bestimmbar. Außerdem ermöglicht die hyperosmolare Glukoselösung (3,86%ige) eine Aussage über die Funktion der ultrakleinen Poren (Aquaporinkanälen) des Peritoneums und somit über den Anteil des freien Wassertransports am Gesamtultrafiltrationsvolumen zu machen. Bekannt ist, dass bei Einsatz von hyperosmolarer Glukoselösung ca. 40-50% der Ultrafiltration in der ersten Stunde über die Aquaporin-1 Kanäle erfolgen. Der Aquaporin-1 vermittelte transzelluläre Wassertransport wird durch den Natrium-Siebeffekt (Natrium-sieving) gemessen. Grund für den Natriumkonzentrationsabfall ist, dass initial die Ultrafiltration hauptsächlich durch die Aquaporin-1 Kanäle erfolgt. Dadurch kommt es zu einer Verdünnung des Dialysat-Natriums [121]. In der späteren Phase gelangt Natrium mittels Diffusion aus der Blutzirkulation in das Dialysat, die Natriumkonzentration im Dialysat steigt [155].

Die Netto transkapilläre Ultrafiltration (TCUF) ist definiert als die Differenz zwischen kumulativer UF und die Rückresorption von Flüssigkeit aus der Peritonealhöhle mittels lymphatischer Absorption. Die transkapilläre UF erfolgt durch die kleinen sowie ultrakleinen Poren. TCUF bildet nach Starling-Gesetz die Differenz zwischen osmotischem und hydraulischem Druck. Nach Twardowski et al. ist der intraperitoneale Druck eine wichtige Komponente des hydraulischen Druckes und steigt mit der Menge des instillierten Volumens. In liegender Position beträgt der intraperitoneale Druck ca. 2 bis 8 mmHg. Im Stehen kann dieser Druck bis 20 mmHg ansteigen [149, 150]. In einer Studie konnten Imholz und seine Mitarbeiter nachweisen, dass ein Anstieg des intraperitonealen Druckes um 10 mmHg zu einem Rückgang der Ultrafiltration um 1,1 ml/min führt [62]. Der osmotische Druck wird durch osmotische Agenzien (z.B. Glukose) verursacht. Der osmotische Druck ist zu Beginn eines Dialysezyklus am größten. Durch die Resorption von osmotischen Agenzien ins Gefäßsystem und Verdünnung dieser durch Ultrafiltration fällt der osmotische Druck ab. Die maximale TCUF findet deshalb zu Beginn eines Dialysezykluses statt [88]. Wir bestimmten den TCUF Wert bei allen Pateinten nach 240 Minuten. Die Laktat-Gruppe zeigte einen TCUF Mittelwert von 1041 ml und die Bikarbonat/Laktat-Gruppe von 1005 ml, ohne signifikanten Unterschied. Nach Krediet et al. existiert eine negative Korrelatin zwischen TCUF und dem MTAC für Kreatinin [79]. Im Laufe der PD kommt es häufig zu einer Reduk-

tion der Ultrafiltration bis hin zum Ultrafiltrationsversagen. Mit Hilfe des PET kann herausgefunden werden um was für Typen des UFV es sich handelt. Meist handelt es sich um Typ eines UFV mit hyperpermeablem Peritoneum und hoher effektiver peritonealer Oberfläche. Werden diese Patienten mit glukosehaltigen DL behandelt, kommt es schnell zu einer Aufnahme von Glukose in den peritonealen Gefäßen, der osmotische Druck sinkt und es kommt zu einem UFV [52]. Eine Verbesserung wird durch kürzere Verweildauer der DL im Peritoneum wie bei APD sowie durch den Einsatz von Glukosepolymeren (z.B. Icodextrin) erreicht. Icodextrin wird aufgrund ihrer molekularen Größe hauptsächlich durch die kleinen interzellulären Poren resorbiert, die ultrakleinen Poren sind für Icodextrin undurchlässig. Nach 8-stündiger Verweildauer im Peritonealraum wird Icodextrin nur zu etwa 20% resorbiert, die Ultrafiltrationsrate beträgt dabei 1,4 bis 2,3 ml/min. In einer randomisierten multizenter Studie von Mistry et al. wurde gezeigt, dass die isoosmolare Icodextrin-DL nach 8-stündigen Verweildauer eine 3,5-fach höhere und nach 12-stündiger Verweildauer eine 5,5-fach höhere Ultrafiltrationsrate im Vergleich zu der konventionellen 1,36% igen Glukoselösung aufweist [93]. Insgesamt fehlte in unserer Studie auch in Hinsicht auf die Flüssigkeitskinetik zwischen der Laktat-Gruppe und Bikarbonat/Laktat-Gruppe ein statistisch signifikanter Unterschied.

Der Stofftransport durch die peritoneale Membran erfolgt vor allem mittels Diffusion und Konvektion. Der Transport von kleinen Substanzen findet primär per Diffusion statt. Für den Transport von Stoffen mit größerem Molekulargewicht ist sowohl die Diffusion als auch die Konvektion verantwortlich. Der Massentransfer-Flächenkoeffizient (MTAC) repräsentiert die theoretisch maximale peritoneale Clearance eines niedermolekularen Stoffes zum Zeitpunkt Null, also bevor der Stofftransport überhaupt angefangen hat. Zu diesem Zeitpunkt ist der Konzentrationsgradient eines Stoffes über die Membran am größten und fällt mit Beginn der Diffusion schnell ab. Die Berechnung von MTAC erfolgt am Ende des PET aus Dialysatproben nach 4- bis 6-stündiger Verweildauer im Peritoneum. Für die Berechnung gibt es verschiedene Formeln. Für die Berechnung von MTAC wurde in dieser Arbeit die Formel von Garred verwendet, hierbei spielt die Konvektion eine größere Rolle als die Diffusion [42]. Die Arbeitsgruppe von Selgas et al. konnten in einer Studie mit CAPD-Patienten unter Verwendung von Laktat gepufferten PDL mit zunehmender Therapiedauer einen Anstieg von MTAC für Kreatinin ermitteln [132]. Carlsson und Mitarbeiter gaben als Grund für den MTAC Anstieg eine Vasodilatation der peritonealen Gefäße, die nach Einlauf von Laktat gepufferten PDL entstehen, an [15]. In unserer Studie betragen die MTAC Mittelwerte für Kreatinin bei der Laktat-Gruppe 12,1 ml/min und bei der Bikarbonat/Laktat-Gruppe 9,2 ml/min. Die Laktat-Gruppe zeigte somit tendenziell einen höheren MTAC Mittelwert, ein signifikanter Unterschied war jedoch nicht zu erkennen.

Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen MTAC und D/P_{Ratio} [107]. Das Dialysat zu Plasma Konzentrationsverhältnis (D/P_{Ratio}) zu einem definierten Zeitpunkt kann für alle Stoffe, die

von den Kapillaren ins Dialysat gelangen, berechnet werden. Bei dem standardisierten PET werden Kreatinin, Harnstoff und Glukose Konzentrationen im Dialysat und im Serum zu bestimmten Zeitpunkten gemessen. Mit Hilfe der PET Ergebnisse kann eine Aussage über die Funktion der peritonealen Membran und somit auch über die Dialyseeffektivität gemacht werden. Je nach PET Ergebnisse werden 4 verschiedene Transporttypen unterschieden. In den eigenen Untersuchungen lagen die Mittelwerte für D/P_{Ratio} von Kreatinin nach 240 Minuten in der Laktat-Gruppe bei 0,71 (High-Average Transporter) und bei Bikarbonat/Laktat Gruppe bei 0,65 (Low-Average Transporter) (Siehe Tab. 9). Wie oben bereits erwähnt existiert ein linearer Zusammenhang zwischen MTAC und D/P_{Ratio} . Deshalb war bei der Laktat-Gruppe entsprechend dem höheren MTAC-Mittelwert auch eine höhere D/P_{Ratio} von Kreatinin zu sehen, allerdings zeigten sich auch hier keine signifikanten Unterschiede.

Nach Honda et al. verhalten sich die Glukoseabsorption aus dem Dialysat ins Gefäßsystem und die Kreatinin- sowie Harnstoff-Diffusion aus dem Gefäßsystem ins Dialysat in der Regel gleichsinnig. Je schneller also Kreatinin und Harnstoff ins Dialysat gelangen, desto schneller wird Glukose ins Gefäßsystem aufgenommen [60]. Für Glukose wurde in der vorliegenden Arbeit zum Zeitpunkt 240 Minuten ein D_t/D_0 Quotienten berechnet, die Laktat Gruppe zeigte dabei einen Mittelwert von 0,27 und die Bikarbonat/Laktat Gruppe von 0,34. Beide Gruppen gehören bezüglich Glukoseabsorption zu High-Average-Transporter, ohne signifikanten Unterschied (Siehe Tab. 10).

Zusammenfassend zeigten sich weder bei dem peritonealen Flüssigkeitstransport noch beim peritonealen Stofftransport einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der MTAC Wert und die D/P_{Ratio} von Kreatinin waren jedoch bei der Laktat Gruppe tendenziell etwas höher. Grund für die höheren Werte könnte eine Vasodilatation der peritonealen Gefäße sein, die nach Einlauf der Laktat gepufferten PDL mit dem saureren pH entsteht [132]. Ein Einfluss der unterschiedlichen GDP Konzentrationen ist unwahrscheinlich und war nicht erwartet worden.

4.3 DIALYSEEFFEKTIVITÄTSPARAMETER

Die Beurteilung der adäquaten Dialyse ist sehr wichtig. Zu Beginn der Dialyseentwicklung wurde die Effektivität der Dialysebehandlung ausschließlich klinisch durch das Fehlen von Urämiesymptomen (Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Asthenie, Anorexie usw.) beurteilt. Später wurden diverse Laborwerte und funktionelle Parameter hinzugezogen. Dabei hat sich am besten die Messungen von wöchentlichen Kreatinin-Clearance (wCCr) sowie Harnstoff-Clearance (Kt/V) zur Bestimmung der adäquaten Dialyседosis bewährt.

Die Kreatinin-Clearance ist das Produkt aus D/P_{Ratio} von Kreatinin multipliziert mit dem drainierten Volumen. Twardowski rechnete die wöchentliche Kreatinin-Clearance bezogen auf die Standardkörperoberfläche von $1,73\text{m}^2$. In den eigenen Untersuchungen war der Mittelwert von wCCr bei der Laktat-Gruppe $71,8\text{ l/Woche}/1,73\text{m}^2$ und bei der Bikarbonat/Laktat-Gruppe $105,2\text{ l/Woche}/1,73\text{m}^2$. Twardowski gab als Zielwert eine wöchentliche Kreatinin-Clearance von $40\text{--}50\text{ l/Woche}/1,73\text{m}^2$ an [151]. Von anderen Wissenschaftlern wurde in Übereinstimmung mit der CANUSA-Studie ein Zielwert von $\geq 60\text{ l/Woche}/1,73\text{m}^2$ empfohlen [13, 61].

Zur Bestimmung der wöchentlichen Harnstoff-Clearance (Kt/V) wird die Harnstoff-Clearance (K) mit der Dialysebehandlungsdauer (t) multipliziert und anschließend durch das Harnstoffverteilungsvolumen (V) dividiert. Das Kt/V wurde von Keshaviah et al. zur Beurteilung der adäquaten Dialyse bei PD eingeführt [72]. Dieser Wert sollte bei PD-Patienten alle 3 Monate bestimmt werden. In der vorliegenden Arbeit betrug der Mittelwert für Kt/V bei der Laktat-Gruppe 2,0 pro Woche und bei der Bikarbonat/Laktat-Gruppe 2,3 pro Woche. Von einigen Autoren wird ein Kt/V von mehr als 1,7 pro Woche als Ziel für die effektive Dialyse gesetzt [73, 101]. Die NKF-DOQI 2000 (National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative) empfiehlt einen Kt/V Wert von über 2 pro Woche [98]. In der CANUSA-Studie, eine prospektive multizenterische Beobachtungsstudie aus Canada und USA, konnte gezeigt werden, dass die Patienten-Morbidität und -Mortalität von dem Kt/V und der Kreatinin-Clearance abhängig ist. Ein Rückgang des Kt/V sowie der wCCr war dabei mit einem Anstieg der relativen Sterberate bei PD-Patienten assoziiert [13]. In anderen Studien waren allerdings ab einem Kt/V von über 1,7 keine wesentlichen Vorteile bezüglich Patienten-Überleben festzustellen. In der prospektiven randomisierten ADEMEX-Studie wurden 965 Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Während die Kontrollgruppe über zwei Jahren eine wCCr von $46\text{ l/Woche}/1,73\text{m}^2$ und eine Kt/V von 1,62 pro Woche zeigte, wurden bei der Interventionsgruppe die wCCr auf $57\text{ l/Woche}/1,73\text{m}^2$ und Kt/V auf 2,13 pro Woche erhöht. Erstaunlicherweise waren am Ende der Studie keine signifikanten Unterschiede bezüglich Patienten-Überleben zwischen den beiden Gruppen zu erkennen [105]. Dennoch wird in der DOQI-Guidelines von 2006 für eine effektive Dialyse ein Kt/V Wert von über 1,7

pro Woche empfohlen [99]. Nach den DOQI-Guidelines von 2006 wird die Bestimmung von wöchentlicher Kreatinin-Clearance zu Beurteilung der Dialyseeffektivität nicht mehr empfohlen.

Die Hong Kong-Studie wurde mit 320 Patienten, die neu mit CAPD begonnen hatten und einen residualen renalen Kt/V von $< 1,0$ aufwiesen, durchgeführt. Hierbei wurden die Patienten je nach Kt/V Wert in 3 Gruppen eingeteilt (Kt/V: 1,5-1,7; 1,7-2,0 und > 2). Es waren keine Unterschiede bezüglich Patienten-Überleben, Serumalbuminspiegel und Hospitalisationsrate festzustellen. Patienten mit Kt/V von $< 1,7$ haben allerdings einen höheren Bedarf an Erythropoetin und deutlich mehr Urämiezeichen gezeigt [87].

Die Mittelwerte für die wöchentliche Kreatinin-Clearance und für die Kt/V erreichten bei beiden Gruppen in der vorliegenden Arbeit den empfohlenen Normbereich. Beide Gruppen weisen also eine effektive Dialyse auf. Allerdings wird im Gruppenvergleich deutlich, dass die Bikarbonat/Laktat-Gruppe insgesamt bessere Werte zeigt als die Laktat-Gruppe. Statistisch signifikante Unterschiede sind jedoch nicht zu sehen. Ein Grund für diese Unterschiede könnte die renale Restdiurese sein, die bei der Bikarbonat/Laktat-Gruppe mit ca. 1348 ml/24 Stunden höher liegt als bei der Laktat-Gruppe (1265 ml/24 Stunden). Bargman und Mitarbeiter konnten durch eine Reanalyse der CANUSA Studie nachweisen, dass das technische Überleben und das Patienten-Überleben vor allem von der renalen Restdiurese abhängt [3]. In den Untersuchungen, die durch Rippe und Mitarbeiter erfolgte, wurde gezeigt, dass der Puffersubstanz keinen großen Einfluss auf die Dialyseeffektivität besitzt. Die Dialyseeffektivität blieb nämlich unter unterschiedlich gepufferten PDL gleichwertig [127].

Es besteht ein wichtiger Zusammenhang zwischen Kt/V und der PCR (Protein catabolic rate). Mittels PCR wird bei stoffwechselstabilen Patienten aus der Gesamtausscheidung von Harnstoff im Dialysat und Urin über 24 Stunden die Eiweißzufuhr errechnet. Durch die Kombination aus Kt/V und PCR-Werten kann eine Aussage über die Ernährung des Patienten gemacht werden. Empfohlen wird ein PCR-Wert von $\geq 1,0 - 1,2$ g/kg/Tag. Dieser Sollwert für PCR wurde in unseren Untersuchungen bei beiden Gruppen nicht erreicht. Die Laktat-Gruppe zeigte einen PCR-Wert von 0,77 g/kg/Tag und die Bikarbonat/Laktat-Gruppe von 0,81 g/kg/Tag.

In der vorliegenden Arbeit waren bezüglich den gemessenen Biokompatibilitätsparametern, peritonealem Stoff- und Flüssigkeitstransport sowie bezüglich Dialyseeffektivitätsparametern zwischen den beiden Gruppen (Laktat versus Bikarbonat/Laktat Gruppe) keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. In Anbetracht der Tatsache, dass die GDP Konzentration bei der Laktat gepufferten PDL (Gambrosol) geringer ist als bei der Bikarbonat/Laktat gepufferten PDL (Physioneal), lies sich trotzdem keine signifikanten Vorteile im Hinblick auf die untersuchten Parameter bei der Laktat-Gruppe zeigen. Tendenziell waren jedoch etwas bessere Ergebnisse bezüglich Phagozytoseaktivität, IL-6 sowie CA 125 Kozenration bei der GDP-reduzierten Laktat-gepufferten Peritonealdialyselösung festzustellen. Dies entspricht der initialen Hypothese, wengleich das Sihnifikanzniveau verfehlt wurde. Als mögliche Begründung für die fehlende statistische Signifikanz könnte angenommen werden, dass die GDP Konzentrationsunterschiede zwischen den beiden Lösungen zu gering sind. Des Weiteren könnte Laktat als Puffer, bzw. der saurere pH die Biokompatibilität negativ beeinflusst haben. Auch hohe interindividuelle Differenzen und die niedrige Stichpobenzahl sind wichtige Faktoren, die die statistische Aussagekraft negativ beeinflusst haben könnten. Letztendlich können viele Vermutungen gestellt werden, zur genauen Klärung sind weiterführende Studien erforderlich. Eine randomisierte, prospektive Studie in Cross-Over-Design über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten mit höherer Patientenanzahl wäre zu weiterer Klärung der Ursachen sinnvoll. Wichtig wäre dabei Patienten zu wählen, die neu mit CAPD begonnen haben. Vor Studienbeginn musste der Transporttyp bestimmt werden, um dann nur Patienten mit gleichem Transporttypen in die Studie einzuschließen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Peritonealdialyse gehört neben der Hämodialyse zu den etablierten Dialyseverfahren. Da das Peritoneum hierbei als Dialysemembran dient, ist für den langfristigen Erfolg die Erhaltung der morphologischen und funktionellen Integrität der peritonealen Membran von größter Bedeutung. Allerdings ist das Peritoneum dauerhaft einer unphysiologischen Umgebung ausgesetzt, die zu einer Schädigung der peritonealen Membran führen. Aus diesem Grund ist die Therapie mit PD zeitlich limitiert. Negative Einflüsse auf die Langzeitfunktion des Peritoneums haben einerseits inflammatorische Prozesse, andererseits aber auch die PD-Lösung selbst. Die negativen Einflüsse der Dialysate werden vermittelt durch den niedrigen pH-Wert, den Puffer Laktat, die hohe Osmolarität sowie insbesondere Glukose und die Glukoseabbauprodukte (GDP). In einer Vielzahl von Untersuchungen konnten in vivo und in vitro die Vorteile von PDL mit physiologischem pH-Wert, dem Puffer Bikarbonat und/oder einer reduzierten Konzentration von GDP nachgewiesen werden. Studien zeigten, dass für die eingeschränkte Biokompatibilität vor allem die Konzentration von GDP eine entscheidende Rolle spielt. Die GDPs entstehen im Rahmen der Hitzesterilisation, wobei die Konzentration stark vom pH-Wert abhängt, das bedeutet je alkalischer der pH-Wert, umso höher ist die Bildung von GDP. Um die Konzentration von GDP niedrig zu halten, wurden die konventionellen PDL bei saurem pH-Wert (5,2-5,5) sterilisiert. Allerdings führt gerade die Kombination aus GDP mit einem niedrigen pH-Wert zu einem Anstieg der peritonealen Transportrate und somit zu einem schnellen Ultrafiltrationsversagen. In den modernen Mehrkammersystemen befinden sich der Puffer in einem separaten neutralen Milieu und Glukose in einem sauren Milieu (pH 2-2,6). Auf diese Weise degradiert Glukose während der Hitzesterilisation in deutlich geringeren Mengen als in den konventionellen Lösungen. Außerdem wird durch die Trennung des Puffers von den Elektrolyten die Verwendung von bikarbonathaltigen Lösungen ermöglicht. Durch das Mischen der Inhalte aller Kammern entsteht eine nahezu pH-neutrale Lösung mit sehr niedrigem Anteil an GDP.

In dieser Arbeit wurden zwei moderne, biokompatible, Laktat bzw. Bikarbonat/Laktat gepufferte Dialyselösungen mit unterschiedlichem Gehalt an GDP bezüglich Biokompatibilitätseigenschaften, der peritonealen Transportcharakteristika und bezüglich Dialyseeffektivität in einer prospektiven Studie miteinander verglichen. Die Laktat gepufferte Gambrosol-Lösung enthält im Gegensatz zu Bikarbonat/Laktat gepufferten Physioneal eine geringere Konzentration von GDP. Beide Lösungen stehen bereits seit mehreren Jahren im klinischen Einsatz. Ein direkter Vergleich beider Präparate bezüglich der oben genannten Parameter gab es bislang noch nicht. Die Ergebnisse der untersuchten Parameter beider Gruppen wurden mittels T-Test miteinander verglichen. Zusammenfassend zeigten sich im Hinblick auf die Biokompatibilität im Gruppen-

vergleich zwischen den zwei modernen, Laktat bzw. Bikarbonat/Laktat gepufferten PDL keine signifikanten Unterschiede. Allerdings waren tendenziell Vorteile bei der GDP-reduzierten Laktat gepufferten Dialyselösung bezüglich Phagozytoseaktivität, IL-6 Konzentration sowie CA 125 Spiegel im Dialysat zu erkennen.

Auch im Hinblick auf den peritonealen Flüssigkeit- und Stofftransport waren zwischen den Gruppen keine Signifikanzen festzustellen. Der MTAC Wert und die D/P_{Ratio} von Kreatinin waren jedoch bei der Laktat Gruppe tendenziell etwas höher, was auf den saureren pH und eine peritoneale Vasodilatation zurückgeführt werden kann. Als Maß für die Dialyseeffektivität wurde in dieser Arbeit die wöchentliche Kreatinin-Clearance (wCCr) sowie Harnstoff-Clearance (Kt/V) bestimmt. Die Mittelwerte für die wCCr und Kt/V erreichten bei beiden Gruppen den empfohlenen Normbereich.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Araujo Teixeira MR, Pecorrs Filho RF, Romao Junior JE, Sabbaga E, Marcondes MM, Abensur H: The relationship between ultrafiltrate volume with icodextrin and peritoneal transport pattern according to the peritoneal equilibration test. *Perit Dial Int* (2002); 22: 229-233
- [2] Armstrong VW, Creutzfeldt W, Ebert R, Fuchs C, Hilgers R, Scheler F: Effect of dialysate glucose load on plasma glucose and glucoregulatory hormones in CAPD patients. *Nephron* (1985); 39: 141-145
- [3] Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN: Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: A reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* (2001), 12: 2158
- [4] Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC: Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian cancer. *J Clin Invest* (1981); 68: 1331-1337
- [5] Bast RC Jr, Klug TL, John ES, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths T, Parker L, Zurawski VR, Knapp RC: A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* (1983); 309: 883-887
- [6] Beutler B, Cerami A: Cachectin and tumor necrosis factor- α as two sides of the same biological coin. *Nature* (1986); 320: 584-588
- [7] Blick M, Sherwin SA, Rosenblum M, Gutterman J: Phase I study of recombinant tumor necrosis factor in cancer patients. *Cancer Res* (1987); 47: 2986-2989
- [8] Boulanger E, Wautier MP, Gane P, Mariette CD, Evuyst O, Wautier JL: The triggering of human peritoneal mesothel cell apoptosis and oncosis by glucose and glycoxydation products. *Nephrol Dial Trans* (2004); 19: 2208-2216
- [9] Boulanger E, Wautier MP, Wautier JL, Boval B, Panis Y, Wernert N, Danze PM, Dequiedt P: AGEs bind to mesothelial cells via RAGE and stimulate VCAM-1 expression. *Kidney Int* (2002); 61: 148-156
- [10] Bramwell ME, Bhavanandan VP, Wiseman G, Harris H: Structure and function of the CA antigen. *Br J Cancer* (1983); 48: 177-183
- [11] Brauner A, Hylander B, Wretlind B: Interleukin-6 and interleukin-8 in dialysate and serum from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* (1993); 22: 430-435

- [12] Brimble KS, Walker M, Margetts PJ, Kundhal KK, Rabbat CG: Peritoneal membrane transport, mortality and technique failure in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* (2006); 17: 2591-2598
- [13] Canada-USA (CANUSA) peritoneal Dialysis Study Group: Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* (1996); 7: 198-207
- [14] Cancarini GC, Faict D, de Vos C, Guiberteau R, Tranaeus A, Minetti L, Maiorca R: Clinical evaluation of a peritoneal dialysis solution with 33 mmol/L bicarbonate. *Perit Dial Int* (1998); 18: 576-582
- [15] Carlsson O, Rippe B: Enhanced peritoneal diffusion capacity of ⁵¹Cr-EDTA during the initial phase of peritoneal dialysis dwells: role of vasodilatation, dialysate 'stirring', and of interstitial factors. *Blood Purif* (1998); 16: 162-170
- [16] Catalan PM, Santamaria B, Reyero A, Ortiz A, Egido J: 3,4-di-deoxyglucosone-3-ene promotes leukocyte apoptosis. *Kidney Int* (2005); 68: 1303-1311
- [17] Chenard-Neu MP, Bellocq JP, Maier A, Batzenschlager A: Malignent mesothelioma of the pleura. Analysis of immunohistochemical aspects. *Ann Pathol* (1990); 10: 20-27
- [18] Coles GA, Gokal R, Ogg C, Jani F, O'Donoghue DT, Cancarini GC, Maiorca R, Tranaeus A, Faict D, de Vos C: A randomized controlled trial of a bicarbonate- and a bicarbonate/lactate-containing dialysis solution in CAPD. *Perit Dial Int* (1997); 17: 48
- [19] Colombi A, In La Greca G, Chiamonte A, Fabris A, Feriani M: Fluid and electrolyte balance in CAPD patients. *Peritoneal Dialysis: Proceedings of the Third International Course on Peritoneal Dialysis*. (1988) Milano
- [20] Cooker LA, Luneburg P, Holmes CJ, Jones S, Topley N: Interleukin-6 levels decrease in effluent from patients dialyzed with bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* (2001); 21: 102-107
- [21] Daniels FH, Leonard EF, Cortell S: Glucose and glycerol compared as osmotic agents for peritoneal dialysis. *Kidney Int* (1984); 25: 20-25
- [22] Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI: Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* (2001); 12: 1046-1051
- [23] Davis HM, Zurawski VR, Bast RC Jr, Klug TL: Characterization of the CA 125 antigen associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res* (1986); 46: 6143-6148
- [24] Dawnay A, Millar D: Glycation and Advanced Glycation End-Product Formation with Icodextrin and Dextrose. *Perit Dial Int* (1997); 17: 52-58

- [25] De Fijter CW, Verbrugh HA, Oe LP, Heezius E, Donker AJ, Verhoef J, Gokal R: Bio-compatibility of a glucose-polymer-containing peritoneal dialysis fluid. *Am J Kidney Dis* (1993); 21: 411-418
- [26] De Fijter CW, Verbrugh HA, Peters ED, Oe PL, van der MJ, Verhoef J, Donker AJ: In vivo exposure to the currently available peritoneal dialysis fluids decreases the function of peritoneal macrophages in CAPD. *Clin Nephrol* (1993); 39: 75-80
- [27] De Vriese AS, Flyvbjerg A, Mortier S, Tilton RG, Lameire NH: Inhibition of the interaction of AGE-RAGE prevents hyperglycemia-induced fibrosis of the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol* (2003); 14: 2109-2118
- [28] Dialyseverfahren in Klinik und Praxis, Technik und Klinik, Hörl und Wanner, 6. Auflage, 69-106
- [29] Diaz-Buxo JA, Suki WN: Automated peritoneal dialysis. In: Gokal R, Nolph KDA, eds. *The Textbook of peritoneal Dialysis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers (1994); 399-418
- [30] Di Paolo N, Sacchi G: Atlas of peritoneal histology. *Perit Dial Int* (2000); 20 (3): 5
- [31] Erixon M, Wieslander A, Linden T, Carlsson O, Forsbäck G, Svensson E, Jonsson J, Kjellstrand P: How to avoid glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids. *Perit Dial Int* (2006); 26: 490-497
- [32] Faller B, Marichal JF: Acetate dialysate: responsible for decrease in ultrafiltration in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol* (1984); 5: 71-76
- [33] Feriani M, Kirchgessner J, la Greca G, Passlick-Deetjen J: Randomized long-term evaluation of bicarbonate buffered CAPD solution. *Kidney Int* (1998); 54: 1731-1738
- [34] Flessner MF: Small-solute transport across specific peritoneal tissue surfaces in the rat. *J Am Soc Nephrol* (1996); 7: 225-233
- [35] Frei U, Schober-Halstenberg H-J: Nierenersatztherapie in Deutschland: Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland (2006/2007); Quasi-Niere
- [36] Fusshoeller A: Histomorphological and functional changes of the peritoneal membrane during long-term peritoneal dialysis. Review in *Pediatr Nephrol* (2008); 23: 19-25
- [37] Fusshoeller A, Plail M, Grabensee B, Plum J: Biocompatibility pattern of a bicarbonate/lactate-buffered peritoneal dialysis fluid in APD: a prospective, randomized study. *Nephrol Dial Trans* (2004); 19: 2101-2106
- [38] Fusshoeller A, Grabensee B, Plum J: Effluent CA 125 Concentration in Chronic Peritoneal Dialysis Patients: Influence of PD Duration, Peritoneal Transport and PD Regimen. *Kidney & Blood Press Res* (2003); 26: 118-122
- [39] Fußhoeller A: Heimdialysetherapie mit Zukunft. *Kliniker* (2003); 32: 350-354

- [40] Fußhoeller A, Grabensee B: Peritoneale Morphologie und Funktion im Langzeitverlauf der Peritonealdialyse. *Der Nephrologe* (2007); 2 (2): 90-99
- [41] Ganter G: About the elimination of poisonous substances from the blood by dialysis. *Munch Med Wschr* (1923); 70: 1478-1480
- [42] Garred LJ, Canaud B, Farrell PC: A simple kinetic model for assessing peritoneal mass transfer in chronic ambulatory peritoneal dialysis. *ASAIO J* (1983); 6: 131-137
- [43] Goldman M, Vandenabeele P, Moulart J, Amraoui Z, Abramowicz D, Nortier J, Vanherweghem J, Fiers W: Intraperitoneal secretion of interleukin-6 during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* (1990); 56: 277-280
- [44] Goldstein CS, Bomalaski JS, Zurier RB, Neilson EG, Douglas SD: Analysis of peritoneal macrophages in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* (1984) 26: 733-740
- [45] Haag-Weber M: Influence of new dialysis solutions on outcome in patients treated with peritoneal dialysis. *Wiener Klinische Wochenschrift* (2005); 117: 89-97
- [46] Ha H, Cha MK, Choi HN, Lee HB: Effects of peritoneal dialysis solutions on the secretion of growth factors and extracellular matrix proteins by human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int* (2002); 22: 171-177
- [47] Ha H, Yu MR, Lee HB: High glucose-induced PKC activation mediates TGF-beta 1 and fibronectin synthesis by peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int* (2001); 59: 463-470
- [48] Haya Rubin R, Fink N, Plantinga L, Sadler J, Kliger A, Powe N: Patient Ratings of Dialysis Care with Peritoneal Dialysis vs Hemodialysis. *JAMA* (2004); 291: 697-703
- [49] Heaton A, Ward MK, Johnston DG, Nicholson DV, Alberti KG, Kerr DN: Short-term studies on the use of glycerol as an osmotic agent in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Clin Sci (Lond)* (1984); 67: 121-130
- [50] Heimbürger O, Wang T, Lindholm B: Alterations in water and solute transport with time on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* (1999); 2: 83-90
- [51] Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A, Lindholm B: A quantitative description of solute and fluid transport during peritoneal dialysis. *Kidney Int* (1992); 41: 1320
- [52] Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A, Tranaeus A, Lindholm B: Peritoneal transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity. *Kidney Int* (1990); 38: 495-506
- [53] Heinrich PC, Castell JV, Andus T: Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J.* (1990); 265: 621-636

- [54] Henderson IS, Couper IA, Lumsden A: Potentially irritant glucose metabolites in unused CAPD fluid. *Field, Rich and Associates, New York* (1986); 47: 261-264
- [55] Hendriks PM, Ho-dac Pannekeet MM, van Gulik TM, Struijk DG, Phosa SS, Sie L, Kox C, Krediet RT: Peritoneal scleroses in chronic peritoneal dialysis patients: analysis of clinical presentation, risk factors, and peritoneal transport kinetics. *Perit Dial Int* (1997); 17: 136-143
- [56] Herold, *Lehrbuch der Inneren Medizin*, (2006); 546-553
- [57] Heusser H, Werder H: Untersuchungen über Peritonealdialyse. *Bruns Beitr Klin Chir Bd* (1927); 141: 38-49
- [58] Ho-dac-Pannekeet MM, Schouten N, Langendijk MJ, Hiralall J, de Waart D, Struijk D, Krediet RT: Peritoneal transport characteristics with glucose polymer based dialysate. *Kidney Int* (1996); 50: 979-986
- [59] Holmes CJ: Biocompatibility of peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* (1993); 13: 88-94
- [60] Honda K, Nitta K, Horita S, Yumura W, Nihei H, Nagai R, et al.: Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with low ultrafiltration. *Nephrol Dial Trans* (1999); 14: 1541-1549
- [61] Huynh-Do U, Binswanger U: Practical experience with CAPD quantification: relationship to clinical outcome and adaptation of therapy. *Perit Dial Int* (1995); 15 (2): 165
- [62] Imholz AL, Koomen GC, Struijk DG, Arisz L, Krediet RT: Effect of an increased intraperitoneal pressure on fluid and solute transport during CAPD. *Kidney Int* (1993); 44: 1078
- [63] Ito T, Yorioka N, Yamamoto M, Kataoka K, Yamakido M: Effect of Glucose on Intercellular Junction of Cultured Human Peritoneal mesothelial Cells. *J Am Soc Nephrol* (2000); 11: 1969-1979
- [64] Jones CA, McQuilan M, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, Salive M, Jones CP, Agodoa LY: Serum creatinine levels in the US population: Third National health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* (1998); 32: 992-999
- [65] Jones S, Holmes CJ, Mackenzie RK, Stead R, Coles GA, Williams JD, Faict D, Topley N: Continuous dialysis with bicarbonate/lactate-buffered peritoneal dialysis fluids results in a long-term improvement in ex vivo peritoneal macrophage function. *J Am Soc Nephrol* (2002); 13 (1): 97-103
- [66] Jones S, Holmes CJ, Krediet RT, Mackenzie R, Faict D, Tranaeus A, Williams JD, Coles GA, Topley N: Bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution increases cancer antigen 125 and decreases hyaluronic acid levels. *Kidney Int* (2001); 59: 1529-1538

- [67] Jörres A, Gahl GM, Ludat K, Frei U, Passlick-Deetjen J: In vitro biocompatibility evaluation of a novel bicarbonate-buffered amino-acid solution for peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Trans* (1997); 12: 543-549
- [68] Jörres A, Gahl GM, Topley N, Neubauer A, Ludat K, Muller C, Passlick-Deetjen J: In vitro biocompatibility of alternative CAPD fluids; comparison of bicarbonate-buffered and glucose-polymer-based solutions. *Nephrol Dial Trans* (1994); 9: 785-790
- [69] Kabawat SE, Bast RC, Bhan AK, Welch WR, Knapp RB, Colvin RB: Tissue distribution of a coelomic epithelium related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125. *Int J Gyn Path* (1983); 2: 275- 285
- [70] Kang DH, Hong YS, Lim HJ, Choi JH, Han DS, Yoon KI: High glucose solution and spent dialysate stimulate the synthesis of transforming growth factor-beta1 of human peritoneal mesothelial cells: effect of cytokine costimulation. *Perit Dial Int* (1999); 19: 221-230
- [71] K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Executive Summary. National Kidney Foundation, New York (2002)
- [72] Keshaviah P: Adequacy of CAPD: a quantitative approach. *Kidney Int* (1992); 42: 160-164
- [73] Keshaviah P: Urea kinetic and middle molecule approaches to assessing the adequacy of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* (1993); 43 (40): 28
- [74] Kim S, Oh J, Kim S, Chung W, Ahn C, Kim GS, Oh KH: Benefits of biocompatible PD fluid for preservation of residual renal function in incident CAPD patients: a 1-year study. *Nephrol Dial Trans* (2009); 24 (9): 2899-2908
- [75] Kjellstrand P, Martinson E, Wieslander A, Holmquist B: Development of toxic degradation products during heat sterilization of glucose-containing fluids for peritoneal dialysis: influence of time and temperature. *Perit Dial Int* (1995); 15: 26-32
- [76] Kjellstrand P, Martinson E, Wieslander A, Kjellstrand K, Jeppsson E, Svensson E, Jarkelid L, Linden T, Olsson LF: Degradation in peritoneal dialysis fluids may be avoided by using low pH and high glucose concentration. *Perit Dial Int* (2001); 21: 338-344
- [77] Kongress für Nephrologie Sep. 2007 in München: "Qualitäts- und Kostenmanagement"
- [78] Krediet RT, Struijk DG, Koomen GC, Arisz L: Peritoneal fluid kinetics during CAPD measured with intraperitoneal dextran 70. *ASAIO Trans* (1991); 37: 662-667
- [79] Krediet RT: The physiology of peritoneal solute transport and ultrafiltration; in Gokal R, Khanna R, Krediet RT, Nolph KD (eds): *Textbook of Peritoneal Dialysis*. Kluwer Academic Publishers (2000); pp 135-172

- [80] Kribben A, Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Philipp T: Das akute Nierenversagen - Eine Übersicht, *Dtsch. Med. Wochenschr.* (2003); 128: 1231-1236
- [81] Lee HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, Yun SR, Song HY, Kim YH, Kim YL, Kim DJ, Kim YS, et al.: Superior patient survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with a peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration. *Perit Dial Int* (2005); 25: 248-255
- [82] Liberek T, Topley N, Jorres A, Coles GA, Gahl GM, Williams JD: Peritoneal dialysis fluid inhibition of phagocyte function: effects of osmolality and glucose concentration. *J Am Soc Nephrol* (1993); 3: 1508-1515
- [83] Liberek T, Topley N, Jörres A, Petersen MM, Coles GA, Gahl G, Williams JD: Peritoneal dialysis fluid inhibition of polymorphonuclear leukocyte respiratory burst activation is related to the lowering of intracellular pH. *Nephron* (1993); 65: 260-265
- [84] Lilaj T, Dittrich E, Puttinger H, Schneider B, Haag-Weber M, Hörl WH, Vychytil A: A preceding exchange with polyglucose versus glucose solution modifies peritoneal equilibration test results. *Am J Kidney Dis* (2001); 38: 118-126
- [85] Lin CY, Chen WP, Yang LY, Chen A, Huang TP: Persistent transforming growth factor-beta 1 expression may predict peritoneal fibrosis in CAPD patients with frequent peritonitis occurrence. *Am J Nephrol* (1998); 18: 513-519
- [86] Lindholm B, Bergstrom J: Nutritional aspects on peritoneal dialysis. *Kidney Int* (1992); 38: 165-171
- [87] Lo WK, Ho YW, Li CS, Wong KS, Chan TM, Yu AW, Ng FS, Cheng JK: Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. *Kidney Int* (2003); 64: 649-656
- [88] Mactier RA, Khanna R, Twardowski Z, Woore H, Nolph KD: Contribution of lymphatic absorption to loss of ultrafiltration and solute clearances in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Invest* (1987); 80 (5): 1311-1316
- [89] Maiorca R, Cancarini GC: Outcome of peritoneal dialysis: Comparative studies. In: Gokal R, Nolph KD, (eds.) *The textbook of peritoneal dialysis*. Dordrecht: Kluwer Academic press (1994); 699-734
- [90] Margetts P, Kolb M, Yu Lisa, Hoff C, Holmes C, Anthony D, Gauldie J: Inflammatory Cytokines, angiogenesis, and Fibrosis in the Rat Peritoneum. *Am J of Pathology* (2002); 160: 2285-2294
- [91] Margetts PJ, Bonniaud P: Basic mechanisms and clinical implications of peritoneal fibrosis. *Perit Dial Int* (2003); 23: 530-541
- [92] Medcalf J, Walls J, Pawluczy I, Harris K: Effects of glucose dialysate on extracellular matrix production by human peritoneal mesothelial cells (HPMC): the role of TGF- β . *Nephrol Dial Trans* (2001); 16: 1885-1892

- [93] Mistry CD, Gokal R, Peers E: A randomized multicenter clinical trial comparing isomolar icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD. MIDAS Study Group. Multicenter Investigation of Icodextrin in Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Kidney Int* (1994); 46: 496
- [94] Molloy RG, Mannick JA, Rodrick ML: Cytokines, sepsis and immunomodulation. *Br J Surg* (1993); 80: 289-297
- [95] Mujais S, Nolph K, Gokal R, Blake P, Burkart J, Coles G, Kawaguchi Y, Kawanishi H, Korbet S, Krediet R, et al.: Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. *Perit Int Dial* (2000); 20 (4): 5-21
- [96] Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamada K, Hasegawa T, Takazoe K, Katoh N, Hayakawa H, Osaka N, Yamamoto H, Ogawa A, et al.: Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end-products in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. *Kidney Int* (1997); 51: 182-186
- [97] Nilsson-Thorell CB, Muscalu N, Andren AH, Kjellstrand PT, Wieslander AP: Heat sterilization of fluids for peritoneal dialysis gives rise to aldehydes. *Perit Dial Int* (1993); 13: 208-213
- [98] NKF-K/DOQI: Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy. Update 2000. *Am J Kidney Dis* (2001); 37: 65-136
- [99] NKF-K/DOQI: Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy. Update 2006. *Am J Kidney Dis* (2006); 48: 91-97
- [100] Noh H, Kim JS, Han KH, Lee GT, Song JS, Chung SH, Jeon JS, Ha H, Lee HB: Oxidative stress during peritoneal dialysis: implications in functional and structural changes in the membrane. *Kidney Int* (2006); 69: 2022-2028
- [101] Nolph KD: Quantitating peritoneal dialysis delivery: A required standard of care. *Semin Dialysis* (1991) 4 (3): 139-141
- [102] Oh KH, Jung JY, Yoon MO, Song A, Lee H, Ro H, Hwang Y, Kim DK, Margetts P, Ahn C: Intra-peritoneal interleukin-6 system is a potent determinant of the baseline peritoneal solute transport in incident peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Trans* (2010); 25: 1639-1646
- [103] Oreopoulos DG, Robson M, Izatt S, Clayton S, deVeber GA: A simple and safe technique for continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Trans Am Soc Artif Int Organs* (1978); 24: 484-489
- [104] Owen-Schaub LB, Gutterman JU, Grimm EA: Synergy of tumor necrosis factor alpha and interleukin 2 in the generation of human lymphokine-activated killer cell cytotoxicity. *Cancer Res* (1988); 48: 788-792
- [105] Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos R, Moran J, Mujais S: Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* (2002); 13: 1307-1320

- [106] Pannekeet MM, Mulder JB, Weening JJ, Struijk DG, Zweers MM, Krediet RT: Demonstration of aquaporin-CHIP in peritoneal tissue of uremic and CAPD patients. *Perit Dial Int* (1996); 16: 54-57
- [107] Pannekeet MM, Imholz AL, Struijk DG, Koomen GC, Langedijk MJ, Schouten N, de Waart R, Hiralall J, Krediet RT: The standard peritoneal permeability analysis: a tool for the assessment of peritoneal permeability characteristics in CAPD patients. *Kidney Int* (1995); 48: 866-875
- [108] Parikova A, Smit W, Struijk DG, Krediet RT: Analysis of fluid transport pathways and their determinants in peritoneal dialysis patients with ultrafiltration failure. *Kidney Int* (2006); 70: 1988-1994
- [109] Passlick-Deetjen J, Jaeckle-Meyer I: Bicarbonate buffers in peritoneal dialysis, *Artif Organs* (1998); 22: 17-19
- [110] Pecoits-Filho R, Carvalho MJ, Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger O: Systemic and intraperitoneal interleukin-6 system during the first year of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* (2006); 26: 53-63
- [111] Plum J, Fusshöller A, Schoenicke G, Busch T, Erren C, Fieseler C, Kirchgessner J, Passlick-Deetjen J, Grabensee B: In vivo and in vitro effects of amino-acid-based and bicarbonate-buffered peritoneal dialysis solutions with regard to peritoneal transport and cytokines/prostanoids dialysate concentrations. *Nephrol Dial Trans* (1997); 12: 1652-1660
- [112] Plum J, Gentile S, Verger C, Brunkhorst R, Bahner U, Faller B, Peeters J, Freida P, Struijk DG, Krediet RT, Grabensee B, Tranaeus A, Filho JC. Efficacy and safety of a 7.5% icodextrin peritoneal dialysis solution in patients treated with automated peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* (2002); 40: 435
- [113] Plum J, Hermann S, Fusshöller A, Schoenicke G, Donner A, Röhrborn A, Grabensee B: Peritoneal sclerosis in peritoneal dialysis patients related to dialysis settings and peritoneal transport. *Kidney Int* (2001); 59: 42-47
- [114] Plum J, Razeghi P, Lordnejad RM, Perniok A, Fleisch M, Fusshoeller A: Peritoneal dialysis fluids with a physiologic pH based on either lactate or bicarbonate buffer-effects on human mesothelial cells. *Am J Kidney Dis* (2001); 38: 867-875
- [115] Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, Ghods AJ, Twardowski ZJ, Pyle WK: Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Int Med* (1978); 88: 449-456
- [116] Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD: Additional experience with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Trans Am Soc Artif Int Organs* (1978); 24: 476-483
- [117] Posthuma N, ter Wee PM, Verbrugh HA, Oe PL, Peers E, Sayers J, Donker AJ: Icodextrin instead of glucose during the daytime dwell in CCPD increases ultrafiltration and 24-hour dialysate creatinine clearance. *Nephrol Dial Trans* (1997); 12: 550-553

- [118] Posthuma N, ter Wee PM, Donker AJ, Oe PL, Dorp W, Peers E, Verbrugh HA: Serum disaccharides and osmolality in CCPD patients using icodextrin or glucose as daytime dwell. *Perit Dial Int* (1997); 17: 602-607
- [119] Posthuma N, Donker AJ, Peers E, Oe PL, Verbrugh HA: Icodextrin use in CCPD patients during peritonitis: ultrafiltration and serum disaccharide concentrations. *Nephrol Dial Trans* (1998); 13 (9): 2341-2344
- [120] Putnam T: The living peritoneum as a dialyzing membrane. *Am J of Physiol* (1922); 63: 548-565
- [121] Raja RM, Cantor RE, Boreyko C, Bushehri H, Kramer MS, Rosenbaum YL: Sodium transport during ultrafiltration peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Int Organs* (1972); 18: 429-435
- [122] Reimann D, Dachs D, Meye C, Gross P: Amino acid-based peritoneal dialysis solution stimulates mesothelial nitric oxide production. *Perit Dial Int* (2004); 24: 378-384
- [123] Renkin EM: Relation of capillary morphology to transport of fluid and large molecules: A review. *Acta Physiol Scand Suppl* (1979); 463: 81
- [124] Rippe B: A three-pore model of peritoneal transport. *Perit Dial Int* (1993); 13: 35-38
- [125] Rippe B, Levin L: Computer simulations of ultrafiltration profiles for an icodextrin-based peritoneal fluid in CAPD. *Kidney Int* (2000); 57: 2546-2556
- [126] Rippe B, Simonsen O, Heimburger O, Christensson A, Haraldsson B, Stelin G, Weiss L, Nielsen FD, Bro S, Friedberg M, Wieslander A: Long-term clinical effects of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products. *Kidney Int* (2001); 59: 348-357
- [127] Rippe B, Simonsen O, Wieslander A, Landgren C: Clinical and physiological effects of a new, less toxic and less acidic fluid for peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* (1997); 17: 27-34
- [128] Rumpsfeld M, McDonald SP, Purdie DM, Collins J, Johnson DW: Predictors of baseline peritoneal transport status in Australian and New Zealand peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* (2004); 43: 492-501
- [129] Schein M, Wittmann D, Holzheimer RG, Condon RE: Hypothesis: Compartmentalization of cytokines in intraabdominal infection. *Surgery* (1996); 119: 694-700
- [130] Schwenger V, Morath C, Salava A, Amann K, Serejin Y, Deppisch R, Ritz E, Bierhaus A, Nowroth PP, Zeier M: Damage to the peritoneal membrane by glucose degradation products is mediated by the receptor for advanced glycation end-products. *J Am Soc Nephrol* (2006); 17: 199-207
- [131] Selgas R, Bajo MA, Cirugeda A, Peso G, Valdes J, Castro MJ, Sanchez S, Fernandez-Reyes MJ, Hevia C, Gil F, et al.: Ultrafiltration and small solute transport at initia-

tion of PD: Questioning the paradigm of peritoneal function. *Perit Dial Int* (2005); 25: 68-76

- [132] Selgas R, Fernandez-Reyes MJ, Bosque E, Bajo MA, Borrego F, Jimenez C, Del Peso G, De Alvaro F: Functional longevity of the human peritoneum: how long is continuous peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. *Am J Kidney Dis* (1994); 23: 64-73
- [133] Selgas R, Jimenez C, Garcia-Rubiales MA, Del Peso G, Munoz MA, Sanchez C, Fdez-Reyes MJ, Alvaro F: For how long is peritoneal dialysis (PD) possible? Analysis of peritoneal function among long-term CAPD patients. *Perit Dial Int* (1995); 15: 21
- [134] Shweiki D, Itin A, Soffer D and Keshet E: Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* (1992); 359: 843-845
- [135] Sitter T, Sauter M: Impact of glucose in peritoneal dialysis: saint or sinner? *Perit Dial Int* (2005); 25: 415-425
- [136] Steinhauer HB, Frei A, Dreyling KW, Schollmeyer P: Changes of eicosanoid metabolism in CAPD-associated peritonitis. *Contrib Nephrol* (1987); 57: 45-54
- [137] Steinhauer HB, Gunter B, Schollmeyer P: Stimulation of peritoneal synthesis of vasoactive prostaglandins during peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Euro J of Clin Invest* (1985); 15 (1): 1-5
- [138] Steinhauer HB, Schollmeyer P: Prostaglandin-mediated loss of proteins during peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* (1986); 29: 584-590
- [139] Szeto CC, Wong TY, Lai KB, Chow KM, Li PK: The role of vascular endothelial growth factor in peritoneal hyperpermeability during CAPD-related peritonitis (2002); 22: 265-267
- [140] Tamura M, Osajima A, Nakayamada S, Anai H, Kabashima N, Kanagae K: High glucose levels inhibit focal adhesion kinase-mediated healing of rat peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int* (2003); 63: 722-731
- [141] Tenckhoff H, Schechter H: A bacteriologically safe access device for repeated peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Int Organs* (1968); 14: 181-186
- [142] Topalak O, Saygili U, Soyuturk M, Karaca N, Batur Y, Uslu T, Erten O: Serum, pleural effusion, ascites and CA 125 levels in ovarian cancer and nonovarian benign and malignant diseases: a comparative study. *Gynecol Oncol* (2002); 85: 108-113
- [143] Topley N, Coles GA, Williams JD: Biocompatibility studies on peritoneal cells. *Perit Dial Int* (1994); 14 (3): 21-28
- [144] Topley N, Mackenzie R, Jorres A, Coles GA, Davies M, Williams JD: Cytokine networks in continuous ambulatory peritoneal dialysis: interactions of resident cells during inflammation in the peritoneal cavity. *Perit Dial Int* (1993); 13: 282-285

- [145] Topley N, Williams JD: Role of the peritoneal membrane in the control of inflammation in the peritoneal cavity. *Kidney Int* (1994); 13: 71-78
- [146] Topley N, Kaur D, Petersen MM, Jörres A, Passlick-Deetjen J, Coles GA, Williams JD: Biocompatibility of bicarbonate buffered peritoneal dialysis fluids: Influence on mesothelial cell and neutrophil function. *Kidney Int* (1996); 49: 1447-1456
- [147] Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, Prowant BC, Ryan LP, Moore HL, Nielsen MP: Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bulletin* (1987); 7: 138-147
- [148] Twardowski ZJ: Clinical value of standardized equilibration tests in CAPD patients. *Blood Purif* (1989); 7: 95-108
- [149] Twardowski ZJ, Prowant BF, Nolph KD, Martinez AJ, Lampton LM: High volume, low frequency continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* (1983); 23: 64-70
- [150] Twardowski ZJ, Khanna R, Nolph KD, Scalamogna A, Metzler MH, Schneider TW, Prowant BF, Ryan LP: Intra-abdominal pressures during natural activities in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* (1986); 44: 129-135
- [151] Twardowski ZJ, Nolph KD.: Peritoneal Dialysis: How much is enough? *Seminars in Dialysis* (1988); 1: 75-76
- [152] Uribarri J, Buquing J, Oh MS: Acid-base balance in chronic peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* (1995); 47: 269-273
- [153] Venturoli D, Rippe B: Validation by computer simulation of two indirect methods for quantification of free water transport in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* (2005); 25: 77-84
- [154] Voinescu CG, Khanna R: Peritonitis in peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs*, (2002); 25: 249-260
- [155] Wang T, Waniewski J, Heimbürger O, Werynski A, Lindholm B: A quantitative analysis of sodium transport and removal during peritoneal dialysis. *Kidney Int* (1997); 52: 1609-1616
- [156] Waniewski J, Werynski A, Lindholm B: Effect of blood perfusion on diffusive transport in peritoneal dialysis. *Kidney Int* (1999); 56: 707-713
- [157] Watson PE, Watson ID, Batt RD: Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr.* (1980); 33: 27-39
- [158] Weinreich T, Rambansek M, Ritz E : Is control of secondary hyperparathyroidism optimal with the currently used calcium concentration in the CAPD fluid? *Nephrol Dial Trans* (1991); 6 (11): 843-845
- [159] Wieczorowska-Tobis K, Polubinska A, Schaub T, Schilling H, Wisniewska J, Witowski J, Passlick-Deetjen J, Breborowicz A: Influence of neutral pH Dialysis Solu-

- tions on the peritoneal Membran: A Longterms Investigation in rats. *Perit Dial Int* (2001); 3: 108-113
- [160] Wieslander A, Linden T, Musi B, Carlsson O, Deppisch R: Biological significance of reducing glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids. *Perit Dial Int* (2000); 20: 23-27
- [161] Williams JD, Craig KJ, Topley N, Williams GT: changes in the structure of the peritoneal membrane and potential for biocompatible solution. *Kidney Int* (2003); 63: 158-161
- [162] Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, Mackenzie RK, Williams GT: Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* (2002); 13: 470-479
- [163] Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, Passlick-Deetjen J: Euro Balance Trial, G.: The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* (2004); 66: 408-418
- [164] Witowski J, Bender TO, Wisniewska J, Ksiazek K, Passlick-Deetjen J, Breborowicz A, Jorres A: Mesothelial toxicity of peritoneal dialysis fluids is related primarily to glucose degradation products, not to glucose per se. *Perit Dial Int* (2003); 23: 381-390
- [165] Witowski J, Wisniewska J, Korybalska K, Bender TO, Breborowicz A, Gahl GM, Frei U, Passlick-Deetjen J, Jörres A: Prolonged Exposure to Glucose Degradation Products Impairs Viability and Function of Human Peritoneal Mesothelial Cells. *J Am Soc Nephrol* (2001); 12: 2434-2441
- [166] Wolfson M, Piraino B, Hamburger RJ, Morton AR: A randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of icodextrin in peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* (2002); 40: 1055-1065
- [167] Zareie M, Hekking LH, Welten AG: Contribution of lactate buffer, glucose and glucose degradation products to peritoneal injury in vivo. *Nephrol Dial Trans* (2003); 18: 2629-2637
- [168] Zemel D, Krediet RT, Koomen GC, Kortekaas WM, Geertzen HG, ten Berge RJ: Interleukin-8 during peritonitis in patients treated with CAPD; an in-vivo model of acute inflammation. *Nephrol Dial Trans* (1994); 9: 169-174
- [169] Zimmeck T, Tauer A, Fuenfrocken M, Pischetsrieder M: How to reduce 3-deoxyglucosone and acetaldehyde in peritoneal dialysis fluids. *Perit Dial Int* (2002); 22: 350-35
- [170] Zweers MM, de Waart DR, Smit W, Struijk DG, Krediet RT: Growth factors VEGF and TGF-beta1 in peritoneal dialysis. *J Lab Clin Med* (1999); 134: 124-132

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

APD	Automatisierte Peritonealdialyse
AGE	advanced glycation end products
BC	Dialysatsammlung (batch collection)
Bik.	Bikarbonat
BSA	Körperoberfläche (Body surface area)
CA 125	Cancer antigen 125
CAPD	Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (Continuous ambulatory peritonealdialysis)
CCPD	Kontinuierliche zyklische Peritonealdialyse (Continuous cyclic peritoneal dialysis)
wCCr	wöchentliche Kreatininclearance
Da	Dalton
DL	Dialyselösung
DOQI	Disease Outcomes Quality Initiativ
ELAR	Effektive lymphatische Absorptionsrate
EUF	Effektive Ultrafiltration
GDP	Glucose Degradation Products
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Glu.	Glucose
HD	Hämodialyse
HHD	Heimhämodialyse
HPLC	high performance liquid chromatographie
HPMC	human peritoneal mesothelial cells

IL	Interleukin
IPD	Intermittierende Peritonealdialyse (intermittent peritoneal dialysis)
IPV	Intraperitoneales Volumen
IU	Internationale Einheit (international unit)
kDa	Kilodalton
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiativ
KRPG	Krebs-Ringer-Phosphat-Puffer
Kt/V	Harnstoffclearance
LA	Lymphatische Absorption
Lak.	Laktat
LPS	Lipopolysaccharid
MΦ	Makrophagen
MG	Molekulargewicht
Min	Minute(n)
mmol	Millimol
MTAC	Massentransfer-Flächenkoeffizient (mass transfer area coefficient)
NIPD	Nächtliche intermittierende Peritonealdialyse (nightly intermitted peritoneal dialysis)
NI	Niereninsuffizienz
NTx	Nierentransplantation
NV	Nierenversagen
PBS	phosphate buffered saline

PD	Peritonealdialyse
PET	Peritonealer Equilibrationstest
PG	Prostaglandin
PM Φ	Peritoneale Makrophagen
PV	Probenvolumen
RT	Raumtemperatur
RV	Residualvolumen
SBC	standard bicarbonate (corrected)
SBE	standard base excess
sIL-6 R	löslicher IL-6 Rezeptor
ST	in Serum inkubiert (serum treated)
t	Zeit
TCUF	Transkapilläre Ultrafiltration (transcapillary ultrafiltration)
TNF	Tumornekrosefaktor
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
TFG- β 1	Transforming Growth Factor beta 1
UF	Ultrafiltration
UFS	Ultrafiltrationsstörung
UFV	Ultrafiltrationsversagen
V	Volumen
VEGF	vascular endothelial growth factor

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Hämodialyse (www.infodialyse.de)	3
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Katheterlage (Fresenius medical care, Dialyse Kompakt, "über die Entwicklung und Geschichte der Bauchfelldialyse").....	4
Abbildung 3: Verschiedene Formen der Peritonealdialyse-Katheter (www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/dialyseakt/doi/10.1055/s0030-1268157).....	5
Abbildung 4: Verschiedene Formen der Formen der PD	8
Abbildung 5: Dreiporenmodell der Peritonealmembran (Gokal und Nolph 1994)	10
Abbildung 6: Phagozytose von Zymosan durch peritoneale Makrophagen	35
Abbildung 7: Unterschiedliche Transportraten für Kreatinin und Glukose ("Verfahren der PD", Baxter)	39
Abbildung 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der isolierten peritonealen Makrophagen (PMΦ) bei Laktat- (Gambrosol) sowie Bikarbonat/Laktat-Gruppe (Physioneal)	47
Abbildung 9: Mittelwerte ± Standardabweichungen des Kreatinins im Dialysat (mg/dl). Laktat-Gruppe (Gambrosol) versus Bikarbonat/Laktat-Gruppe (Physionela). Vergleich der Daten zu den Zeitpunkten mittels T-Test	50
Abbildung 10: Mittelwerte ± Standardabweichungen des Harnstoffes im Dialysat (mg/dl). Laktat-Gruppe (Gambrosol) versus Bikarbonat/Laktat-Gruppe (Physioneal). Vergleich der Daten zu den Zeitpunkten mittels T-Test.....	51

Abbildung 11: Mittelwerte \pm Standardabweichungen der D/P_{Ratio} des Kreatinins. Laktat- (Gambrosol) versus Bikarbonat/Laktat-Gruppe (Physioneal). Einzelvergleich der Daten mittels T-Test..... 52

Abbildung 12: Mittelwerte \pm Standardabweichungen der D/P_{Ratio} von Harnstoff. Laktat- (Gambrosol) versus Bikarbonat/Laktat-Gruppe (Physioneal). Einzelvergleich der Daten mittels T-Test..... 52

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz nach den K/DOQI-Empfehlungen	2
Tabelle 2: Anthropometrische Daten der teilnehmenden Patienten in beiden Gruppen	28
Tabelle 3: Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz bei den teilnehmenden Patienten.....	29
Tabelle 4: Zusammensetzung von Physioneal 40.....	30
Tabelle 5: Zusammensetzung von Gambrosol Trio 40.....	31
Tabelle 6: Zusammensetzung des RPMI 1640	32
Tabelle 7: Zusammensetzung des KRPG-Puffers	32
Tabelle 8: Zusammenfassung der Mittelwerte \pm Standardabweichungen der Biokompatibilitatsparameter sowie peritonealen Immunabwehr. Vergleich der beiden Gruppen mittels T-Test.....	49
Tabelle 9: Mittelwerte \pm Standardabweichungen zum peritonealen Stofftransport von Kreatinin und Harnstoff. Laktat-Gruppe versus Bikarbonat/Laktat-Gruppe.....	53
Tabelle 10: Mittelwerte \pm Standardabweichungen der Glukose-Konzentration (mg/dl) im Serum und Dialysat sowie die Dt/D0	54
Tabelle 11: Mittelwerte \pm Standardabweichungen aller Parameter des peritonealen Flussigkeitstransport. Einzelvergleich der Werte mittels T-Test.....	56

10 DANKSAGUNG

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei allen Mitarbeitern der CAPD-Ambulanz sowie den Mitarbeitern des nephrologischen Labors, v.a. bei Frau A. Stanglmeier und Frau G. Ausobsky für die Hilfsbereitschaft und die gute Zusammenarbeit bedanken.

Des Weiteren danke ich allen Patienten und Patientinnen, die den Untersuchungen zugestimmt und gut mitgearbeitet haben.

Ich danke Herrn Dr. B. Tiemann für die gute Einführung in die Laborarbeit und die freundliche Unterstützung.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden, insbesondere bei Katrin Kleinschmidt und Sven Schunter, bedanken, die mich jederzeit tatkräftig unterstützt und motiviert haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD. Dr. A. Fußhöller, für die Überlassung dieses interessanten Themas sowie für die uneingeschränkte Unterstützung und Engagement sowohl bei der Durchführung des klinisch-experimentellen Abschnitts als auch beim Schreiben der Arbeit.

11 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, Marya Faqiryar, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Vergleich zweier biokompatibler Laktat bzw. Bikarbonat/Laktat gepufferter Dialyselösungen mit unterschiedlichem Anteil an Glukoseabbauprodukten bezogen auf die Biokompatibilität und die peritoneale Transportcharakteristik bei PD-Patienten“ selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe.

Die benutzten Quellen und Hilfsmittel sind vollständig im Literaturverzeichnis angegeben. Ich habe und hatte zuvor kein Promotionsverfahren an anderen Universitäten beantragt.

Duisburg, den 05.10.12

Faqiryar

12 LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name Marya Faqiryar

Schulbildung

1999 - 2002 Lessing-Gymnasium und Lessing-Berufskolleg in
Düsseldorf, Abitur und Ausbildung als
Biologisch-technische Assistentin

Hochschulausbildung

2002 - 2008 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf

08.2004 Physikum

12.2008 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

08.07 - 10.07 Prof. Dr. Knoefel, Chirurgische Ambulanz

10.07 - 11.07 Prof. Dr. Sandmann, Klinik für Gefäßchirurgie

11.07 - 12.07 Prof. Dr. Pannen, Intensivstation

01.08 - 02.08

Prof. Dr. Rump, Abteilung der Nephrologie

02.08 - 04.08

Prof. Dr. Häussinger, Abteilung für Gastroenterologie

04.08 - 07.08

Prof. Dr. Pannen, Klinik für Anästhesiologie

Nebentätigkeiten

Seit 10.02

ehrenamtliche Tätigkeit bei der Multikulturellen-Mädchengruppe, Dormagen

Wintersemester 04/05

Tutor für Histologie

04.06 - 08.07

Aushilfe in der Praxis für Allgemeinmedizin, Dr. med. Daniels

01.08 - 11.08

studentische Hilfskraft in der Klinik für
Anästhesiologie

Beruflicher Werdegang

Seit April 2009

Assistenzärztin in Weiterbildung zur Fachärztin für Innere
Medizin

Duisburg, den 05.10.12