



(10) **DE 10 2010 038 014 A1** 2012.04.12

(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2010 038 014.8**
 (22) Anmeldetag: **06.10.2010**
 (43) Offenlegungstag: **12.04.2012**

(51) Int Cl.: **G01N 33/50 (2006.01)**

(71) Anmelder:
LipoFIT Analytic GmbH, 93053, Regensburg, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
 gezogene Druckschriften:

(74) Vertreter:
**Maikowski & Ninnemann Patentanwälte, 10707,
 Berlin, DE**

DE 197 27 879 A1
DE 10 2005 026 133 A1
DE 699 37 368 T2
US 2009 / 0 093 010 A1

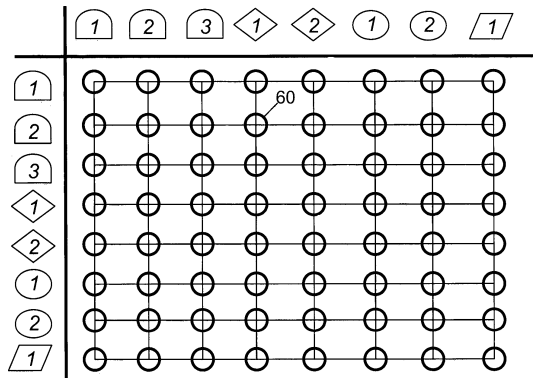
(72) Erfinder:
Huber, Fritz, Dr., 93057, Regensburg, DE;
Kirchhöfer, Renate, Dr., 93051, Regensburg, DE;
Pfahlert, Volker, Dr., 79400, Kandern, DE

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Charakterisierung einer Probe und eines Systems**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Charakterisierung einer Probe mit den folgenden Schritten: Bereitstellung mindestens eines Analyseergebnisses mit einer Vielzahl von Werten, wobei das Analyseergebnis durch die Analyse einer Probe mittels mindestens eines Analyseverfahrens erstellt wurde; Bestimmung des Werts mindestens einer mathematischen Beziehung zwischen mindestens zwei Werten der Vielzahl von Werten; Erstellung einer charakterisierenden Signatur der Probe auf der Grundlage des Werts der mindestens einen mathematischen Beziehung. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Charakterisierung eines Systems, bei dem das vorstehende Verfahren angewandt wird.



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Charakterisierung einer Probe gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1, ein Verfahren zur Charakterisierung eines Systems gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 10, die Verwendung einer Substanz als Marker gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 16 und ein Computerprogrammprodukt gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 17.

[0002] Aus dem Stand der Technik sind verschiedene Methoden zur Messdatenanalyse von beispielsweise spektroskopisch gewonnenen Daten bekannt. Bei den bekannten Verfahren werden in der Regel die einzelnen Signale einer Substanz, die durch diese Substanz beim entsprechenden Messverfahren hervorgerufen werden, analysiert. Es ist auch bekannt, verschiedene einzelne Signale in vorbestimmten Kategorien zusammenzufassen, um eine einfache Datenhandhabung bzw. eine Datenreduktion zu erreichen. Im Fall von kernmagnetischer Resonanzspektroskopie (NMR-Spektroskopie) als Messverfahren werden dabei regelmäßig die einzelnen NMR-Signale den jeweiligen Substanzen, durch die die Signale hervorgerufen sind, zugeordnet, bevor eine weitergehende Analyse erfolgt. Es sind auch statistische NMR-Verfahren bekannt, bei denen keine vorherige Signalzuordnung erfolgt.

[0003] Um verlässlichere Aussagen erhalten zu können, ist es im Stand der Technik üblich, entweder einzelne oder eine Vielzahl von Messsignalen zur weiteren Analyse zu verwenden. Dies hat, wenn man beispielsweise die Körperflüssigkeit eines Individuums untersucht, den Nachteil, dass Schwankungen an der Zusammensetzung der Körperflüssigkeit, die sich beispielsweise durch den Ernährungszustand des Individuums ergeben, mit erfasst. Ohne genaue Kenntnis des Ernährungszustands kommt es so zu einer Verfälschung der Messergebnisse, da einzelne Substanzen mit einer hohen Konzentration erfasst werden, obwohl dies nur eine temporäre Konzentrationsspitze widerspiegelt, die nicht repräsentativ für den allgemeinen Zustand des Individuums ist.

[0004] Problematisch bei den aus dem Stand der Technik bekannten Analyseverfahren ist zudem, dass mit einer begrenzten Anzahl diskreter Werte gearbeitet wird, aufgrund derer dann eine Aussage zum Zustand des jeweils untersuchten Individuums getroffen wird.

[0005] Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die vorgenannten Nachteile aus dem Stand der Technik zu überwinden und insbesondere ein verlässliches und einfach durchzuführendes Verfahren zur Charakterisierung einer Probe und eines Systems anzugeben.

[0006] Diese Aufgabe wird durch ein Verfahren mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst. Ein derartiges Verfahren weist die folgenden Verfahrensschritte auf:

- Bereitstellung mindestens eines Analyseergebnisses mit einer Vielzahl von Werten, wobei das Analyseergebnis durch die Analyse einer Probe mittels mindestens eines Analyseverfahrens erstellt wurde,
- Bestimmung des Werts mindestens einer mathematischen Beziehung zwischen mindestens zwei Werten der Vielzahl von Werten,
- Erstellung einer charakterisierenden Signatur der Probe auf der Grundlage des Werts der mindestens einen mathematischen Beziehung.

[0007] Mit anderen Worten wird durch ein erfindungsgemäßes Verfahren eine sogenannte Signatur erstellt, die die Probe auf der Grundlage eines zuvor gewonnenen Messergebnisses zu charakterisieren vermag, wobei nicht auf einzelne Werte oder Signale des Messergebnisses geschaut wird, sondern stets auf den Wert einer mathematischen Beziehung zwischen mindestens zwei Signalen oder Werten eines entsprechenden Analyseergebnisses. Bei diesen Signalen oder Werten handelt es sich dabei um solche Signale, die durch eine oder mehrere Substanzen hervorgerufen werden, die der analysierten Probe originär zuzurechnen sind (in ihr also ursprünglich enthalten sind) und der Probe nicht etwa zu Normierungszwecken vor Durchführung der Analyse zugegeben wurden.

[0008] Bei der Anwendung dieses Verfahrens ist es nicht notwendig, bestimmten Werten oder Signalen des Analyseergebnisses zunächst Substanzen zuzuordnen, durch die die Werte oder Signale hervorgerufen wurden. Es ist also nicht notwendig, einem Signal A eine Substanz wie etwa Lactat zuzuordnen, die dieses Signal A hervorruft. Vielmehr ist es möglich und vorgesehen, das Verfahren ohne eine derartige vorherige Zuordnung durchzuführen. Das Signal A wird dann in mathematische Beziehung mit einem Signal B (dessen hervorrufende Substanz ebenfalls nicht bekannt sein braucht) gesetzt und der Wert X dieser mathematischen Beziehung weiter verarbeitet, obwohl immer noch unbekannt ist, welche Substanzen die Signale A und B hervorgerufen haben. Auf diese Art und Weise kann auf eine Fülle von Informationen, die zunächst gleichzeitig gemessen werden kann und auch zur Auswertung zur Verfügung steht, zurückgegriffen werden. Das erfindungsgemäße

Verfahren ermöglicht also auch ohne Korrelation zwischen Substanz und entsprechendem Signal im Analyseergebnis eine hochpräzise Auswertung des Analyseergebnisses. Das Analyseergebnis kann dabei beispielsweise ein Spektrum, ein Chromatogramm oder ein vergleichbares Ergebnis sein.

[0009] Durch den Rückgriff auf Signale, die durch unbekannte oder zumindest nicht definierte Substanzen hervorgerufen werden, werden bei dem Verfahren auch bisher nicht im Zusammenhang mit einer spezifischen Charakterisierungsfragestellung beschriebene Metaboliten oder Substanzen berücksichtigt. Dadurch wird die Aussagekraft der erhaltenen Signatur und letztlich der gesamten Charakterisierung signifikant erhöht. Denn wenn man sich auf bekannte Substanzen bzw. bekannten Substanzen zugeordnete Signale zur Charakterisierung beschränken würde, würde man möglicherweise einen anderen, ebenso gut oder sogar besser geeigneten Stoff zur Charakterisierung außen vor lassen. Das Verfahren ermöglicht daher auch unabhängig vom aktuellen Wissens- und Forschungsstand eine zuverlässige Charakterisierung auf der Grundlage eines unbeschränkten und damit unvoreingenommenen Datenrückgriffs.

[0010] In einer Variante des Verfahrens erfolgt eine mathematische Aufbereitung des Analyseergebnisses, um es mit einer Summe einzelner Funktionen beschreiben zu können. Auf diese Weise wird ein kontinuierliches Werte-Portfolio erzeugt, so dass nicht wie im Stand der Technik auf diskrete Werte des Analyseergebnisses zurückgegriffen werden muss. Hierzu kann beispielsweise eine mathematische iterative Zerlegung des erhaltenen Analyseergebnisses in Liniensets erfolgen, die das ursprüngliche Analyseergebnis reproduzieren können. Ein geeignetes Verfahren ist eine Spektrendekonvolution. Anschließend kann dann ein übergeordnetes Linienset aus allen Analyseergebnissen gebildet werden, um die in den verschiedenen Analyseergebnissen enthaltenen Informationen in Clustern zusammenzufassen und zu filtern. Durch eine Dekonvolution verschiedener Spektren ist zudem eine Rauschunterdrückung möglich.

[0011] In einer Variante des Verfahrens umfasst die Probe, welche analysiert und charakterisiert wird, eine Körperflüssigkeit eines Individuums, ein Kulturmedium, Saatgut, einen Pflanzenextrakt oder ein Lebensmittel. Insbesondere stellt die Probe eine der vorgenannten Substanzen dar. Beispiele für eine geeignete Körperflüssigkeit sind Blut, Urin, Galle, Gewebsflüssigkeit, Sperma, Lymphe, Speichel oder Cerebrospinalflüssigkeit. Beispiele für ein Kulturmedium sind zur Bakterienanzucht üblicherweise verwendete Medien, die beispielsweise auch in einen Fermenter eingesetzt werden können. Beispiele für Saatgut sind einzelne oder eine Vielzahl von Samenkörnern, aus denen neue Pflanzen entstehen können. Beispiele für einen Pflanzenextrakt sind mit einem geeigneten Extraktionsmittel erzeugte Extrakte von Teilen einer lebenden oder toten Pflanze, beispielsweise aus Wurzeln, Blättern, Früchten, der Rinde oder einem vergleichbaren Pflanzenteil gewonnene Extrakte. Ferner sind auch aus Saatgut gewonnene Extrakte als Pflanzenextrakte im Sinne der vorliegenden Anmeldung zu verstehen. Beispiele für ein Lebensmittel sind Wurst-, Fleisch- und Milchprodukte, Fruchtsäfte bzw. Fruchtsaftkonzentrate, Wein, Bier, sonstige alkoholische und nichtalkoholische Getränke sowie Fertigprodukte.

[0012] In einer Variante des Verfahrens ist das Analyseverfahren ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie, Elektronenspinresonanz, Schwingungsspektroskopie, UV/VIS-Spektroskopie, Fluoreszenzspektroskopie und Röntgenspektroskopie. Ein geeignetes Beispiel für die Schwingungsspektroskopie ist die Infrarotspektroskopie, insbesondere unter Verwendung von Infrarotstrahlung aus dem mittleren Infrarotbereich. Wird eines der vorgenannten Analyseverfahren in dem Charakterisierungsverfahren eingesetzt, handelt es sich bei dem Analyseergebnis um ein Spektrum.

[0013] Die NMR-Spektroskopie ist als Analyseverfahren besonders gut geeignet. Mittels der NMR-Spektroskopie kann über einen sehr großen Messbereich, nämlich über mehr als sechs Größenordnungen (Konzentration einer Substanz in der analysierten Probe etwa 1 $\mu\text{mol/l}$ bis 1 mol/l), gearbeitet werden. Ferner werden hunderte von Substanzen und Substanzkonzentrationen in nur einer einzigen Messung parallel erfasst. Die Genauigkeit ist dabei besser als 1% über den gesamten Messbereich. Besonders günstig ist, dass auch unerwartete Inhaltsstoffe der Probe erfasst werden, so dass es nicht erforderlich ist, bereits vor der Analyse wissen zu müssen, welche Substanz man detektieren möchte. Im Fall einer menschlichen Urinprobe kann durch eine NMR-spektroskopische Analyse auf mehr als 1500 einzelne Signale zurückgegriffen werden, die jeweils einzelne, reine, quantifizierbare Zustände darstellen.

[0014] Um eine besonders genaue Charakterisierung der Probe zu ermöglichen, wird die Probe in einer Variante des Verfahrens mit mindestens zwei Analyseverfahren analysiert. Das heißt, die Probe wird zunächst mit einem Analyseverfahren, beispielsweise mittels NMR-Spektroskopie, analysiert. Anschließend wird die Probe dann mit einem weiteren Analyseverfahren, beispielsweise mittels Massenspektrometrie, analysiert. Dabei kann es sich bei der analysierten Probe jeweils um exakt dieselbe Probe handeln oder aber jeweils um

ein verschiedenes Aliquot derselben Probe. Sofern die Probe bzw. deren Zusammensetzung durch das erste Analyseverfahren nicht beeinträchtigt wird, gelangt man bei beiden Vorgehensweisen zum gleichen Ergebnis.

[0015] In einer weiteren Variante des Verfahrens wird die Probe zwar mit der gleichen biophysikalischen Messmethode analysiert (das heißt, es wird genau ein Analyseverfahren angewandt), doch werden die Parameter bei diesem Analyseverfahren variiert. Das heißt, es erfolgt eine Variation der Messbedingungen bzw. des Messablaufs. So kann eine Probe (oder ein Aliquot einer Probe) beispielsweise zuerst mit einem ersten Messparametersatz einer ersten NMR-spektroskopischen Analyse unterzogen werden, um anschließend mit einem zweiten Messparametersatz einer zweiten NMR-spektroskopischen Analyse unterzogen zu werden. Auf diese Weise ist es möglich, auch mit einem einzigen Analyseverfahren unterschiedliche Informationsgehalte aus ein und derselben Probe (bzw. verschiedenen Aliquots derselben Probe) zu gewinnen. Beispielsweise können so, insbesondere mittels NMR-Spektroskopie, detaillierte Informationen zur Größenverteilung von Lipoproteinen im Blutserum (ein sogenanntes Lipoproteinprofil) gewonnen werden. Ferner sind auch Analysen im Hinblick auf ungesättigte Fettsäuren und weitere Lipidkomponenten sowie auf Phospholipide möglich. Allgemein kann das Analyseverfahren mittels unterschiedlicher Messparameter zur jeweils sensitiveren Detektion großer oder kleiner Moleküle angepasst werden.

[0016] Um die in einer Probe grundsätzlich enthaltene Information möglichst gut auszunutzen, ist es in einer weiteren Variante des Verfahrens ferner möglich, mehrere Proben bereitzustellen und diese unterschiedlichen Vorbereitungsschritten zu unterwerfen. Das heißt, es erfolgt eine Variation der Probenvorbereitung. Auf diese Weise können bestimmte Komponenten der Probe je nach Vorbereitungs- bzw. Aufbereitungsschritt in den jeweils unterschiedlich behandelten Teilproben in gewünschter Weise angereichert werden. Anschließend kann durch eine geeignete Wahl eines oder mehrerer Analyseverfahren (ggf. unter Variierung der Messparameter) ein auf die jeweiligen Bedürfnisse maßgeschneidertes Analyseergebnis erzielt werden.

[0017] Um die Aussagekraft der Charakterisierung noch weiter zu erhöhen, wird in einer Variante des Verfahrens eine Vielzahl von Werten einer mathematischen Beziehungen zwischen jeweils zwei Werten des Analyseergebnisses bestimmt. Das heißt, jeweils zwei Werte des Analyseergebnisses werden in mathematische Beziehung zueinander gesetzt. Das Resultat ist ein Wert dieser mathematischen Beziehung. Je mehr Zweierpärchen aus Werten des Analyseergebnisses verwendet werden, desto mehr Werte der entsprechenden mathematischen Beziehung werden erhalten. Durch eine derartige erhöhte Korrelation von Werten des Analyseergebnisses können aus dem Analyseergebnis zusätzliche Informationen gewonnen werden, die andernfalls unberücksichtigt blieben.

[0018] In einer weiteren Variante des Verfahrens wird jeder Wert des Analyseergebnisses mit jedem anderen Wert des Analyseergebnisses korreliert, um auf diese Weise eine Vielzahl von Werten einer mathematischen Beziehung zwischen jeweils zwei Werten zu erhalten. Auf diese Weise können beispielsweise eine 2×2 -Matrix, eine 3×3 -Matrix, eine 4×4 -Matrix, eine 5×5 -Matrix etc. aus Werten der mathematischen Beziehung erstellt werden. Die Größe der Matrix hängt von der Anzahl der berücksichtigten Werte des Analyseergebnisses ab. Dabei kann beispielsweise ein Schwellenwert vorgegeben werden, der bestimmt, ob ein in Zahlen zu erfassendes Signal des Analyseergebnisses auch als Wert berücksichtigt wird. Ein solcher Schwellenwert kann also steuern, aus wie vielen zu berücksichtigenden Werten das Analyseergebnis besteht.

[0019] Der Vorteil an einer solchen auf eine möglichst umfangreiche Wertekorrelation ausgelegten Vorgehensweise ist, dass die maximal mögliche Information aus dem Analyseergebnis herausgezogen wird. Dies ist allerdings mit einem erhöhten Rechenaufwand verbunden. Soll der Rechenaufwand gering gehalten werden, empfiehlt es sich, nur mit einer Teilmenge aller möglichen Werte der mathematischen Beziehung zwischen den jeweiligen Werten des Analyseergebnisses zu arbeiten. Daher wird in einer Variante des Verfahrens eine Untermenge aus der Vielzahl der Werte der mathematischen Beziehungen ausgewählt, die dann zur Erstellung der charakterisierenden Signatur verwendet wird.

[0020] In einer weiteren Variante des Verfahrens handelt es sich bei der mathematischen Beziehung um das Verhältnis der jeweiligen Werte zueinander. Der Wert der mathematischen Beziehung ist in diesem Fall der Wert des Quotienten. Dadurch kann auf besonders einfache Weise erreicht werden, dass Konzentrationsunterschiede einzelner Substanzen, die beispielsweise durch unterschiedliche Ernährungszustände oder sonstige körperliche Gegebenheiten der jeweiligen Individuen, aus denen die Proben stammen, hervorgerufen werden, eliminiert werden. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn sich unterschiedlichen Ernährungszustände oder sonstigen körperlichen Gegebenheiten auf die Konzentrationen zumindest zweier Substanzen (und damit auch auf die durch sie hervorgerufenen Signale im Analyseergebnis) die gleichen oder zumindest vergleichbare Auswirkungen haben. Es werden also durch die Kopplung von Substanzen, die durch einen äußeren oder

inneren Einfluss gleichermaßen betroffen sind, obwohl sie unterschiedlichen Stoffwechselfaden zuzuordnen sind und sich daher eigentlich unabhängig voneinander verhalten sollten, statistische Effekte eliminiert, die andernfalls beobachtet würden. Ferner kann durch diese Verhältnisbildung auf besonders einfache Weise eine weitaus höhere Spezifität im Diagnostikbereich erreicht werden, als dies bislang möglich ist.

[0021] Auf der Grundlage mehrerer Werte derartiger Verhältnisse – aber auch auf der Grundlage mehrerer Werte anderer mathematischer Beziehungen – kann dann eine charakterisierende Signatur erstellt werden, die anschließend beispielsweise im Vergleich mit zumindest einer einzigen weiteren bereits bestehenden Signatur eine Klassifizierung des Individuums, aus dem die Probe stammt, in eine bestimmte Gruppe, wie beispielsweise „normal“ oder „krankhaft“, ermöglicht. Es kann also durch den Vergleich mit Kollektiven, die eine ausgeprägte Antwort auf eine bestimmte Fragestellung aufweisen, eine Zuordnung einer Probe zu einem dieser Kollektive auf der Grundlage der charakterisierenden Signatur erfolgen.

[0022] Wie bereits erwähnt, ist es nicht notwendig, den Werten des Analyseergebnisses, welche zur Erstellung der charakterisierenden Signatur verwendet werden, auch Substanzen zuzuordnen, welche für diese Werte des Analyseergebnisses ursächlich sind. Mit anderen Worten ausgedrückt, es ist möglich, blind zu arbeiten. Das heißt, es ist möglich, Signaturen zu erstellen, ohne zu wissen, welche Substanzen für die betrachteten Signale ursächlich sind und letztlich in der Signatur ihren Niederschlag gefunden haben. Die der Signaturbildung zugrundeliegende Logik kann also auf nicht benannten bzw. nicht bestimmten Messgrößen beruhen, die jedoch im Stoffwechsel des betrachteten Individuums verankert sind. Auch ohne eine vollständige Aufdeckung der in den Stoffwechselfaden verankerten Zusammenhänge können mittels der Signaturbildung ohne Substanzzuordnung bestimmte Zustände des betrachteten Individuums erkannt werden. Dies hat ein nahezu beliebig breites Anwendungsspektrum des vorliegenden Verfahrens zur Folge. In einer Variante des Verfahrens wird daher bewusst auf eine derartige Zuordnung von Substanzen zu Signalen bzw. zu Werten des Analyseergebnisses verzichtet. Dies reduziert den Aufwand der gesamten Analyse ganz erheblich und blendet aufwändige Arbeiten, die zu einer derartigen Zuordnung erforderlich sind, aus. Wenngleich die Korrelation zwischen Substanzen und dadurch hervorgerufenen Signalen in einem Analyseergebnis aus wissenschaftlichen oder akademischen Gesichtspunkten von Interesse sein kann, ist eine derartige Korrelation für das vorliegende Verfahren nicht erforderlich. Gleichwohl kann das Verfahren auch durchgeführt werden, wenn bereits eine entsprechende Zuordnung von Substanzen zu entsprechenden Signalen erfolgt ist.

[0023] Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe wird auch durch ein Verfahren zur Charakterisierung eines Systems mit den Merkmalen des Anspruchs 10 gelöst. Demnach weist ein entsprechendes Verfahren die folgenden Schritte auf:

- Bereitstellung mindestens einer aus einem System entnommenen Probe,
- Analyse der Probe mittels mindestens eines Analyseverfahrens, um mindestens ein Analyseergebnis zu erstellen,
- Durchführung eines Verfahrens gemäß den vorherigen Erläuterungen an der entnommenen Probe, um eine charakterisierende Signatur der Probe zu erstellen,
- Vergleich der Signatur der Probe mit mindestens einer Vergleichssignatur, die als Signatur einer Vergleichsprobe erstellt wurde,
- Bestimmung einer Abweichung zwischen der Signatur der Probe und der mindestens einen Vergleichssignatur und
- Zuordnung der Signatur und der bestimmten Abweichung zu dem System.

[0024] Das heißt, durch den Vergleich der Signatur der Probe mit der Vergleichssignatur einer Vergleichsprobe kann mit diesem Verfahren ein gesamtes System beispielsweise durch Klassifizierung in eine bestimmte Gruppe charakterisiert werden. Die weiter oben erläuterten Verfahrensschritte zur Charakterisierung einer Probe sind dabei inhärente Bestandteile des Verfahrens zur Charakterisierung eines Systems. Dabei wird insbesondere auch die Signatur der Vergleichsprobe mit einem Verfahren zur Charakterisierung einer Probe gemäß den vorherigen Erläuterungen bestimmt.

[0025] Unter „Charakterisierung“ wird insbesondere die Bestimmung des Gesundheitszustands eines Individuums, die Bestimmung des Risikos für eine Organabstoßung nach einer Transplantation, die Bestimmung der Organfunktion nach einer Organtransplantation oder Organschädigung, die Effizienz einer Anlage, eine Qualitätskontrolle, ein Reinheitstest, eine Eignungsbestimmung im Rahmen einer Wirkstoffentwicklung, eine Optimierung für Züchtungszwecke, eine Herkunftsklärung oder eine Qualitätssicherung verstanden. Geeignete Organe für die vorgenannten Charakterisierungsmöglichkeiten sind beispielsweise Leber, Niere, Milz, Lunge und Herz, insbesondere die Niere.

[0026] Im Rahmen einer Qualitätskontrolle, insbesondere einer Qualitätskontrolle von Rohstoffen, kann beispielsweise die Frage, ob bestimmte Pflanzeninhaltsstoffe in ausreichender Menge und Qualität auch nach längerer Lagerung vorhanden sind, geklärt werden.

[0027] Im Rahmen von Reinheitstests kann beispielsweise eine Differenzierung hinsichtlich Substanzen mit allgemeinem Potential erfolgen bzw. eine Untersuchung, ob eine derartige Differenzierung möglich ist.

[0028] Im Rahmen einer Wirkstoffentwicklung kann untersucht werden, welche pflanzlichen Wirkstoffe für Arzneimittel interessant sein könnten und wie sie auf den Stoffwechsel des Menschen wirken können.

[0029] Im Rahmen einer Optimierung für Züchtungszwecke kann untersucht werden, welche Pflanze oder welches Saatgut hinsichtlich gewünschter Inhaltsstoffe bei einer Züchtung gezielt verwendet werden sollte.

[0030] Im Rahmen einer Herkunftsklärung oder Qualitätssicherung kann beispielsweise ermittelt werden, ob ein Saatgut korrekt deklariert wurde, ob es sich um die angegebene Sorte handelt und ob es in der untersuchten Probe Verunreinigungen gibt.

[0031] Eine charakterisierende Signatur kann auch zur automatischen Gesamtquantifizierung eines Spektrums verwendet werden, sofern in der untersuchten Probe eine bekannte bzw. vorbestimmte Menge eines Standards enthalten ist. Im Falle von NMR-Spektroskopie als Analysenmethode wird durch die vorbestimmte Menge des Standards (oder einer anderen Substanz) ein Signal definierter Höhe hervorgerufen, das einer bestimmten Menge bzw. Anzahl an Protonen entspricht. Ist nun eine andere bekannte Substanz in der Probe enthalten, kann auch deren Menge bestimmt werden, da die Anzahl der Protonen pro Molekül dieser Substanz bekannt sind, wenn die Substanz als solche und deren chemische Struktur bekannt sind. Folglich lassen sich so über das Mitmessen eines Standards die in der Probe enthaltenen bekannten Substanzen quantifizieren.

[0032] Um die zuvor erwähnte Klassifizierung der Probe in eine bestimmte Gruppe zu ermöglichen, weist das Verfahren in einer Variante einen weiteren Schritt auf, in dem die Klassifizierung des Systems in eine vorbestimmte Kategorie auf der Grundlage der Abweichung zwischen der Signatur und der Vergleichssignatur erfolgt. Eine derartige Klassifizierung kann beispielsweise mittels einer Support Vector Machine erfolgen, wobei vorzugsweise kein digitaler Algorithmus, sondern ein analoger Algorithmus verwendet wird, um Zwischenzustände zwischen einzelnen Kategorien erkennen zu können.

[0033] In einer weiteren Variante des Verfahrens wird zur Klassifizierung des Systems mindestens ein weiterer Parameter des der Vergleichssignatur zugrunde liegenden Systems herangezogen. Dieser weitere Parameter kann auch als externer Parameter bezeichnet werden. Beispiele für einen derartigen weiteren Parameter sind beispielsweise die Eigenschaften „gesund“ oder „krank“ bzw. – insbesondere im Hinblick auf eine Biogasanlage als zu analysierendes System – „effiziente Anlage“ oder „ineffiziente Anlage“. In Kenntnis des derartigen weiteren Parameters des Vergleichssystems, für das die Vergleichssignatur erstellt wurde, ist es möglich, das aktuell analysierte System anhand seiner Signatur auch der Kategorie bzw. Klasse bzw. Gruppe des Vergleichssystems oder aber einer anderen Gruppe bzw. Klasse bzw. Kategorie zuzuordnen. So kann aus der beispielsweise vektoruell dargestellten Abweichung der Signatur von der Vergleichssignatur abgeschätzt werden, wie stark und in welche Richtung die Signatur von der Vergleichssignatur abweicht, um dann eine entsprechend angepasste Klassifizierung vornehmen zu können.

[0034] In einer weiteren Variante des Verfahrens handelt es sich bei dem zu charakterisierenden System um ein biologisches System oder ein industrielles System, das einen biologischen Prozess abbildet, oder um einen aus einem biologischen System resultierenden Stoff. Beispiele für ein biologisches System sind ein mehrzelliges Tier, insbesondere ein Säugetier wie ein Mensch oder nichtmenschlicher Säuger, ferner einzelne Zellen oder einzellige Lebewesen wie Bakterien, ferner Viren, Pilze und Pflanzen. Beispiele für ein industrielles System, welches einen biologischen Prozess abbildet, sind ein Klärwerk, eine Biogasanlage, ein technischer Gärungsprozess und eine biotechnologische Anlage. Beispiele für einen aus einem biologischen System resultierenden Stoff sind Saatgut, Lebensmittel natürlichen Ursprungs wie Fruchtsaft, Milchprodukte sowie Fleisch- und Wurstwaren oder Fertigprodukte.

[0035] Um eine qualitativ besonders vorteilhafte Charakterisierung eines Systems zu erreichen, werden in einer Variante des Verfahrens verschiedene Proben eines Systems einzeln oder in Kombination miteinander analysiert. Als verschiedene Proben eines Systems können z. B. unterschiedliche Körperflüssigkeiten eines Individuums oder aber auch unterschiedlich aufbereitete Proben derselben Körperflüssigkeit eines Individuums dienen. Selbstverständlich können auch verschiedene Körperflüssigkeiten jeweils in mehreren verschiedenen

Arten und Weisen aufbereitet bzw. analysiert werden, um so verschiedene Proben eines Systems darzustellen. Es ist also in dieser Variante vorgesehen, beispielsweise eine Blutprobe und eine Urinprobe eines Individuums mittels des gleichen Analyseverfahrens oder mittels verschiedener Analyseverfahren zu untersuchen. Die Blutprobe und die Urinprobe können dem Individuum dabei beispielsweise gleichzeitig oder in einem geringen zeitlichen Abstand entnommen werden, um im Wesentlichen den gleichen Zustand des Individuums abzubilden.

[0036] Um die Charakterisierung des Systems auf eine andere Art und Weise noch feiner ausgestalten zu können und insbesondere um das System einfacher in eine vorbestimmte Kategorie klassifizieren zu können, wird in einer Variante des Verfahrens zusätzlich ein ergänzender Parameter des Systems herangezogen, um die Signatur der Probe zu erstellen. Ein solcher ergänzender Parameter kann beispielsweise ein physiologischer Parameter des Individuums, aus dem die Probe stammt, sein. Beispiele für einen derartigen physiologischen Parameter sind der Blutdruck des untersuchten Individuums oder dessen Körpermassenindex. Es handelt sich also um einen externen Parameter. Ein solcher externer Parameter ist eine Größe, die nicht mit der dem Analyseverfahren zugrundeliegenden Methode oder einer anderen, vergleichbaren Methode ermittelt wurde, sondern probenunabhängig das System oder Individuum charakterisiert.

[0037] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung bestimmter Substanzen als Marker zur Bestimmung des Risikos einer Nierenabstoßung bei einem Individuum, bei welchem eine Nierentransplantation durchgeführt wurde. Die als Marker geeigneten Substanzen sind hierbei Methylmalonat, Lactat, Methylsuccinat, p-Cresol, 3-Hydroxyisovalerat, Citrat, Methylguanidin, Malonat, Taurin, Methylguanidin, Phenylacetyl-glycin (2-(Phenylacetyl)aminoessigsäure), Trigonellin, α -Glucose, Acetylcarnitin, Phenylacetat und Hippurat.

[0038] Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Computerprogrammprodukt mit einem Computerprogramm, das einen Programmcode zur Durchführung eines der oben erläuterten Verfahren aufweist, wenn das Computerprogramm auf einem Computer ausgeführt wird.

[0039] Insbesondere dann, wenn die mathematische Beziehung, deren Wert als Grundlage zur Erstellung der charakterisierenden Signatur dient, derart ausgewählt wird, dass Konzentrationsunterscheide einzelner Substanzen sich gegeneinander aufheben, also konzentrationsunabhängig gearbeitet werden kann, ermöglicht ein derartiges Computerprogrammprodukt den Verzicht auf eine zusätzliche Konzentrationsbestimmung der Substanzen in der zu analysierenden Probe. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die mathematische Beziehung eine Division ist, so dass das Verhältnis zwischen zwei Werten des Analyseergebnisses gebildet wird. Dadurch wird der labortechnische Aufwand zur Charakterisierung der Probe oder des Systems signifikant reduziert, wodurch einerseits Zeit und andererseits Kosten gespart werden können. Darüber hinaus wird durch die Erstellung des Werts der mathematischen Beziehung zwischen den mindestens zwei Werten des Analyseergebnisses die Datenmenge für die weitere Analyse reduziert, so dass nachfolgende Verfahrensschritte mit einem weitaus geringerem Rechenaufwand erfolgen können, als dies ohne entsprechende Berechnung des Werts einer mathematischen Beziehung der Fall ist. Durch diese spezifischen technischen Effekte kann das entsprechende Computerprogrammprodukt die oben näher erläuterten Verfahren in einer sehr attraktiven Art und Weise anwendbar machen.

[0040] Sämtliche der oben erläuterten Ausgestaltungsmöglichkeiten oder Varianten der einzelnen Verfahren sind beliebiger Weise miteinander kombinierbar und sowohl auf das Verfahren zur Analyse einer Probe als auch auf das Verfahren zur Analyse eines Systems anwendbar.

[0041] Die vorliegende Erfindung wird anhand der nachfolgenden Figuren und Beispiele noch näher im Detail erläutert. Es zeigen:

[0042] [Fig. 1](#) eine schematische Darstellung einer beispielhaften Beprobung eines biologischen System,

[0043] [Fig. 2](#) eine schematische Darstellung möglicher Variationen in der Probenaufbereitung,

[0044] [Fig. 3](#) eine schematische Darstellung einer möglichen Datenerhebung aus einem biologischem System,

[0045] [Fig. 4A](#) eine erste Übersichtsdarstellung für die Erstellung einer charakterisierenden Signatur,

[0046] [Fig. 4B](#) eine zweite Übersichtsdarstellung für die Erstellung einer charakterisierenden Signatur,

[0047] [Fig. 5](#) ein NMR-Spektrum einer menschlichen Urinprobe,

[0048] [Fig. 6](#) eine grafische Darstellung normierter Summen der NMR-Signale von Urinproben verschiedener Personen,

[0049] [Fig. 7](#) eine schematische Darstellung eines Stoffwechselnetzwerks,

[0050] [Fig. 8](#) eine schematische Darstellung der Klassifizierung einer gemessenen Signatur unter Verwendung bereits vorhandener Signaturen,

[0051] [Fig. 9](#) eine schematische Darstellung der Klassifizierung verschiedener gemessener Signaturen unter Verwendung bereits vorhandener Signaturen,

[0052] [Fig. 10](#) eine weitere schematische Darstellung der Klassifizierung verschiedener gemessener Signaturen unter Verwendung bereits vorhandener Signaturen und

[0053] [Fig. 11](#) eine schematische Gegenüberstellung eines klinischen Befunds und einer durch NMR-Signaturen erstellten Prognose für ein Krankheitsbild.

[0054] Die [Fig. 1](#) zeigt eine schematische Darstellung der Beprobung eines biologischen Systems **100**. Ziel der Beprobung ist es, das biologische System **100** zu charakterisieren und stationär zu bewerten. Dabei kann die Charakterisierung auf den aktuellen Zustand des biologischen Systems **100** in Bezug auf eine gegebene Fragestellung ausgerichtet sein. Beispielsweise kann die Fragestellung sein, ob ein Saatgut von einer Sorte A oder von einer Sorte B stammt. Eine weitere Fragestellung könnte beispielsweise sein, ob das biologische System **100** zum Zeitpunkt der Probenentnahme einwandfrei funktioniert (dies ist insbesondere im Hinblick auf eine Biogasanlage von Interesse).

[0055] Die Fragestellung kann auch auf den zukünftigen Zustand des biologischen Systems **100** gerichtet sein. Beispielsweise kann die Charakterisierung des biologischen Systems **100** darauf abzielen, festzustellen, ob die Abstoßung eines transplantierten Organs wahrscheinlich ist oder nicht. Eine weitere mögliche Fragestellung ist, ob ein Patient mit höherer oder geringerer Wahrscheinlichkeit an Diabetes oder einer Herz-Kreislauferkrankung erkranken wird. Noch eine weitere mögliche Fragestellung ist, ob eine geplante Medikamentengabe bzw. Medikamentendosierung bei einem Patienten wirksam ist oder nicht.

[0056] Wie in der [Fig. 1](#) dargestellt, werden aus dem biologischen System **100** eine erste Probe **10**, eine zweite Probe **20** und eine dritte Probe **30** entnommen. Die Anzahl der Proben ist dabei grundsätzlich beliebig und nicht nach oben begrenzt. Die erste Probe **10** kann beispielsweise Urin sein, die zweite Probe **20** beispielsweise Blutplasma und die dritte Probe **30** eine weitere Körperflüssigkeit.

[0057] Darüber hinaus können dem biologischen System **100** auch noch externe Messergebnisse **40** wie beispielsweise der Blutdruck oder der Body-Mass-Index eines Patienten entnommen werden. Bei den externen Messergebnissen **40** handelt es sich dabei um Messergebnisse, die mit anderen Verfahren gewonnen werden als mit den Verfahren, die zur Charakterisierung der ersten Probe **10**, der zweiten Probe **20** und der dritten Probe **30** verwendet werden.

[0058] Im Rahmen der Charakterisierung des biologischen Systems **100** stellt die Beprobung des biologischen Systems **100** die erste Ebene dar.

[0059] In der zweiten Ebene der Charakterisierung kann bei Bedarf eine Variation der Probenaufbereitung erfolgen. Beispielsweise können aus Blutplasma oder Blutserum bestehende Proben ohne weitere Aufbereitung vermessen werden, also in der Form, in der sie dem Körper entnommen werden. Hierbei ist es beispielsweise auch möglich, die Größenverteilung der in dem Blutplasma oder dem Blutserum enthaltenen Lipoproteine mittels NMR-Spektroskopie zu bestimmen.

[0060] Durch die Zugabe von Detergenzien können aber auch die in den entsprechenden Proben vorhandenen Lipoproteine aufgespalten werden. Damit besteht die Möglichkeit, die Zusammensetzungen der im Blut vorhandenen Lipide mittels NMR-Spektroskopie zu vermessen.

[0061] Eine derartige mögliche Variation in der Probenaufbereitung ist in der [Fig. 2](#) dargestellt. So ist hier beispielhaft angegeben, wie die zweite Probe **20** einmal ohne weitere Behandlung (oberer Pfeil) zur Messung

der in der zweiten Probe **20** enthaltenen Lipoproteine überführt wird. In der [Fig. 2](#) ist ferner dargestellt, dass die zweite Probe **20** alternativ auch mit einem Detergens **50** versetzt werden kann, was dann in einer behandelten zweiten Probe **25** resultiert. Die behandelte zweite Probe **25** kann dann zur Messung der in ihr enthaltenen Lipide eingesetzt werden.

[0062] Als dritte Ebene in der Charakterisierung des biologischen Systems **100** kann eine mögliche Variation in den Messmethoden erfolgen. Verschiedene Messmethoden weisen unterschiedliche Stärken, Fehlerquellen und Dynamikbereiche auf. So ist beispielsweise die Massenspektroskopie deutlich empfindlicher als die NMR-Spektroskopie. Andererseits ist es schwieriger, mit Massenspektroskopie quantitativ zu arbeiten. Durch eine Kombination von verschiedenen Methoden ist es möglich, deutlich mehr und höherwertige Daten zu erheben als dies mit einer einzelnen Messmethode möglich ist.

[0063] Je nach Fragestellung und der zu untersuchenden Substanzen in den Proben ist also eine unterschiedliche Kombination von verschiedenen Messmethoden denkbar.

[0064] Als vierte Ebene in der Charakterisierung des biologischen Systems **100** kann ferner eine Variation in der Methodendurchführung erfolgen. Beispielsweise können Blutplasmaproben und Blutserumproben mit unterschiedlichen NMR-Pulsprogrammen untersucht werden. Gradienteneditierte Spektren erlauben darüber hinaus, dass Informationen über Proteine und Lipoproteine (also hochmolekulare Verbindungen) gemessen werden, während Metaboliten mit niedrigerem Molekulargewicht unterdrückt werden.

[0065] Demgegenüber zeigen NMR-CPMG-Spektren (CPMG steht für Carr-Purcell-Meiboom-Gill; NMR-CPMG ist ein NMR-Relaxationsdiffusionsmessverfahren) nur niedermolekulare Bestandteile an (in der Regel niedermolekulare Metaboliten), während hochmolekulare Verbindungen unterdrückt werden. Je nach Fragestellung kann hier also eine den individuellen Bedürfnissen angepasste Variation in der Methodendurchführung erfolgen.

[0066] Dies ist in beliebiger Kombination für die erste Probe **10**, die zweite Probe **20** und die dritte Probe **30** möglich. Es kann also für jede dieser Proben beispielsweise ein gradienteneditiertes NMR-Spektrum für hochmolekulare Verbindungen und/oder ein NMR-CPMG-Spektrum für niedermolekulare Verbindungen aufgenommen werden.

[0067] Die im Rahmen der Charakterisierung des biologischen Systems **100** erfolgende Datenerhebung ist in der [Fig. 3](#) schematisch dargestellt. So werden aus dem biologischen System **100** in der ersten Ebene I im Rahmen der Beprobung die erste Probe **10**, die zweite Probe **20** und die dritte Probe **30** entnommen. Ferner werden externe Messergebnisse **40** entnommen (vergleiche hierzu auch [Fig. 1](#)).

[0068] In der zweiten Ebene II erfolgt eine Variation der Probenaufbereitung. Aus der ersten Probe **10** kann so durch unterschiedliche Probenaufbereitungsmethoden eine unbehandelte erste Probe **10**, eine mittels eines ersten Verfahrens behandelte erste Probe **15** und eine mittels eines zweiten Verfahrens behandelte erste Probe **16** gewonnen werden. Ferner kann aus der zweiten Probe **20** ohne weitere Probenaufbereitung eine unbehandelte zweite Probe **20** gewonnen werden. Aus der dritten Probe **30** können ferner eine unbehandelte dritte Probe **30** hervorgehen sowie eine durch entsprechende Probenaufbereitung behandelte dritte Probe **35**.

[0069] In der dritten Ebene III erfolgt schließlich eine Variation der Messverfahren. So kann beispielsweise jede der in der zweiten Ebene II erhaltene Probe oder Teilprobe verschiedenen Messverfahren wie NMR-Spektroskopie und Massenspektroskopie (MS) unterzogen werden.

[0070] In der vierten Ebene IV kann schließlich eine Variation in den Messverfahren erfolgen, die in der [Fig. 3](#) nur beispielhaft für die NMR-Spektroskopie dargestellt ist. So sind hier in der vierten Ebene IV die Aufnahme von NOESY-NMR- und Gradienten-NMR-Spektren vorgesehen.

[0071] In der [Fig. 4A](#) ist eine Übersicht über den ersten Schritt zur Bildung einer charakterisierenden Signatur dargestellt. So wird die erste Probe **10** mittels einer ersten Methode **51** gemessen, was in einem Satz erster Werte resultiert. Dieser Satz erster Werte ist durch die Ziffern 1, 2, 3 in einer halbkreisähnlichen Umrandung dargestellt. Ferner wird eine behandelte zweite Probe **25** mittels einer zweiten Methode **52** vermessen, was in einen zweiten Satz Werte resultiert. Dieser zweite Satz Werte ist durch die Ziffern 1, 2 in einer auf der Spitze stehenden Raute dargestellt.

[0072] Ferner wird die dritte Probe **30** mittels einer dritten Methode **53** vermessen, was in einen dritten Satz Werte resultiert. Dieser dritte Satz Werte ist durch die Ziffern 1, 2 in einer Ellipse dargestellt.

[0073] Darüber hinaus lässt sich aus den externen Messergebnissen **40** ein vierter Wertesatz extrahieren, der durch die Ziffer 1 in einer auf der Seite liegenden Raute dargestellt ist.

[0074] Die **Fig. 4B** gibt nun eine Übersicht über den zweiten Schritt der Signaturbildung. Dazu werden die Werte, die in dem in der **Fig. 4A** dargestellten ersten Schritt gewonnen wurden, miteinander korreliert. Dies ist in der **Fig. 4B** durch eine Matrix dargestellt. Dabei bezeichnen die Ziffern 1, 2, 3 in den unterschiedlichen geometrischen Formen die Werte aus dem ersten bis vierten Wertesatz der **Fig. 4A**. Das heißt, eine „1“ in einer auf der Spitze stehenden Raute bezeichnet einen Wert 1, der mittels der zweiten Messmethode **52** gewonnen wurde. Eine „2“ in der halbkreisähnlichen Form bezeichnet den Wert 2 aus der mit der ersten Methode **51** durchgeführten Messung. Am Schnittpunkt zwischen den einzelnen Werten ist jeweils ein Kreis abgebildet, der eine mathematische Verknüpfung zwischen den einzelnen Werten darstellt. Im vorliegenden Fall handelt es sich bei der mathematischen Verknüpfung bzw. Beziehung um ein Verhältnis zwischen diesen Werten. Dabei sind die in der Zeile angegebenen Werte als Dividenden und die in der Spalte angegebenen Werte als Divisoren zu betrachten. Die Kreise in der Matrix der **Fig. 4B** stellen folglich die Werte der mathematischen Beziehung zwischen den einzelnen aus den Messungen gewonnenen Werten dar. Mittels dieser Werte kann dann die entsprechende Signatur zur Charakterisierung des biologischen Systems **100** erstellt werden.

[0075] Zur Vereinfachung der Darstellung in der **Fig. 4B** ist nur ein einzelner Wert **60** mit einem entsprechenden Bezugszeichen versehen. Dieser Wert **60** der mathematischen Beziehung zwischen dem mit der zweiten Methode **52** gewonnenem Wert 1 und dem Wert 2, der mit der ersten Methode **51** gewonnen wurde, stellt also den Wert der mathematischen Beziehung zwischen diesen beiden Werten dar (Wert1/Wert2) und dient, wie auch die anderen Werte der jeweiligen mathematischen Beziehungen zwischen den einzelnen Messwerten, zur Erstellung der Signatur.

[0076] Die **Fig. 5** bis **Fig. 11** werden anhand des nachstehend dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert.

Ausführungsbeispiel: Nierenabstoßungstest

[0077] 500 µl menschlicher Urin wurden mit 200 µl einer Pufferlösung versetzt. Diese Pufferlösung besteht aus einem Natriumphosphatpuffer mit einer Konzentration von 800 mmol pro Liter und einem pH-Wert von 7, 4, 300 µmol pro Liter Natriumtrimethylsilylpropionat (TSP) und 15% D₂O, wobei der pH-Nennwert vor der D₂O-Zugabe gemessen wurde. Urin und Puffer wurden in einem Eppendorf-Gefäß gemischt und 15 Minuten bei 4°C und 17 900 rpm zentrifugiert. 500 µl des Überstandes wurden in ein 5-Millimeter-NMR-Probenröhrchen überführt. Anschließend erfolgte eine NMR-Messung.

[0078] Zur NMR-Messung wurde ein NMR-Spektrometer des Typs Avance II + 600 mit einem TXI-Probenkopf verwendet. Die Höhe des Probenröhrchens im Spinner betrug 20 mm und die eingestellte Ist-Temperatur 298 K. Die maximale Lagerungszeit der Probe bei Raum-/Messtemperatur betrug vier Stunden. Die Messung wurde gestartet, wenn eine ausreichende Temperaturäquibrierung vorlag, was der Fall war, wenn die Temperaturschwankung der Probe innerhalb von ±0,2 K von der Soll-Temperatur lag.

[0079] Zur eigentlichen NMR-Messung wurde ein Parametersatz verwendet, der in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellt ist. Durch eine NMR-Messung mit den entsprechenden Parametern wurde ein automatisch prozessiertes Spektrum je Probe erhalten. Bei der automatischen Prozessierung wurden eine Phasenkorrektur, eine Basislinienkorrektur und eine Referenzierung durchgeführt.

Tabelle 1: Übersicht über die bei der NMR-Messung verwendeten Parameter.

Aufnahme (variabel)	Aufnahme (fest)	Weiterverarbeitung (fest)
p1 ~ 10 µs	PI1: 0 dB	SI: 262144 (256 k)
p19: 60 dB	TD: 98304 (96 k)	WDW: EM
o1: 2852.20	NS: 64	LB [Hz]: 0.3 Hz
	DS: 4	PHC1: 0.0
	D1: 4 s	PH_mod: pk

	AQ + D1: 8.09 s	
	RG: 16	
	SWH: 12019.23 Hz	
	SW: (20 ppm) LOCNUC: 2H	

[0080] Das entsprechende prozessierte NMR-Spektrum ist in der [Fig. 5](#) dargestellt. Dabei ist die Intensität auf der y-Achse in willkürlichen Einheiten über der chemischen Verschiebung in ppm auf der x-Achse dargestellt. Signale, die im Bereich der Resonanzen des Wassers liegen, sind unterdrückt. Der entsprechende Bereich ist durch einen Kasten in der [Fig. 5](#) gekennzeichnet.

[0081] Das NMR-Spektrum wurde nun dekonvuliert, das heißt in Lorentz- und Gauß-Linien überführt. Anschließend wurde das Spektrum in vektorisierter Form dargestellt, so dass der Ort der Linie (des Signals), die Linienbreite, das Integral und der Aufbau zugänglich sind.

[0082] Dieses Verfahren der Probenaufbereitung, NMR-Messung und Messdatenaufbereitung wurde für zahlreiche weitere Urinproben anderer Personen wiederholt. Im Ergebnis lagen so zahlreiche aufbereitete NMR-Spektren verschiedener Personen vor. Die Personen, deren Urin zur NMR-Messung ausgewählt wurde, konnten dabei zwei Gruppen zugeordnet werden.

[0083] Einerseits handelte es sich um Personen, die nach einer Nierentransplantation eine Nierenabstoßung zeigten. Andererseits wurde der Urin von Personen verwendet, die nach einer Nierentransplantation keine Nierenabstoßung zeigten.

[0084] Um nun eine charakterisierende Signatur zu bilden, um so die Gruppe „Nierenabstoßung“ von der Gruppe „keine Nierenabstoßung“ auf der Grundlage der gewonnenen NMR-Spektren zu charakterisieren, wurden einerseits eine normierte Summe der Signale von ca. 50 Personen mit Nierenabstoßung und eine normierte Summe der Signale von ca. 50 Personen ohne Nierenabstoßung gebildet. Ferner wurde die Differenz der normierten Summen der beiden Gruppen bestimmt. Das Ergebnis dieser Berechnung ist in der [Fig. 6](#) dargestellt. Dabei repräsentieren die in dünnen dunkleren Strichen dargestellten Signalsummen die Gruppe der Personen mit Nierenabstoßung und die helleren dünnen Striche die Signalsummen der Personen ohne Nierenabstoßung. Die dunkleren dicken Striche repräsentieren die Differenz zwischen beiden Gruppen. Die prozentuale Häufigkeitsverteilung zwischen den einzelnen Signalsummen gibt einen deutlichen Hinweis darauf, welche Signale in der jeweiligen Gruppe für eine Signaturbildung sinnvoll sein könnten.

[0085] Die zwanzig auffälligsten Signale wurden durch ihre Position im Spektrum und ihr Integral charakterisiert und in eine Liste überführt. Diese Liste ist in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Liste von 20 auffälligen Signalen.

Nummer	Signalposition [ppm]
1	1,174
2	1,310
3	2,132
4	2,198
5	2,330
6	2,513
7	2,767
8	3,096
9	3,105
10	3,222
11	3,378
12	3,394

13	3,779
14	4,386
15	5,223
16	5,601
17	7,335
18	7,396
19	7,551
20	7,828

[0086] Anschließend wurde für jedes NMR-Spektrum (sowohl für die Gruppe der Personen mit Nierenabstoßung als auch für die Personen ohne Nierenabstoßung) eine Matrix erstellt, in der die zuvor ermittelten 20 auffälligen Werte jeweils miteinander korreliert wurden.

[0087] Sämtliche Matrixelemente der erzeugten Matrizen wurden anschließend jeweils für die Gruppe der Personen mit Nierenabstoßung und die Gruppe der Personen ohne Nierenabstoßung getrennt voneinander addiert und normiert. Folglich wurden zwei Matrizen erhalten, von denen die eine die Signatur für die Gruppe der Personen mit Nierenabstoßung und die andere die Signatur der Personen ohne Nierenabstoßung repräsentiert. In der nachfolgenden Tabelle 3 ist beispielhaft eine entsprechend addierte und normierte Korrelationsmatrix für die Gruppe der Personen mit Nierenabstoßung wiedergegeben.

Tabelle 3: Resultierende Matrix für die Personen mit Nierenabstoßung.

Korrelationsmatrix der selektierten 20 Integralwerte.

	Wert 1	Wert 2	Wert 3	Wert 4	Wert 5	Wert 6	Wert 7	Wert 8	Wert 9	Wert 10	Wert 11	Wert 12	Wert 13	Wert 14	Wert 15	Wert 16	Wert 17	Wert 18	Wert 19
Wert 1	1,00	0,75	1,87	0,24	2,17	1,84	3,38	1,08	1,59	2,28	2,10	1,49	1,13	1,63	4,75	2,32	2,57	3,44	3,29
Wert 2	4,93	1,00	3,19	0,76	4,90	3,19	6,10	1,91	2,65	4,59	4,26	1,97	4,65	2,52	11,29	5,12	7,09	11,10	11,08
Wert 3	1,64	0,73	1,00	0,24	2,01	1,43	2,18	0,84	1,26	1,51	1,71	1,00	1,59	1,71	4,31	1,91	2,68	4,14	4,88
Wert 4	24,90	9,68	21,22	1,00	26,98	24,13	25,89	14,99	22,00	25,59	26,83	19,95	15,61	15,64	96,73	33,18	47,86	81,34	67,66
Wert 5	2,41	1,56	2,56	0,58	1,00	2,58	2,12	1,31	2,92	2,51	3,21	2,42	5,97	2,62	11,52	2,61	1,59	2,22	2,48
Wert 6	2,66	1,17	2,98	0,46	3,05	1,00	2,48	1,44	2,32	5,20	4,33	1,84	1,60	2,03	6,77	3,89	2,91	3,77	5,15
Wert 7	1,37	0,68	1,43	0,27	1,46	1,00	1,00	0,76	1,70	2,07	1,86	1,37	1,05	1,13	6,56	2,01	1,94	2,64	2,63
Wert 8	4,35	2,38	3,59	0,63	5,43	2,84	9,28	1,00	4,18	6,67	7,13	3,74	3,39	3,67	28,82	3,98	7,01	9,10	9,66
Wert 9	1,81	0,81	1,73	0,61	2,23	1,54	1,97	1,12	1,00	2,51	2,30	1,14	1,94	1,78	6,55	3,02	3,19	3,85	5,30
Wert 10	4,78	1,37	2,74	2,21	4,96	5,45	6,76	2,30	2,69	1,00	1,54	0,79	1,60	3,51	3,13	3,03	7,68	10,50	17,61
Wert 11	3,34	0,99	1,96	1,54	3,80	3,73	4,38	1,59	1,86	0,98	1,00	0,54	1,20	2,69	4,67	2,48	6,30	7,87	12,31
Wert 12	8,55	2,44	4,78	3,40	9,49	10,09	11,44	3,98	4,88	2,49	2,40	1,00	2,86	6,64	3,06	5,78	15,03	20,65	33,26
Wert 13	2,05	0,80	1,41	0,12	1,51	1,23	2,62	0,86	0,88	2,90	3,55	1,72	1,00	1,52	10,15	2,55	1,24	1,72	3,85
Wert 14	1,68	0,69	1,83	0,27	2,13	1,50	2,28	1,00	1,53	2,82	2,37	1,49	1,28	1,00	7,05	2,11	3,06	4,66	3,97
Wert 15	4,79	1,30	2,68	1,93	5,39	5,66	6,64	2,18	2,67	1,26	1,19	0,52	1,89	3,62	1,00	3,10	8,68	12,26	19,02
Wert 16	1,66	0,99	1,72	0,41	2,25	1,55	2,28	1,06	1,84	3,05	2,07	1,60	1,16	1,73	7,18	1,00	2,50	3,17	3,66
Wert 17	1,51	0,88	1,72	0,36	1,25	1,35	1,84	1,23	1,31	2,16	2,34	1,45	2,52	1,57	6,66	3,69	1,00	1,41	2,34
Wert 18	1,10	0,66	1,31	0,25	0,97	1,03	1,36	0,91	0,97	1,71	1,85	1,13	1,86	1,18	5,19	2,74	0,78	1,00	1,75
Wert 19	1,27	0,90	1,74	0,20	0,82	1,46	1,48	0,86	2,10	1,69	2,68	1,79	2,70	1,31	8,60	2,05	0,98	1,53	1,00
Wert 20	2,00	1,46	2,78	0,30	1,33	2,26	2,30	1,31	3,34	2,79	4,11	2,70	4,31	2,08	13,25	3,27	1,76	2,56	1,91

[0088] Von den 400 Werten in der 20×20-Matrix weisen die meisten keine oder nur eine geringe Aussagekraft auf. Daher wurden nun diejenigen Matrixelemente ausgewählt, die zur Unterscheidung der beiden Gruppen wesentliche Beiträge leisten. Diese Auswahl erfolgte, indem zunächst eine Punktzahl entsprechend der weiter unten erläuterten Vorgehensweise für jede einzelne der zuvor addierten Matrizen berechnet wurde. Anschließend wurde nacheinander jeweils einer der 400 Matrixwerte aus der jeweiligen Matrix entfernt und jeweils erneut die Punktzahl der entsprechenden Matrix bzw. Signatur berechnet. Vor der Entfernung eines weiteren Wertes wurde der zuvor entfernte Wert der analysierten Signatur wieder hinzugefügt, so dass die analysierte Signatur in jedem Validierungsschritt stets aus 399 Elementen bestand. Hatte diese Entfernung keine oder nur eine sehr geringe Auswirkung auf die Punktzahl, wurde dem in diesem Validierungsschritt entfernten Matrixwert der Wert 0 zugeordnet. Hatte die Entfernung eine größere Auswirkung auf die Punktzahl, wurde dem entsprechenden Matrixwert ein höherer Wert zugeordnet. Anschließend erfolgten eine Addition der den einzelnen Matrixwerten zugeordneten Werte und eine Zuordnung dieser Summenwerte zu den Werten der in der [Fig. 3](#) dargestellten Matrix. Diese zugeordneten Summenwerte sind in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt. Die zugeordneten bzw. gewichteten Summenwerte aussagekräftiger Matrixelemente sind dabei durch eine dunkle Hinterlegung kenntlich gemacht.

Tabelle 4: Auswahl aussagekräftiger Matrixelemente auf der Grundlage gewichteter Werte.

USE	Wert 1	Wert 2	Wert 3	Wert 4	Wert 5	Wert 6	Wert 7	Wert 8	Wert 9	Wert 10	Wert 11	Wert 12	Wert 13	Wert 14	Wert 15	Wert 16	Wert 17	Wert 18	Wert 19	Wert 20
Wert 1	1,0	0,0	0,0	23,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Wert 2	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	24,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Wert 3	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Wert 4	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	7,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Wert 5	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	23,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Wert 6	7,5	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Wert 7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,2	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Wert 8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	11,8	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,2	0,0	0,0	23,4	0,0	0,0	0,0
Wert 9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	15,8	0,0	0,0
Wert 10	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Wert 11	11,7	0,0	0,0	2,0	0,0	2,4	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Wert 12	0,0	0,0	0,0	7,6	5,2	14,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Wert 13	0,0	0,0	0,0	25,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Wert 14	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Wert 15	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Wert 16	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Wert 17	0,0	7,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0
Wert 18	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0
Wert 19	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0
Wert 20	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0

[0089] Bei allen der vorstehend erläuterten Verfahrensschritte ist noch keine Zuordnung zwischen den auffälligen Signalen und bestimmten Metaboliten bzw. Substanzen, die diese Signale hervorgerufen haben, erfolgt. Eine derartige Zuordnung ist – wie oben bereits ausführlich erläutert – für die Signaturbildung auch nicht erforderlich. Dennoch kann eine derartige Zuordnung von wissenschaftlichem Interesse sein, weshalb sie vorliegend vorgenommen wurde. In der nachfolgenden Tabelle 5 ist eine Zuordnung von Substanzen zu den auffälligen Signalen dargestellt, die auf der Grundlage der gewonnenen NMR-Spektren und Vergleichsspektren getroffen wurde. Mit einem Fragezeichen gekennzeichnete Substanzen zeigen an, dass die Zuordnung in diesem Fall noch nicht eindeutig erfolgen konnte.

Tabelle 5: Zuordnung von Substanzen zu den auffälligen Signalen.

Nummer	Signalposition [ppm]	Zuordnung (Substanz)
1	1,174	Methylmalonat (?)
2	1,310	Lactat
3	2,132	Methylsuccinat
4	2,198	p-Cresol
5	2,330	3-Hydroxyisovalerat
6	2,513	Citrat
7	2,767	Methylguanidin
8	3,096	Malonat
9	3,105	Malonat
10	3,222	Taurin
11	3,378	Methylguanidin
12	3,394	Taurin
13	3,779	PAG
14	4,386	Trigonellin (?)
15	5,223	α -Glucose
16	5,601	Acetylcarnitin
17	7,335	PAG/Phenylacetat
18	7,396	PAG/Phenylacetat
19	7,551	Hippurat
20	7,828	Hippurat

[0090] Ferner wurde anhand der erstellten Korrelationsmatrix bestimmt, zwischen welchen der zugeordneten Substanzen signifikante Korrelationen bestehen. Diese Korrelationen sind in der nachfolgenden Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Signifikante Korrelationen zwischen den zugeordneten Substanzen.

Nummer	Zuordnung (Substanz)	Korrelationen
1	Methylmalonat (?)	● ●
2	Lactat	● ● ● ●
3	Methylsuccinat	● ● ● ●
4	p-Cresol	● ● ● ● ● ●
5	3-Hydroxyisovalerat	● ● ● ● ● ●
6	Citrat	● ● ● ● ● ● ● ●
7	Methylguanidin	● ● ● ● ● ● ● ●
8	Malonat	● ● ● ● ● ● ● ●
9	Malonat	● ● ● ● ● ● ● ●
10	Taurin	● ● ● ● ● ● ● ●
11	Methylguanidin	● ● ● ● ● ● ● ●
12	Taurin	● ● ● ● ● ● ● ●
13	PAG	● ● ● ● ● ● ● ●
14	Trigonellin ?	● ● ● ● ● ● ● ●
15	α-Glucose	
16	Acetylcarnitin	
17	PAG / Phenylacetat	● ● ● ● ● ● ● ●
18	PAG / Phenylacetat	● ● ● ● ● ● ● ●
19	Hippurat	
20	Hippurat	

[0091] Diese Zuordnung ist in der [Fig. 7](#) in Form eines Stoffwechselnetzwerks nochmals dargestellt. Durch die erfolgte Zuordnung und die Bestimmung der signifikanten Korrelationen der zugeordneten Substanzen untereinander lässt sich folglich bestimmen, welche der Substanzen in den Stoffwechselwegen miteinander in Wechselwirkung stehen. Dies ist ein interessanter zusätzlicher Aspekt, der im Rahmen der vorliegenden Signaturerstellung mitbetrachtet werden kann.

[0092] Um jeder der untersuchten Personen nicht nur eine Signatur zuzuordnen, sondern um anhand der entsprechenden Signatur auch ermitteln zu können, ob die Person der Gruppe der Nierenabstoßer oder der Nierennichtabstoßer zuzuordnen ist, wurde die entsprechende Signatur mit Vergleichssignaturen der jeweiligen Gruppe verglichen. Auf diese Art und Weise lässt sich also feststellen, ob das Netzwerk der relativen Stoffkonzentrationen, das heißt die Signatur, eher der Klasse der Nierenabstoßer oder eher der Klasse der Nierennichtabstoßer gleicht.

[0093] Um hier eine Ähnlichkeit zwischen den jeweiligen Signaturen feststellen zu können, wurde die Signatur der zu bewertenden Probe in jedem Matrixelement mit dem entsprechenden Matrixelement mit der Signatur der Vergleichsgruppe verglichen. Dabei wurden entsprechende Differenzen berechnet und gewichtet. Die Ähnlichkeit der zu bewertenden Probe zu der jeweiligen Vergleichsgruppe ergibt sich schließlich als Summe über die gewichteten Abweichungen aller Matrixelemente.

[0094] Wird diese gemessene NMR-Signatur nun mit einer Vergleichssignatur der Nierenabstoßer und einer Vergleichssignatur der Nierennichtabstoßer verglichen, ergibt sich aus dem angewandten Ähnlichkeitskriterium (also der gewichteten Summe aller Abweichungen zwischen der zu beurteilenden Messung und der Vergleichssignatur) ein Abstand zwischen der gemessenen NMR-Signatur und der Signatur der Nierenabstoßer sowie der Signatur der Nierennichtabstoßer. Dies ist in der [Fig. 8](#) schematisch dargestellt. Hier ist einerseits die gemessene NMR-Signatur **200** zu sehen, die im Abstand A von der Signatur **210** der Gruppe der Nierennichtabstoßer und in Abstand B von der Signatur **220** der Gruppe der Nierenabstoßer entfernt ist. Vorliegend ist der Abstand A kleiner als der Abstand B. Aus beiden Werten lässt sich über die Gleichung

Punktzahl = ((Abstand A)/(Abstand B)) · Anpassung

eine Punktzahl berechnen. Liegt diese Punktzahl oberhalb des Wertes von 1, ist die gemessene NMR-Signatur **200** eher der Signatur **210** der Gruppe der Nierennichtabstoßer zuzuordnen. Liegt der Wert der Punktzahl unterhalb von 1, ist die gemessene NMR-Signatur **200** eher der Signatur **220** der Gruppe der Nierenabstoßer zuzuordnen.

[0095] Auf diese Weise lässt sich selbstverständlich nicht nur eine einzelne gemessene NMR-Signatur **200** einer entsprechenden Vergleichsgruppe zuordnen, sondern auch eine Vielzahl von gemessenen NMR-Signaturen. Dies ist in der [Fig. 9](#) beispielhaft dargestellt, wobei allen gemessenen NMR-Signaturen das gleiche Bezugszeichen **200** zugeordnet wurde. Die in der [Fig. 9](#) dargestellten gemessenen NMR-Signaturen weisen jeweils einen Abstand A auf, der geringer ist als der entsprechende Abstand B. Das heißt, die in der [Fig. 9](#) dargestellten gemessenen NMR-Signaturen **200** sind jeweils eher der Signatur **210** der Nierennichtabstoßer zuzuordnen.

[0096] In der [Fig. 10](#) ist ein der [Fig. 9](#) vergleichbares Bild dargestellt, wobei hier jedoch die jeweils gemessenen NMR-Signaturen **200** eher der Gruppe der Nierenabstoßer zuzuordnen sind als der Gruppe der Nierennichtabstoßer. Die [Fig. 9](#) und [Fig. 10](#) dienen dabei lediglich der Illustration, wie das Verhältnis zwischen den gemessenen NMR-Signaturen **200** und den bereits als Referenzdatensätzen vorliegenden Signatur **220** der Nierenabstoßer und Signatur **210** der Nierennichtstoßer zu verstehen ist.

[0097] Anhand der berechneten Punktzahl für eine gemessene NMR-Signatur **200** lässt sich also bestimmen, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Person, die sich einer Nierentransplantation unterzieht, die transplantierte Niere abstoßen wird.

[0098] In der [Fig. 11](#) ist zur Validierung der vorliegenden Charakterisierungsmethode mittels einer charakterisierenden Signatur ein Vergleich mit klinischen Befunden dargestellt. So ist in der [Fig. 11](#) im oberen, mit I bezeichneten Kasten durch die Buchstaben „A“ und „N“ der klinische Befund verschiedener Patienten nach einer Nierentransplantation dargestellt. Dabei bezeichnet „A“ eine Nierenabstoßung nach einer Nierentransplantation und „N“ eine Nierennichtabstoßung nach einer Transplantation.

[0099] In dem in der [Fig. 11](#) unten dargestellten und mit II bezeichneten Kasten sind die Punktzahlen der NMR-Prognose auf der Basis der charakterisierenden Signaturen dargestellt. Wie bereits erläutert, bedeutet eine Punktzahl von kleiner als 1 eine Nierenabstoßung und eine Punktzahl von größer als 1 eine Nierennichtabstoßung nach einer Transplantation. Je weiter die Punktzahl dabei vom Wert 1 entfernt ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass das mittels NMR-Prognose vorausgesagte Verhalten nach einer Transplantation auch dem tatsächlichen Verhalten des entsprechenden Patienten entspricht. Betrachtet man nur die Punktzahlen, die kleiner als 0,7 oder größer als 1,4 sind (jeweils durch Pfeile markiert), lassen sich Nierenabstoßer mit der Methode der NMR-Signaturen zu 95% korrekt vorhersagen. Nierennichtabstoßer lassen sich unter diesen Voraussetzungen sogar zu 100% korrekt voraussagen.

[0100] Das vorliegende Verfahren unter Verwendung einer charakterisierenden Signatur lässt sich also hervorragend zur Vorhersage des Verhaltens eines Patienten auf eine anstehende Nierentransplantation einsetzen. Wie weiter oben ausgeführt, ist das vorliegende Verfahren allerdings nicht auf derartige Vorhersagen im Bereich der Nierentransplantation beschränkt, sondern kann ein vielfältiges Einsatzgebiet finden.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Charakterisierung einer Probe, gekennzeichnet durch die folgenden Schritte:

- Bereitstellung mindestens eines Analyseergebnisses mit einer Vielzahl von Werten (1, 2, 3), wobei das Analyseergebnis durch die Analyse einer Probe (**10, 20, 30**) mittels mindestens eines Analyseverfahrens (**51, 52, 53**) erstellt wurde,
- Bestimmung des Werts (**60**) mindestens einer mathematischen Beziehung zwischen mindestens zwei Werten (1, 2) der Vielzahl von Werten (1, 2, 3),
- Erstellung einer charakterisierenden Signatur (**200**) der Probe auf der Grundlage des Werts (**60**) der mindestens einen mathematischen Beziehung.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Probe (**10, 20, 30**) eine Körperflüssigkeit eines Individuums, insbesondere Blut, Urin, Galle, Gewebsflüssigkeit, Sperma, Lymphe, Speichel oder Cerebrospinalflüssigkeit, ein Kulturmedium, Saatgut, einen Pflanzenextrakt oder ein Lebensmittel umfasst.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Analyseverfahren (**51, 52, 53**) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie, Elektronenspinresonanz, Schwingungsspektroskopie, insbesondere Infrarotspektroskopie, UV/VIS-Spektroskopie, Fluoreszenzspektroskopie und Röntgenspektroskopie.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine Probe mit mindestens zwei Analyseverfahren (**51, 52, 53**) analysiert wird.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine Vielzahl von Werten (**60**) von mathematischen Beziehungen zwischen jeweils zwei Werten (1, 2) des Analyseergebnisses bestimmt wird.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass jeder Wert (1, 2, 3) des Analyseergebnisses mit jedem anderen Wert (3, 2, 1) des Analyseergebnisses korreliert wird, um eine Vielzahl von Werten (**60**) von mathematischen Beziehungen zwischen jeweils zwei Werten (1, 2) des Analyseergebnisses zu erhalten.

7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass aus der Vielzahl von Werten (**60**) von mathematischen Beziehungen eine Untermenge ausgewählt wird, die zur Erstellung der Signatur verwendet wird.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die mathematische Beziehung das Verhältnis der jeweiligen Werte zueinander ist.

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Signatur (**200**) erstellt wird, ohne zuvor den Werten (1, 2, 3) des Analyseergebnisses, die zur Erstellung der Signatur (**200**) verwendet werden, Substanzen zuzuordnen, die für diese Werte des Analyseergebnisses ursächlich sind.

10. Verfahren zur Charakterisierung eines Systems, gekennzeichnet durch die folgenden Schritte:
– Bereitstellung mindestens einer aus einem System entnommenen Probe (**10, 20, 30**),
– Analyse der Probe mittels mindestens eines Analyseverfahrens (**51, 52, 53**), um mindestens ein Analyseergebnis zu erstellen,
– Durchführung eines Verfahrens nach einem der vorhergehenden Ansprüche an der entnommenen Probe (**10, 20, 30**), um eine Signatur der Probe zu erstellen,
– Vergleich der Signatur (**200**) der Probe mit mindestens einer Vergleichssignatur (**210, 220**), die als Signatur einer Vergleichsprobe erstellt wurde,
– Bestimmung einer Abweichung zwischen der Signatur (**200**) der Probe und der mindestens einen Vergleichssignatur (**210, 220**) und
– Zuordnung der Signatur (**200**) und der bestimmten Abweichung zu dem System.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren Schritt die Klassifizierung des Systems in eine vorbestimmte Kategorie auf der Grundlage der Abweichung zwischen Signatur (**200**) und Vergleichssignatur (**210, 220**) umfasst.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass zur Klassifizierung mindestens ein weiterer Parameter des der Vergleichssignatur (**210, 220**) zugrundeliegenden Systems herangezogen wird.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das System ein biologisches System (**100**), ein industrielles System, welches einen biologischen Prozess abbildet, oder ein aus einem biologischen System resultierender Stoff ist.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass verschiedene Proben (**10, 20, 30**) eines Systems einzeln oder in Kombination miteinander analysiert werden.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass zur Erstellung der Signatur (**200**) der Probe zusätzlich ein ergänzender Parameter (**40**) des Systems herangezogen wird.

16. Substanz, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Methylmalonat, Lactat, Methylsuccinat, p-Cresol, 3-Hydroxyisovalerat, Citrat, Methylguanidin, Malonat, Taurin, Methylguanidin, Phenylacetylglycin, Tri-

gonellin, α -Glucose, Acetylcarnitin, Phenylacetat und Hippurat, als Marker zur Bestimmung des Risikos einer Nierenabstoßung bei einem Individuum, bei dem eine Nierentransplantation durchgeführt wurde.

17. Computerprogrammprodukt mit einem Computerprogramm, das einen Programmcode zur Durchführung eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 9 oder 10 bis 15 aufweist, wenn das Computerprogramm auf einem Computer ausgeführt wird.

Es folgen 12 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

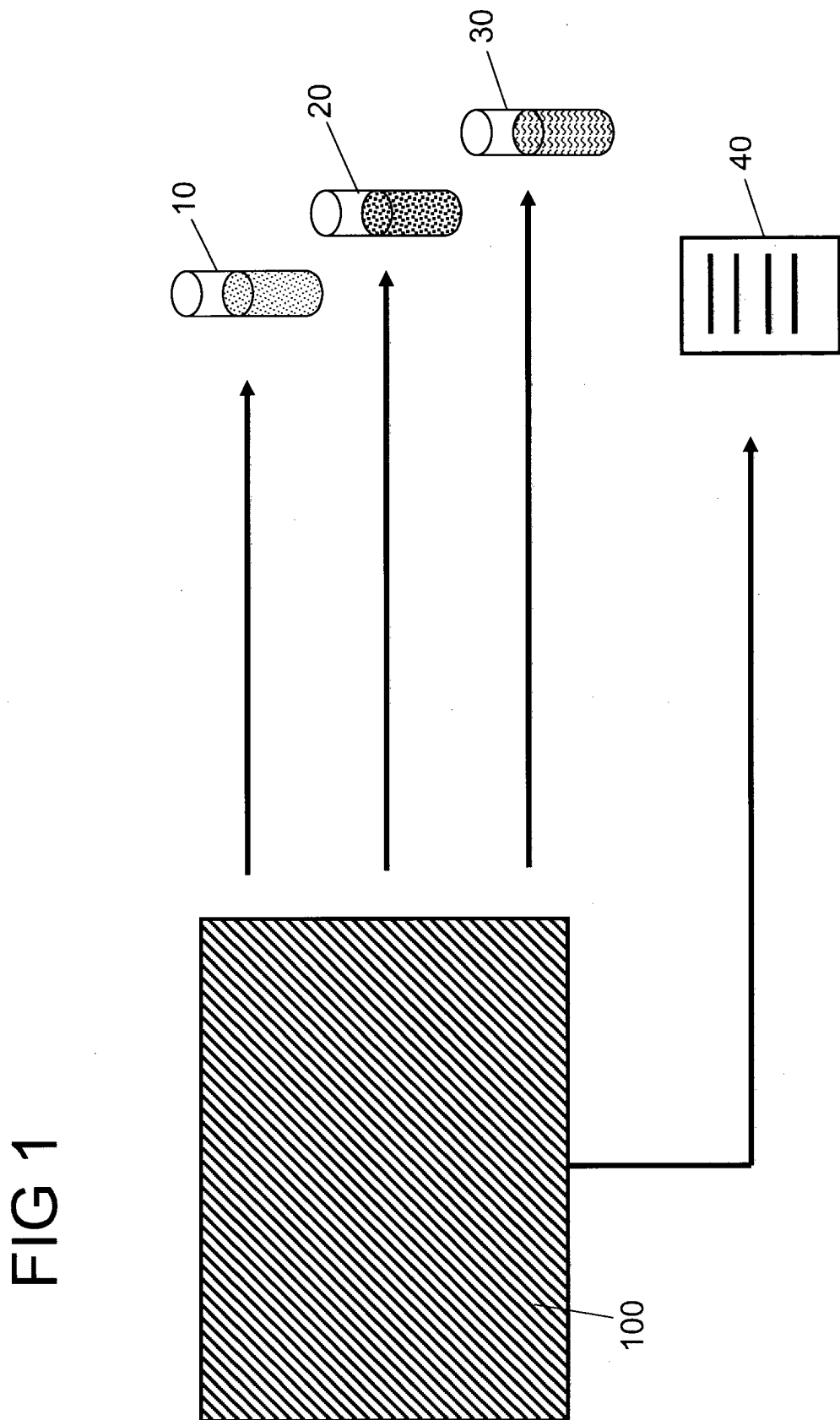


FIG 2

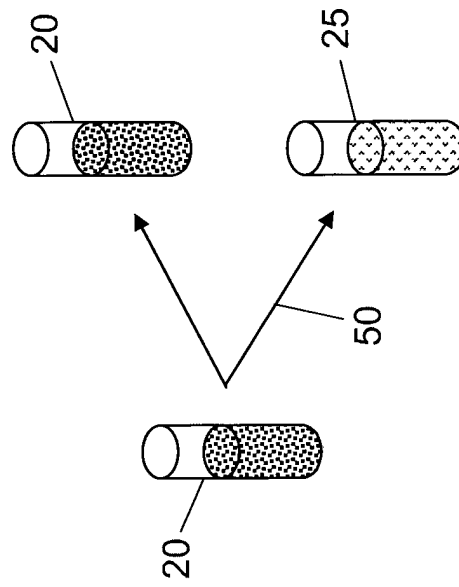


FIG 3

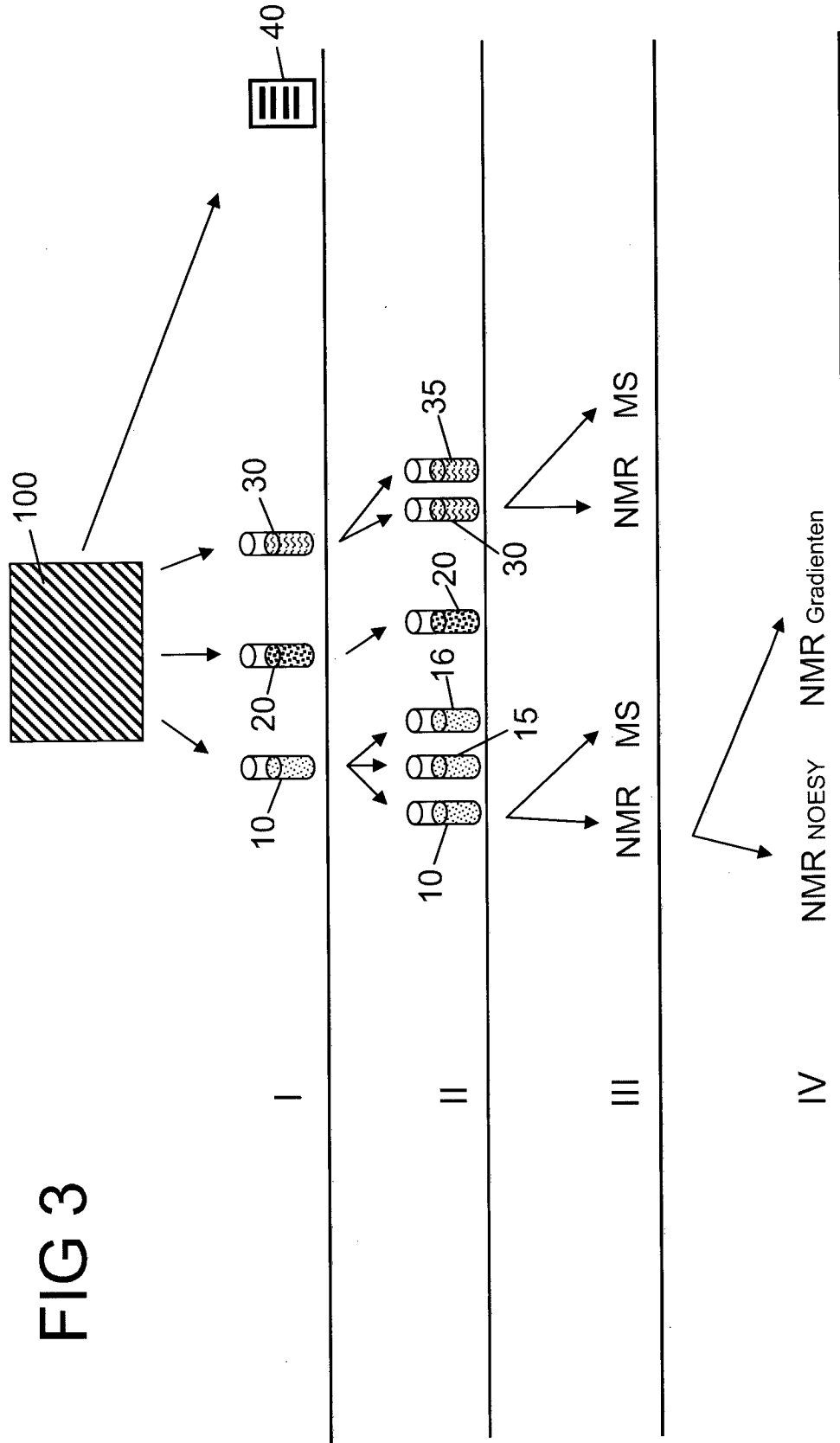


FIG 4A

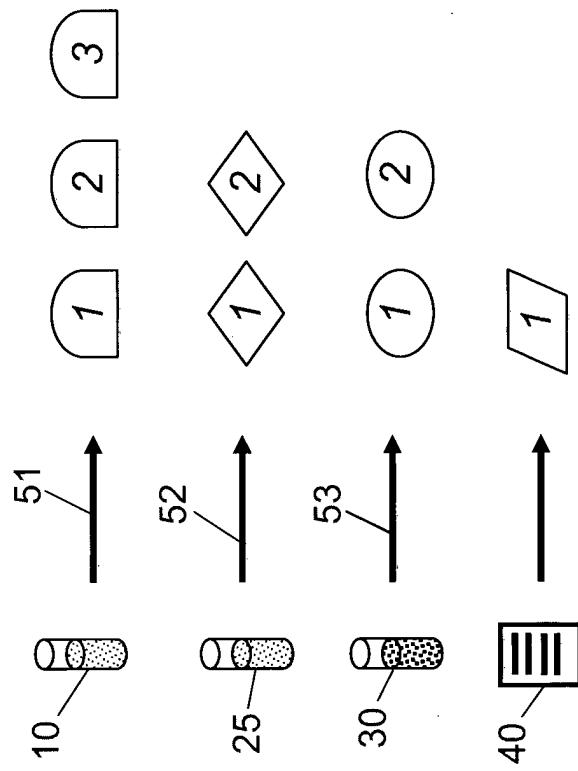


FIG 4B

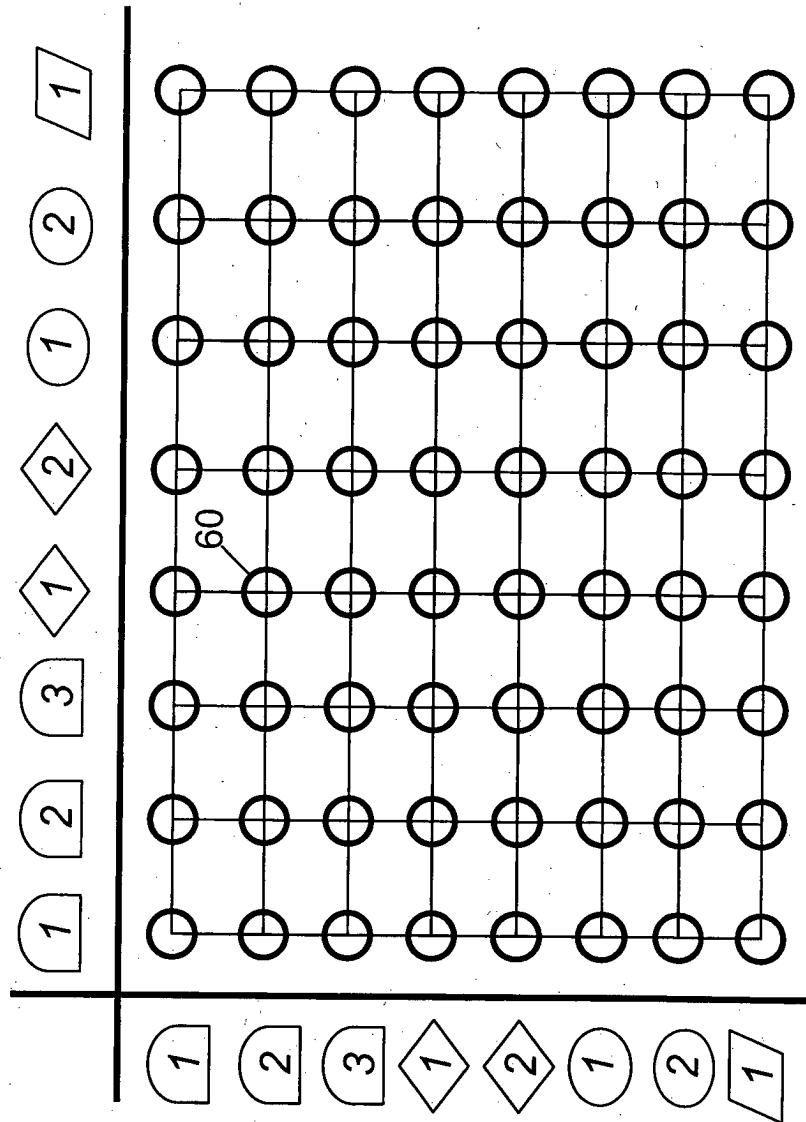


FIG 5

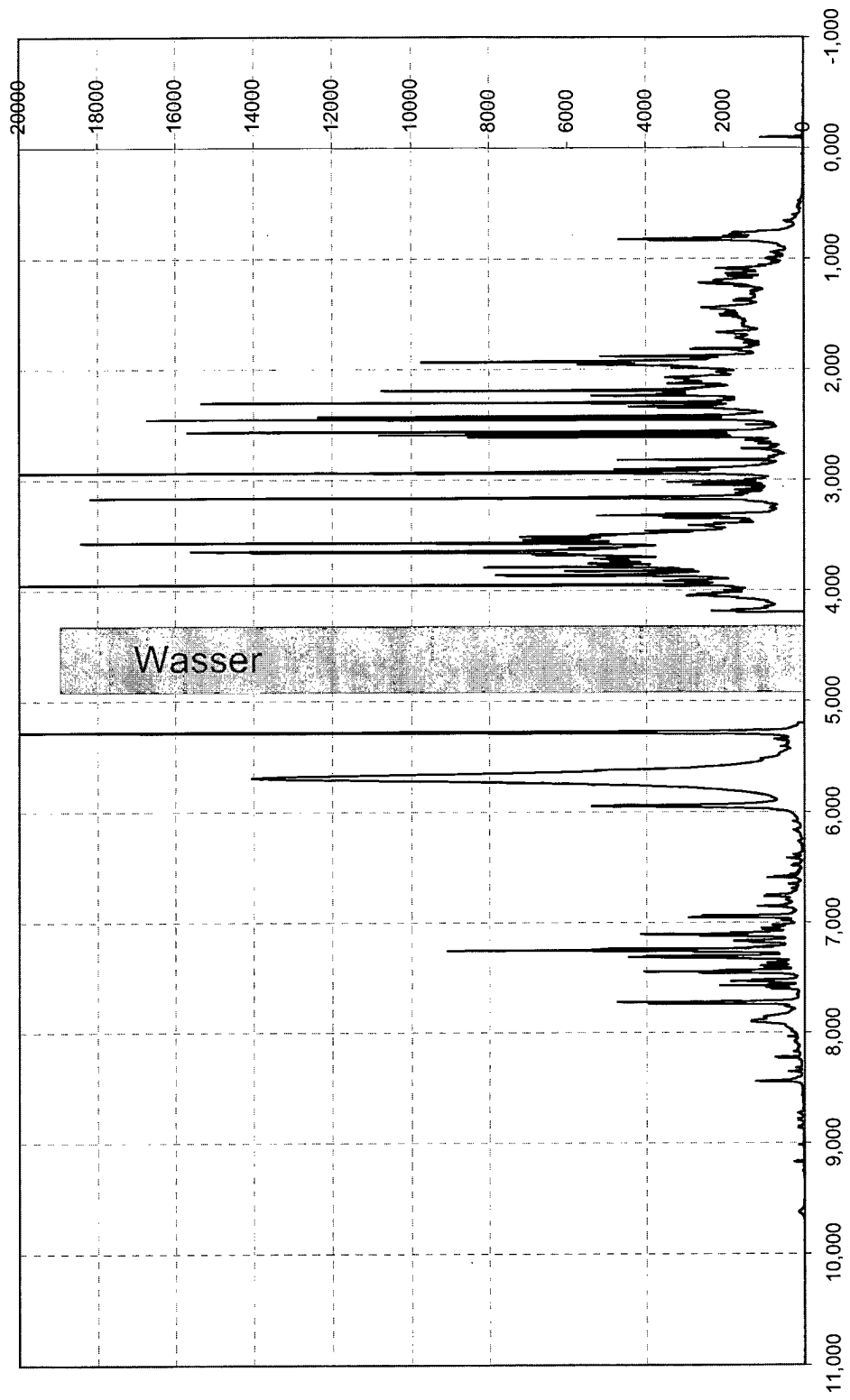


FIG 6

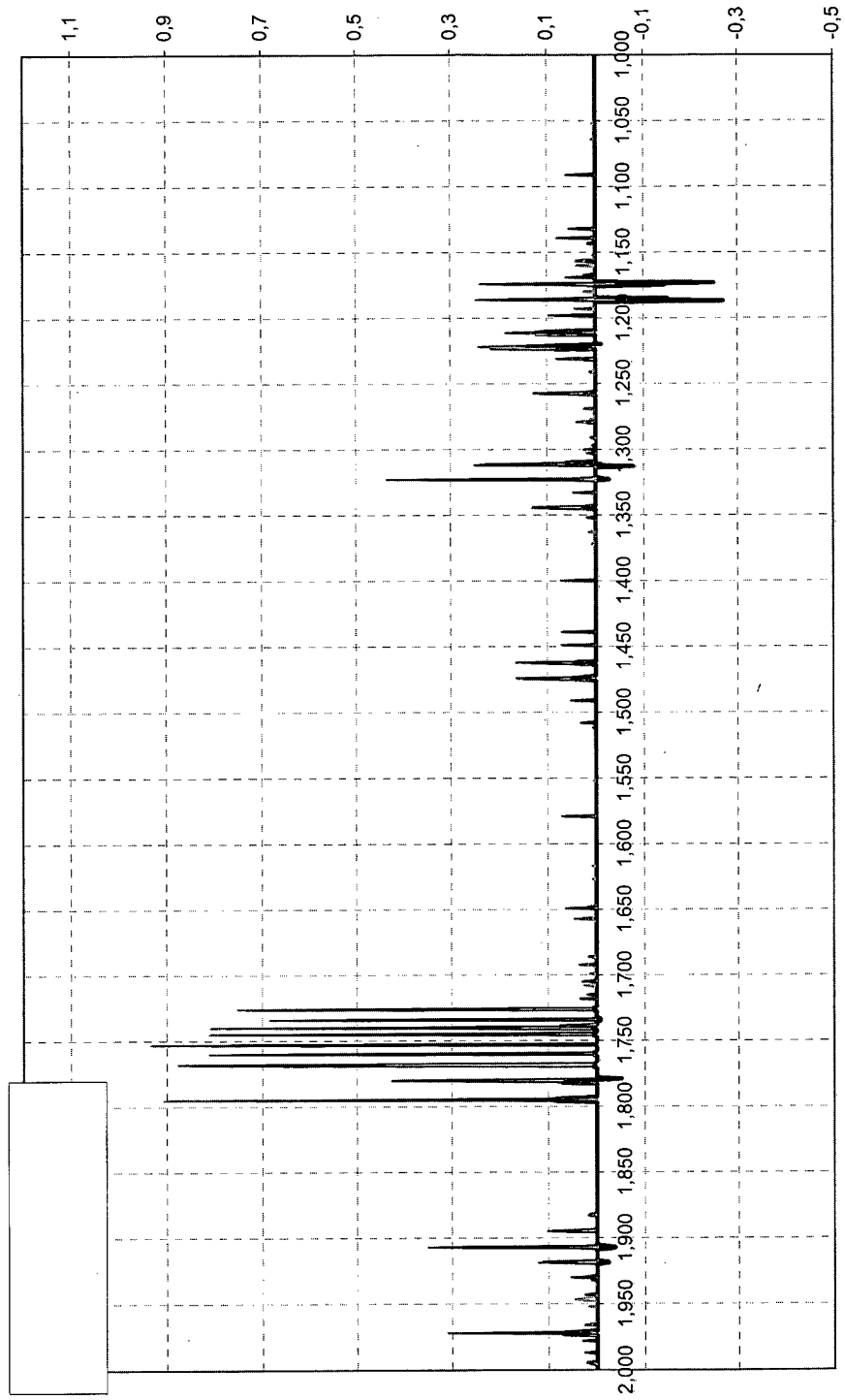


FIG 7

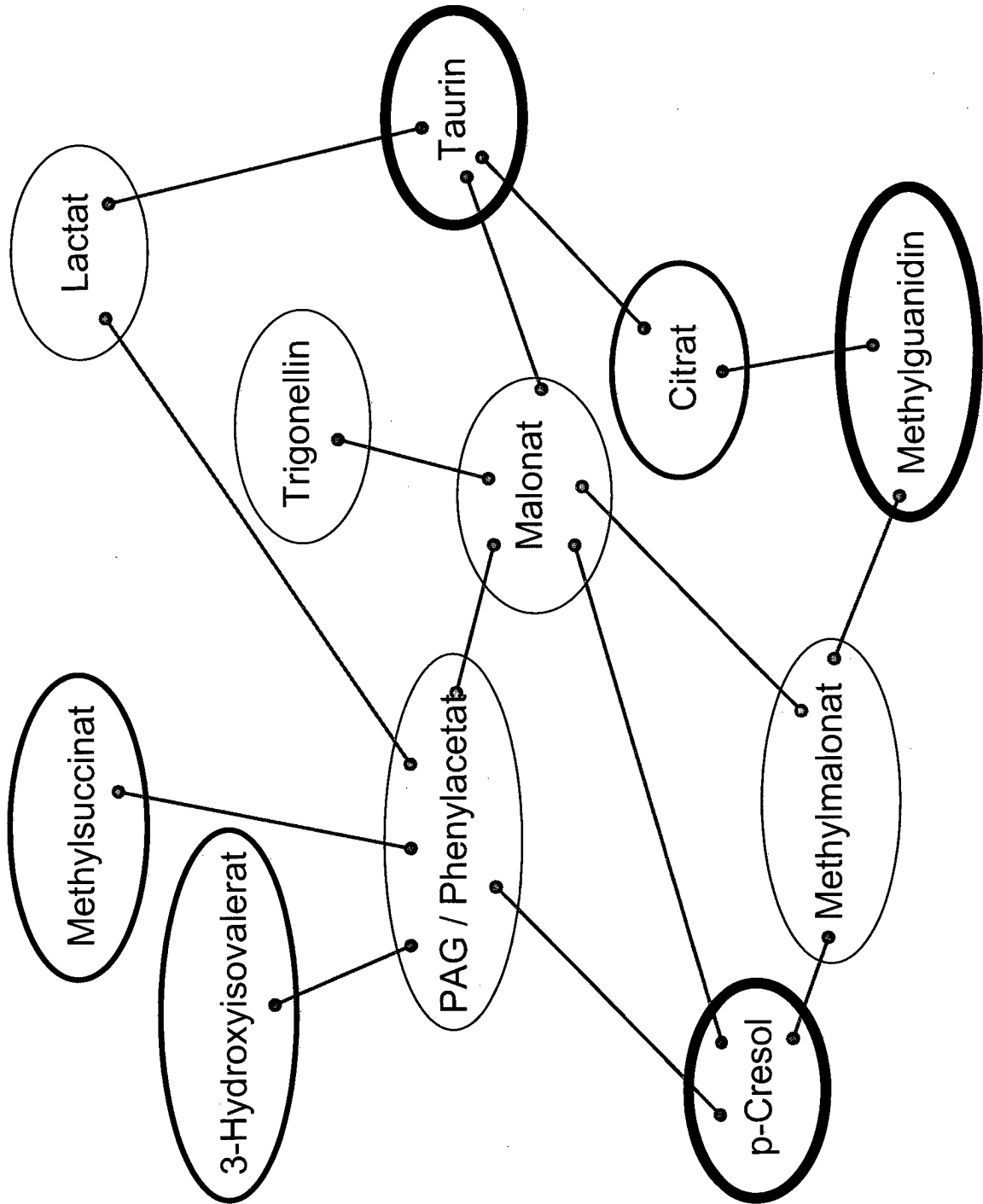


FIG 8

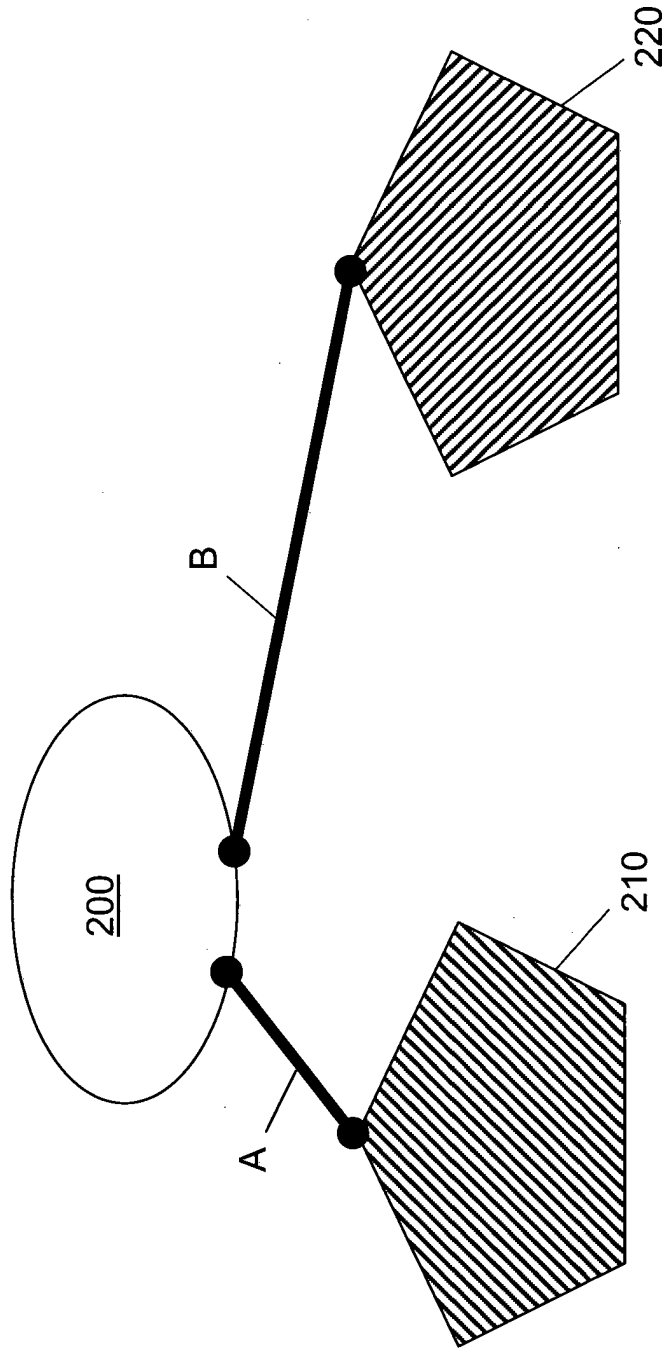


FIG 9

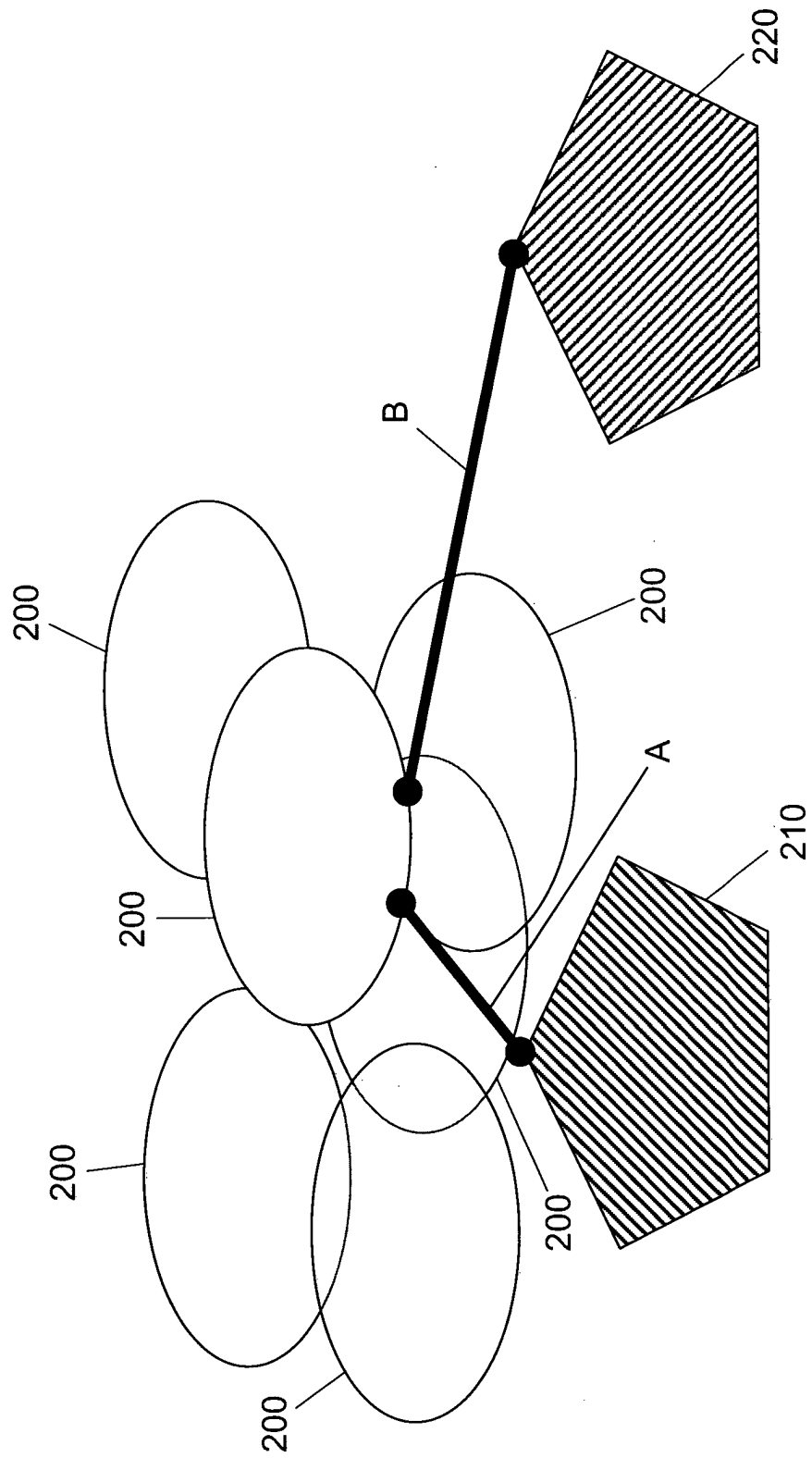


FIG 10

