

Konstantin Urbach

Dr. med.

Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises aus dem Blickwinkel der *Metabolomics* betrachtet: eine NMR-Studie

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hanns-Martin Lorenz

Die Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises lassen sich in die Subgruppen rheumatoide Arthritis, Spondylarthritiden und Vaskulitiden unterteilen. Die unterschiedlichen Erkrankungen eint, dass es sich um aggressive, meist schubweise verlaufende entzündliche Veränderungen der Gelenke, beziehungsweise der Gefäße (Vaskulitiden) handelt. Diese Erkrankungen verursachen großes Leid bei den PatientInnen. Sie sind vermutlich autoimmuner Genese und derzeit nur symptomatisch, nicht aber kausal-kurativ behandelbar. In meiner Studie werden die rheumatoide Arthritis, die Spondylitis ankylosans (und ähnliche Spondylarthritiden) und die Psoriasis-Arthritis (PSA) aus der Perspektive der *Metabolomics* untersucht und miteinander verglichen. Der Grundgedanke dieses Forschungsansatzes ist, dass sich pathologische Veränderungen des Organismus (Krankheit) auf Ebene der Metaboliten bemerkbar machen. Metaboliten sind unter Anderem Substanzen wie Aminosäuren, Ketonkörper, Kohlenhydrate oder Lipide. Um zu überprüfen, ob sich das Metabolom (Gesamtheit der Metaboliten) jeweils krankheitsspezifisch voneinander unterscheidet, wurden insgesamt 199 PatientInnenserien (144 RA, 29 SPA, 26 PSA) und 26 Seren von gesunden KontrollprobandInnen unter Verwendung der ^1H -NMR-Spektroskopie analysiert. Um der umfassenden Datenmenge und der Komplexität des Themas gerecht zu werden, wurden mehrere verschiedene Herangehensweisen der Datenauswertung durchgeführt. Erstens wurde untersucht, ob es Bereiche (Peaks) in den NMR-Spektren gibt, welche aufgrund ihrer Ähnlichkeit zueinander Gruppierungen innerhalb der Gesamtheit der Spektren ermöglichen (*Untargeted Approach*). Dies war nicht der Fall. Die PatientInnenserien der drei unterschiedlichen Erkrankungsgruppen (RA, SPA, PSA) waren aus dieser Perspektive betrachtet einander zu ähnlich. Zweitens wurden die Konzentrationen von 16 vorher ausgewählten Metaboliten in jedem Spektrum bestimmt (*Targeted Approach*). Es wurden solche Metaboliten ausgewählt, die in vorherigen Studien als erkrankungsspezifisch erhöht oder erniedrigt ermittelt wurden. Beim Vergleich zwischen den Metabolitenkonzentrationen der drei Erkrankungen ließen sich Unterschiede feststellen: so waren Glucose, Alanin, Malat, Tyrosin, Creatin-Phosphat, Creatin, Sarcosin und Valin in den Seren der RA-PatientInnen höher konzentriert als in denen der SPA-PatientInnen. Auch zwischen den SPA-

und den PSA-PatientInnen gab es bei drei Metaboliten (Tyrosin, Creatin, Valin) Konzentrationsunterschiede. Jedoch waren RA und PSA leider anhand keines Metaboliten eindeutig voneinander abgrenzbar – diese beiden Erkrankungen sind auch durch Anamnese, körperliche Untersuchung und herkömmliche Laborwerte mitunter nur schwer eindeutig differentialdiagnostisch voneinander abzugrenzen. Drittens wurden die zugehörigen PatientInnen-Akten ausgewertet, um ein umfassenderes Bild der teilnehmenden PatientInnen zu erhalten. Erhoben wurden zum Beispiel das Vorhandensein komorbider Erkrankungen wie Diabetes Mellitus (Typ1 oder 2), Arterielle Hypertonie, Tumorerkrankungen, Adipositas und kardiovaskuläre Ereignisse. So hatten bereits 24 % aller RA-PatientInnen ein kardiovaskuläres Ereignis (TIA, Apoplex, Myokardinfarkt, pAVK) erlitten. Dies untermauert die Bedeutung von RA als unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor. Weiterhin waren auch Laborwerte vom Tag der Blutentnahme (*CRP*), Angaben über krankheitsspezifische Laborparameter (*Rheumafaktor*, *anti-CCP-Spiegel*), Angaben zur aktuellen Krankheitsaktivität (*DAS-28-Score*, *BASDAI-Score*) und die aktuelle Dauermedikation (*MTx*, *Leflunomid*, *Glucocorticoide*, *Biologika*, *COX2-Hemmer*) in den Akten dokumentiert. Unter Verwendung dieser Angaben ließen sich Korrelationen mit den Metabolitenkonzentrationen berechnen. So sanken beispielsweise bei den RA-PatientInnen mit steigender Krankheitsaktivität die Konzentrationen von einigen Aminosäuren, wie Alanin und Threonin. Dies könnte mit einer krankheitsbedingten verminderten körperlichen Aktivität einhergehen. Diese führt dann zu weniger Proteolyse im Skelettmuskel und weniger Aminosäuren gelangen frei ins Blut. In einigen vorherigen Studien wurde vor allem bei RA-PatientInnen mit hoher Krankheitsaktivität eine erhöhte Laktatkonzentration im Blut festgestellt. Hier zeigte sich kein solcher Zusammenhang. Bei den SPA-PatientInnen sank sogar die Laktatkonzentration bei höherer Krankheitsaktivität. Es erscheint zumindest diskutabel, ob sich eine sicherlich denkbare lokale Laktaterhöhung in Gelenknähe wirklich systemisch bemerkbar machen würde. Im Allgemeinen fiel bei Betrachtung der mathematischen Modelle (*Untargeted Approach*) auf, dass die drei Erkrankungsgruppen und die Kontrollgruppe bezogen auf die Metabolitenkonzentrationen in sich bereits sehr heterogen waren. Ein denkbarer Grund dafür war die Inklusion aller verfügbaren PatientInnen, entgegen gängiger Praxis in diesem Forschungsbereich (Exklusion von PatientInnen mit komorbiden Erkrankungen). Um herauszufinden, ob die Berücksichtigung von Variablen wie *Rheumafaktor*, *Krankheitsaktivität* oder *Einnahme von Biologika* helfen die Gruppen voneinander unterscheidbar zu machen, wurden die Modelle des *Untargeted Approaches* mit neuen Gruppierungen neu berechnet. Graphisch war ein Trend dahingehend sichtbar, allerdings konnte dieser keiner strengen statistischen Prüfung standhalten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es Hinweise gibt, dass sich die Erkrankungen RA, SPA und PSA anhand ihres Metaboloms unterscheiden lassen. Allerdings ist man noch weit entfernt davon jeder Erkrankung ein Set von

Metaboliten als Biomarker zuordnen zu können und dieses diagnostisch zu nutzen.