

Julia Klein  
Dr. med.

## **Benfotiamin vermindert systemische Schädigung im urämischen Rattenmodell bei Peritonealdialyse**

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. V. Schwenger

Die Peritonealdialyse ist, insbesondere durch technische Weiterentwicklung, mittlerweile ein in Bezug auf Mortalität und Morbidität der Hämodialyse gleichwertiges Nierenersatzverfahren. Sie ist aber durch strukturelle und funktionelle Veränderungen des Peritoneums zeitlich limitiert. Ursächlich sind hierfür zum einen Urämie *per se* und zum anderen die in den Peritonealdialyselösungen enthaltene Glukose und deren reaktive Degradationsprodukte (GDP), die beide zur Bildung von „advanced glycation end-products“ (AGE) führen können. Urämie und AGE schädigen nicht nur lokal das Peritoneum, sondern entfalten auch eine systemische Toxizität, die zur weiteren Nierenschädigung und zur Ausbildung Urämie- bzw. Peritonealdialyse-typischer kardiovaskulärer Risikofaktoren beitragen kann. Da die Bedeutung der renalen Restfunktion für Dialysepatienten in den vergangenen Jahren, insbesondere durch die Reanalyse der CANUSA-Studie, immer mehr erkannt wurde, sind Interventionen, die dazu dienen, die renale Schädigung zu minimieren, äußerst bedeutsam. Auch eine kardiovaskuläre Protektion wäre wünschenswert, weil das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei urämischen Patienten und bei Dialysepatienten stark erhöht ist.

Chronische Nierenerkrankung und AGE sind Teile eines Circulus vitiosus, denn die chronische Nierenerkrankung ist mit erhöhtem oxidativem Stress und Carbonylstress verbunden, welche zur Entstehung von AGE führen. Diese wiederum tragen zu einer weiteren Nierenschädigung bei, insbesondere über die Interaktion der AGE mit dem Rezeptor für AGE (RAGE), und sind beteiligt an der Entstehung von chronischer Inflammation, Fibrose und Neoangiogenese.

Für Benfotiamin, eine lipophile Vorstufe des Thiamins, wurden, vorwiegend in der Diabetesforschung, vielfältige protektive Effekte für die Entwicklung einer diabetischen Mikro- und Makroangiopathie nachgewiesen. Neben direkt antioxidativen Eigenschaften wurde eine Aktivitätssteigerung der Transketolase hierfür verantwortlich gemacht. Eine Aktivitätssteigerung der Transketolase führt zur Umleitung von Metaboliten der Glykolyse in den vorteilhafteren Pentosephosphatweg, somit stehen sie der AGE-Bildung nicht zur Verfügung.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, zu untersuchen, ob Benfotiamin auch im nicht-diabetischen Rattenmodell unter Peritonealdialyse in der Niere und im kardiovaskulären System eine protektive Wirkung erzielen kann.

In einem urämischen Rattenmodell wurde über 12 Wochen eine Peritonealdialyse-Therapie durchgeführt, unter Mitführung der entsprechenden Kontrollen. Nach Versuchsende erfolgten quantitative morphometrische Analysen sowie histologische und immunhistochemische Untersuchungen der Restniere, der Aorten und der Herzen. Außerdem wurden die Albuminurie im 24 Std.-Urin, die Transketolaseaktivität im Vollblut und Nierengewebe, die ROS im Serum sowie das Herzgewicht bestimmt.

Die Messungen in Serum und Urin und insbesondere die histologischen und immunhistochemischen Untersuchungen belegten sowohl die schädlichen Auswirkungen von Urämie und Peritonealdialyse als auch die deutlich protektiven Eigenschaften des Benfotiamins auf das kardiovaskuläre System, die Nierenfunktion und Nierenmorphologie. Bereits die Urämie *per se* führte zur Abnahme der Transketolaseaktivität, welche sich durch Benfotiamingabe wiederum signifikant steigern ließ. Diese Steigerung ging nicht nur mit einer geringeren CML- und RAGE-Expression sondern auch mit einer verminderten renalen Fibrosierung und Inflammation einher. Ebenso war eine Reduktion der Marker für Angiogenese und für oxidativen Stress zu beobachten. Die signifikant geringere Albuminurie wies auf eine deutliche Verminderung der Nierenschädigung durch Benfotiamin hin.

Ziel zukünftiger Studien wird es nun sein, die Wirksamkeit des Benfotiamins bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und bei Peritonealdialysepatienten zu überprüfen.