

NMR-Spektroskopie

# Abstoßung ohne Biopsie erkennen

Derzeit ist eine histologische Untersuchung der Goldstandard, wenn es gilt, die Abstoßung einer transplantierten Niere zu erkennen. Allerdings könnte es gelingen, diesen Eingriff zu vermeiden. Womöglich macht künftig eine spezielle Form der Spektroskopie eine nichtinvasive Diagnostik möglich.

Bei „Kernspin“ denken die meisten zunächst an die aus der Bildgebung bekannte Magnetresonanztomografie (MRT). Bei der <sup>1</sup>H-Kernspinresonanzspektroskopie oder NMR-Spektroskopie (Nuclear Magnetic Resonance) handelt es sich jedoch um eine für die Medizin vergleichsweise neue Technologie. Sie kommt vor allem bei der Aufklärung der Struktur und Dynamik von Molekülen sowie zur Identifikation und Quantifizierung chemischer Substanzen oder Gemische zum Einsatz.

Die in Fachkreisen kurz als NMR bezeichnete Strukturaufklärungsmethode wird bereits in der Chemie vielfach genutzt. Über eine Referenzsubstanz misst ein 600-MHz-Gerät die chemische Verschiebung von Protonen. Diese wird durch ein Magnetfeld hervorgerufen, wodurch Informationen über die einzelnen Moleküle und deren Konzentration gewonnen werden können.

**Schnell und nichtinvasiv**

Bisher kommt diese innovative Technologie in Deutschland eher selten zum Einsatz. Dabei bietet sie viele Vorteile: „Während klassische Laborverfahren vielfältige Probleme bei der Richtigkeit der Messungen bei unterschiedlichen Reagenzienchargen und verschiedenen Geräteplattformen mit sich bringen, ist die NMR-Spektroskopie robust, schnell und spezifisch“, sagt Prof. Dr. med. Matthias Nauck. Der Leiter des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin an der Universitätsmedizin Greifswald betont nicht zuletzt die Schnelligkeit des Verfahrens: „Wir erhalten innerhalb von 30 Minuten hochwertige und vergleichbare Ergebnisse.“ Die Methode würde hinsichtlich ih-



Foto: picture-alliance/ZB, Jan-Peter Kaspar

rer zahlreichen Informationen von keiner anderen übertroffen. „Wir nutzen diese Spektroskopie aktuell insbesondere für die Lipoproteinanalytik und zur Etablierung von Verfahren zur Früherkennung von Krankheiten.“

Vor allem in der Nierendiagnostik gibt es hierfür neue Ansätze. In der Nephrologie soll die NMR-Spektroskopie künftig dabei helfen, eine Organabstoßung nach einer Nierentransplantation zu diagnostizieren. Bislang steht die Biopsie als

**Nieren werden am häufigsten transplantiert:** 5 Jahre nach einer Lebendspende funktionieren noch 90 % der Nieren, bei Spenden von Verstorbenen knapp 70 %. Eine Abstoßung so früh wie möglich zu erkennen, ist entscheidend.

Methode der Wahl im Fokus. Allerdings ist sie belastend für den Patienten, invasiv, risikobehaftet und relativ teuer. Nachteilig ist überdies, dass der Schaden spät bemerkt wird. Denn oft ist die Funktionsüberprüfung der Nieren erst im Falle einer Einschränkung messbar, klinische Symptome treten vorher zumeist nicht auf.

Für eine Art Monitoring der Nierenfunktion wäre der Kreatininwert allein viel zu unspezifisch. Eine Urin- oder Serumprobe im NMR zeigt hingegen eine Art „Schnappschuss“ des aktuellen Stoffwechsellustands. Mithilfe einer einzigen Messung lässt sich eine Vielzahl von Parametern gleichzeitig und exakt analysieren. Die Bewertung erfolgt mithilfe eines mathematischen Modells. Anwender hoffen, dass unter anderem wegen der standardisierten Messungen und der hohen Reproduzierbarkeit die NMR-Technologie möglicherweise bald für den klinischen Laborbetrieb in der Routine tauglich sein könnte.

**Diagnose Organabstoßung**

Erste Belege dafür liefern Untersuchungen an der Abteilung für Nephrologie am Universitätsklinikum Regensburg. Dort beschäftigte sich eine Arbeitsgruppe in der UMBRELLA-Studie mit der Fragestellung, ob eine Urinuntersuchung ausreicht, um eine mögliche Abstoßungsreaktion einer transplantierten Niere zu erkennen (1). Es ging darum, vergleichbar verlässliche Aussagen wie durch eine Biopsie zu erhalten.

Zunächst wurde mithilfe der Urinproben von Patienten mit und ohne Transplantatrejektion ein Nieren-Transplantations-Abstoßungs-Score – renalTX – entwickelt. Ausschlaggebende Metabolite hierfür

waren Alanin, Lactat, Citrat, Harnstoff und Kreatinin (2).

Die Studie rekrutierte danach prospektiv insgesamt 109 konsekutiv neutransplantierte Patienten und verfolgte diese engmaschig über das erste Jahr nach der Transplantation einer neuen Niere. In diesem Zeitraum fanden bei allen Studienpatienten zwei Protokoll-Nierenbiopsien jeweils nach zwei Wochen und drei Monaten statt. Bei Verdacht auf Abstoßung des Transplantats erfolgten zusätzliche Indikations-Nierenbiopsien.

### Beruhigung für Patienten

Eine Analyse des renalTX-Scores dieses Kollektivs ergab eine hohe Assoziation der Werte mit den Abstoßungsreaktionen nach der Nierentransplantation. Berücksichtigte man zusätzlich die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) der Patienten, konnte die Aussagekraft des renalTX-Scores noch weiter verbessert werden.

Die Ergebnisse der Regensburg-Studie sind vielversprechend. Erstes Ziel der beteiligten Nephrologen ist es, eine Art „Beruhigungstest“ zu schaffen. „Menschen, die ein neues Organ erhalten haben, benötigen Sicherheit. Hier spielen auch psychische Komponenten eine tragende Rolle“, betont Oberärztin PD Dr. med. Miriam Banas aus dem Autorenteam im Gespräch mit dem *Deutschen Ärzteblatt*. Die niereninsuffizienten Patienten würden im Mittel mehr als neun Jahre auf ein Organ warten.

Aus diesem Grund seien Hinweise, ob ihre neue Niere vom Körper angenommen werde und das Organ gut arbeite, für sie von essenzieller Bedeutung. „Wenn sie durch eine monatliche Urinabgabe erfahren können, dass eine Abstoßung unwahrscheinlich ist, hilft ihnen das enorm. Bei unauffälligen Scores können wir diesen Menschen künftig vielleicht eine Biopsie ersparen“, hofft Banas. Längerfristiges Ziel ist es, auch verschiedene andere Formen der Nierenschädigung anhand von Veränderungen im Urinmetabolom zu diagnostizieren.

Nach den positiven Ergebnissen von UMBRELLA startete bereits

2017 eine erste Multicenter-Studie – PARASOL – in Europa. Gemeinsam mit den Universitätskliniken Prag, Grenoble, Barcelona und Wien werden aktuell unter der Leitung des Universitätsklinikums Regensburg Urinproben in großer Zahl von Patienten nach Nierentransplantation daraufhin untersucht, wie gut die renalTX-Score-Werte mit einer Abstoßung korrelieren. Die Rekrutierung für die PARASOL-Studie lief bis März 2020, erste Ergebnisse werden zum Ende des Jahres erwartet.

Ein weiterer Test in der Nierendiagnostik, der auf die neue Technologie setzt, ist die GFR-NMR/Clearance. Er zielt auf die akkurate Ermittlung der GFR. Der Goldstandard für diesen Wert ist eigentlich eine direkte Messung mit Tracermolekülen wie Inulin oder Iohexol. Diese aufwendige Methode kommt in der klinischen Routine jedoch fast nie zum Einsatz.

Ersatzweise wird das Serum-Kreatinin gemessen und anhand einer Formel die GFR lediglich geschätzt (estimated GFR = eGFR). Für die Routinekontrolle der Nierenfunktion ist dieser Wert zwar ausreichend. Es gibt indes viele Situationen, in denen er unzulänglich oder falsch ist – beispielsweise, wenn die renale Funktionseinschränkung noch nicht ausgeprägt ist, im sogenannten kreatininblinden Bereich. Auch bei starkem Abbau von Muskelmasse, wenn sehr viel Protein zugeführt wird oder der Wasserhaushalt unausgeglichen ist, verfälscht dies die Kreatinin-Clearance. Der Clearance Check aus dem Serum mittels NMR verwendet neben Kreatinin noch andere Metabolite. Dies ergibt einen GFR-Wert, der laut einer europäischen Validierungsstudie, deren Publikation in Vorbereitung ist, deutlich zuverlässiger ist.

Zwar ist die NMR inzwischen in Forschungslaboren zu einer wichtigen Methode geworden. Hierzulande hat sie allerdings noch kaum Eingang in die Routinediagnostik gefunden. Die Hürden der Erstattung hätten zur Folge, dass sich die Firmen derzeit vor allem auf den US-Markt konzentrierten, so Dr.

med. Philipp Pagel von Numares, einem Hersteller von NMR-basierten Diagnostiksystemen.

In den USA gibt es bereits einen großen Markt für NMR-basiertes Lipoprotein-Profilung. Es wird zu diagnostischen Zwecken eingesetzt, vor allem im Bereich der Risikobewertung der Blutfette (3). Anstelle von Cholesterin und Triglyceriden werden hierbei Lipoprotein-Partikel nach Zahl und Größe ermittelt. Das ist deshalb interessant, weil die gleiche Menge Cholesterin auf wenige große LDL-Partikel oder auf sehr viele kleine sdLDL-(small dense LDL-)Partikel verteilt sein kann. Problematisch sind vor allem die kleinen Partikel. Sie dringen leichter ins Endothel und werden langsamer abgebaut. Das macht im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko einen prognostischen Unterschied (4).

### Profile von Fettwerten

In Europa und Deutschland wird das Lipoprotein-Profilung nur punktuell zur Diagnostik genutzt. Den dafür nutzbaren Lipoprotein-Test „LipoFIT“ der Firma Numares bietet ein Labor der Limbach Gruppe an. Weitere NMR-basierte Testverfahren sind bei uns aktuell nur im Forschungsbereich zu finden und haben den Weg bisher nicht in die Diagnostik geschafft. Tests wie der „Clearance Check“ (GFR-NMR) und der bereits beschriebene „renalTX-Score“ sind grundsätzlich in den USA und im europäischen Markt (CE-zertifiziert) verfügbar, werden aber momentan noch von keinem europäischen Labor angeboten.

Mirjam Bauer

### Literatur

1. Banas M, Neumann S, Eiglsperger J, et al.: Identification of a urine metabolite constellation characteristic for kidney allograft rejection. *Metabolomics* 2018; 14 (9): 116.
2. Banas M, Neumann S, Pagel P, et al.: A urinary metabolite constellation to detect acute rejection in kidney allografts. *EBioMedicine*. 2019; 48: 505–12.
3. Monsonis Centelles S, Hoefsloot HCJ, Khakimov B, et al.: Toward Reliable Lipoprotein Particle Predictions from NMR Spectra of Human Blood: An Interlaboratory Ring Test. *Anal Chem*. 2017; 89 (15): 8004–12.
4. William C. Cromwell WC, Otvos JD: Low-density lipoprotein particle number and risk for cardiovascular disease. *Current Atherosclerosis Reports* 2004; 6: 381–87.