

Marika Liebe

Dr. med.

## **Untersuchung der Hämodialyseeffizienz mittels Kernresonanzspektroskopie des Blutserums von Hämodialysepatienten**

Fach/Einrichtung: Nephrologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Zeier

In dieser Arbeit wurde das Dialyseverhalten eines Kollektivs von 29 Patienten über 4 Monate hinweg mittels  $^1\text{H}$ -Kernresonanzspektroskopie untersucht und statistisch ausgewertet. Als Vergleich dienten Spektren von 22 gesunden Probanden sowie von Qualitätskontrollen. Ziel war die Untersuchung der Dialyseeffizienz als Monitoring-Methode im Vergleich zur klinisch verwendeten Formel  $K^*t/V$  sowie eine Unterscheidung in Gruppen mit Fokus auf die für die Auftrennung verantwortlichen Metaboliten. Dazu wurden die Signale der Metaboliten in den Spektren in Buckets aufgeteilt, daraus Integrale errechnet und diese dann weiterbearbeitet. So entstanden verschiedene statistische Modelle und Regressionsanalysen mit Reduktionsraten ausgewählter Metaboliten. Bei der statistischen Analyse konnten verschiedene verlässliche Modelle generiert und validiert werden, nach denen Gruppen klar diskriminiert werden können, was für die weitere Diagnostik und Nutzbarkeit von Bedeutung ist. Die per Hand durchgeführten Berechnungen von Reduktionsraten für einige wenige Metaboliten zeigten keinen Zusammenhang zur  $K^*t/V$ , jedoch waren die Reduktionsraten für die meisten Patienten individuell relativ konstant.

Mit einem größeren Kollektiv könnten mehr Cluster überprüft werden, bei einzelnen Individuen Konsequenzen für das Therapieregime abgeleitet werden.

Die gewählte Methode zeigte eine stabile Reproduzierbarkeit über Monate hinweg und war in der Lage, eine Überwachung der Dialyseeffizienz zu erreichen. Gerade bei Generierung großer Datensätze punkten die Vergleichbarkeit der Spektren und die vergleichsweise kurze Messdauer und Probenvorbereitungszeit. Besondere Patienten konnten herausgefiltert und gesondert betrachtet werden, auch Patienten mit unterschiedlichen Verläufen der Dialysesitzungen heben sich vom Kollektiv ab. Ein Vergleich mit Spektren gesunder Probanden bot eine verlässliche Kontrolle dafür, dass die Dialyse Erfolge zeigt, sie aber nicht vollständig dazu in der Lage ist, das Metabolom auf das Niveau eines Gesunden anzugleichen.

Gleichzeitig konnten Kontaminationen durch die zur Dialyse genutzten Materialien sowie iatrogen durch Medikamentengabe als solche erfasst werden. Die Untersuchung des Metaboloms in dieser Fragestellung war erfolgreich und konnte Patienten mit dem „metabolomischen Fingerabdruck“ verschiedenen Gruppen zuordnen.

Insgesamt bestätigt sich die Problematik der Abschätzung der Dialyseeffizienz mittels Formeln; die Variabilität hinsichtlich der Elimination verschiedener Stoffe zeigte sich sowohl individuell als auch interindividuell und unterstreicht die Problematik der bisher kaum verstandenen Mechanismen, nach denen die Clearance mal mehr und mal weniger effektiv ist. Das Gebiet der Metabolomics bietet hier einen guten Ansatzpunkt zum Verständnis dieser Prozesse und Ableitung von Therapieregimes als Konsequenz - am besten unter Beachtung des Mikrobioms, das das Metabolom auch in dieser Studie beachtlich beeinflusst hat.

Hinsichtlich Messprotokollen, Entfernung von Kontaminanten und Aufreinigung von Proben mit Proteinanteilen besteht weiteres Optimierungspotential. Strategien zur Deproteinisierung der Proben und Dekonvolution von Spektren bieten in geübter Hand Möglichkeiten zur weiteren Quantifizierung oder Detektion von (auch bisher unbekanntem) Metaboliten.

Mit Hilfe von Spiking-Experimenten sowie Datenbanken lassen sich diese Metaboliten in einer Vielzahl von Spektren aufschlüsseln und recherchieren, sowie mit Stoffwechselwegen und Krankheiten verknüpfen, was für den Fortschritt der Methode unumgänglich ist.

Die  $^1\text{H}$ -Kernresonanzspektroskopie bietet gerade zum Monitoring von Dialyseprozessen eine geeignete Methode, die schnell und nondestruktiv eine Vielzahl gerade der Metaboliten erfasst, die durch die Dialyse entfernt werden und nicht proteingebunden sind.