

Gregory Marius Ehrlich
Dr. med.

Einfluss von Benfotiamin auf das Peritoneum bei Peritonealdialyse im urämischen Rattenmodell

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

Die chronische Peritonealdialyse ist durch strukturelle und funktionelle Veränderungen des Peritoneums zeitlich limitiert. Eine wesentliche Schädigung des Peritoneums erfolgt durch die hohe Glukosekonzentration im Dialysat und die daraus resultierenden advanced glycation endproducts (AGE).

Es konnte gezeigt werden, dass Substitution von Benfotiamin, einem lipidlöslichen Thiamin-(Vit. B1)-Derivat, hyperglykämieinduzierte Gewebsschädigungen wie z.B. die diabetische Retinopathie vermindern kann. Thiamin ist der Cofaktor der Transketolase, dem Schlüsselenzym des Pentosephosphatweges, dessen Aktivierung zu einer verminderten AGE-Akkumulation führt. Überschüssige Glukoseabbaumetabolite werden somit durch die erhöhte Transketolaseaktivität dem unschädlichen Pentosephosphatweg zugeführt.

Ansatz der vorliegenden Arbeit war es, die potentiellen protektiven Effekte von Benfotiamin bei Peritonealdialyse im urämischen Tiermodell, hinsichtlich lokaler Toxizität zu untersuchen. Hierzu wurde in einem urämischen Tiermodell (5/6 Nephrektomie der Sprague Dawley Ratte) über 3 Monate eine Peritonealdialyse (2x tägliche Dialysatinstillation) mit oder ohne Benfotiaminsubstitution durchgeführt. Entsprechende Kontrollen wurden mitgeführt. Nach Versuchsende folgten quantitative morphometrische Analysen, sowie immunhistochemische Untersuchungen des Peritoneums. Als biochemisches Korrelat der Benfotiamin-Substitution wurde die Transketolaseaktivität sowohl im Vollblut als auch im Peritoneum bestimmt. Die klinische Relevanz einer funktionellen Schädigung wurde mittels eines peritonealen Equilibrationstest (PET) evaluiert.

Bereits in der Urämie *per se* war eine Abnahme der Transketolaseaktivität zu beobachten. Durch Benfotiaminsubstitution hingegen, ließ sich die Transketolaseaktivität signifikant steigern. Diese Steigerung war mit einer verminderten peritonealen Fibrose und Inflammation assoziiert. Insbesondere bei der Peritonealdialyse war dies von besonderer Bedeutung: Es zeigte sich eine signifikant geringere peritoneale Expression von AGE und des Rezeptors für AGE, begleitet von einer reduzierten Angiogenese und einem langsameren Transporttyp im PET.

Zusammenfassend konnte belegt werden, dass durch Benfotiamin die durch Dialysat induzierte peritoneale Schädigung im urämischen Peritonealdialysemodell vermindert wird. Als entscheidender Pathomechanismus scheint eine durch Benfotiamin gesteigerte Aktivierung der Transketolase ursächlich. Dies ist umso wichtiger, da bei Niereninsuffizienz *per se* ein relativer Thiaminmangel diskutiert wird. Hierzu passt, dass in der vorliegenden Arbeit auch protektive Effekte von Benfotiamin in der Urämie *per se* nachzuweisen waren. Bei der Peritonealdialyse mit hoher lokaler Glukosekonzentration, aber auch bei Niereninsuffizienz *per se* scheint dieser Mechanismus von besonderer klinischer Relevanz.

