



Medizintechnik

## Krankheiten machen sich Luft

Foto: istock/nycshooter

Die Analyse von Blut und Harn ist ein gängiges Prozedere im Rahmen labormedizinischer Untersuchungen. Zunehmend findet hierin auch die Atemluft als Träger therapeutisch relevanter Informationen Beachtung. Bei der Entwicklung einer neuen medizinischen Diagnostik kann die Thermodesorptions-GC/MS sehr unterstützend sein, wie der nachfolgende Beitrag dokumentiert.

Von Guido Deußing

Der menschliche Organismus emittiert als Begleitscheinung mancher Erkrankung bestimmte Gerüche. Deren Wahrnehmungsschwelle liegt teils so niedrig, dass sie die menschlichen Sinnesorgane nicht zu reizen vermögen. Hunde hingegen verfügen von Natur aus über einen sehr ausgeprägten Geruchssinn, weshalb man des „Menschen besten Freund“ nicht nur zum Aufspüren von Personen, Drogen oder Sprengstoffen einsetzen kann, sondern auch zu diagnostischen Zwecken: Trainierte Hunde können etwa Prostatakrebs am Uringeruch oder Darmkrebs am Atem des Patienten erschnüffeln.

Von diesem Standpunkt aus betrachtet, erweist sich Joy Milne als Phänomen. Die 68-jährige Engländerin ist nämlich in der Lage, Parkinsonkranke am Geruch zu erkennen [1]. Diese Fähigkeit stellt die ehemalige Krankenschwester in den Dienst der Wissenschaft. Im Rahmen einer Studie unter Einsatz der GC/MS in Verbindung mit einem olfaktorischen Detektor (GERSTEL-ODP) soll

eine schnelle und sichere Analysenmethode entwickelt werden, um Parkinson anhand des Körpergeruchs diagnostizieren oder ausschließen zu können

### Was der Atem verrät

Dass sich Krankheiten am Geruch erkennen lassen, hat die Wissenschaft mobilisiert. Vielerorts wird daran gearbeitet, mithilfe der instrumentellen Analytik Parameter in

der Atemluft zu bestimmen, anhand derer sich Krankheiten frühzeitig(er) diagnostizieren und damit besser therapieren lassen. Hugo Knobel setzt in seinen Projekten auf die GC/MS. Der Chromatographieexperte der Eurofins Material Science Netherlands B.V. (ehemals Philips Innovation Labs) im niederländischen Eindhoven arbeitet daran, den Atem von kranken und gesunden Personen auf flüchtige organische Verbindungen (VOCs) zu untersuchen, die auf eine ernste Erkrankung hindeuten können.



Hugo Knobel ist Chromatographieexperte. Die GC/MS nutzt er, um Nanokonzentrationen flüchtiger organischer Verbindungen (VOCs) im menschlichen Atem zu bestimmen.

Fotos (2) und Chromatogramme: Eurofins Material Science Netherlands B.V. / Hugo Knobel

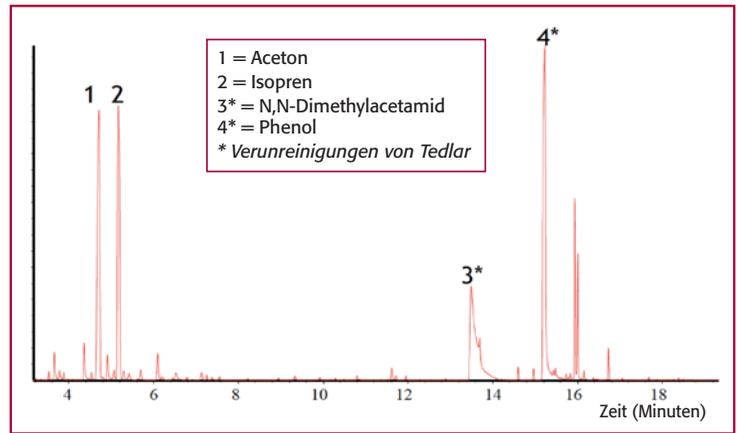
## Den Stoffwechsel im Blick

Im Zuge des Stoffwechsels produziert jede Körperzelle VOCs, die über den Blutkreislauf abtransportiert und mit dem Harn, dem Schweiß und über die Atemwege ausgeschieden werden. Die Vermutung liegt nahe, dass im Falle einer Erkrankung bestimmte Stoffwechselvorgänge anders als normal verlaufen oder gestört sind, was sich vermutlich auch auf die Metaboliten, also die Stoffwechselprodukte, auswirkt. Diese Annahme bildet die Grundlage zweier Projekte, mit denen sich die Eurofins Material Science Netherlands B. V. und Hugo Knobel beschäftigen. Die Herausforderung bestehe darin, schildert der Wissenschaftler, Profile flüchtiger organischer Verbindungen in der Ausatemluft zu identifizieren, die für ein Krankheitsbild charakteristisch sind. Für den Fall, dass sich eindeutige VOC-Muster feststellen lassen, wovon auszugehen sei, könne sich das als wertvoll für die Diagnose, Medikation und Therapie erweisen.

Die Eurofins Material Science Netherlands B. V. fokussiert vor allem auf die GC/MS-Methodenentwicklung und -Analyse. Hierin liegt die Stärke des Labors. Ein zentrales Element bildet in diesem Kontext die Thermodesorption. Im EU-Projekt U-BIOPRED, das Akronym steht für „Unbiased BIO-markers in PREDiction of respiratory disease outcome“ [2], in das Hugo Knobel eingebunden ist, suchen Forscher des Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam und der University of Manchester unter anderem nach Biomarkern, die Aufschluss über die verschiedenen Subtypen und Stadien der Asthmaerkrankung geben, angefangen bei *Asthma bronchiale* (Asthma), einer vorwiegend allergisch bedingten chronischen Erkrankung der Atemwege, bis zum *Status asthmaticus*, der wohl schwersten, weil lebensbedrohlichen Asthmaform.

In dem Projekt bestimmen die beteiligten Arbeitsgruppen nicht nur VOCs in Atemluft, sie untersuchen auch Blut und Sputum auf potenzielle Biomarker wie Proteine und Lipide. Anhand der Datenanalyse und der von der Eurofins Material Science Netherlands B. V. mit Unterstützung der Applikationsspezialisten des niederländischen GERSTEL-Distributors Da Vinci durchgeführten Thermodesorptions-GC/MS-Analysen konnten Hugo Knobel und Kollegen mehrere Profile flüchtiger organischer Verbindungen ermitteln, die sich als tauglich erweisen könnten, eine Asthmaerkrankung zu erkennen und die pharmakologische Wirkung therapeutisch eingesetzter Arzneimittel modellhaft zu überprüfen.

Ein anderes Projekt, in das die Eurofins Material Science Netherlands B. V. eingebunden ist, nimmt eine häufig beobachtete Lungenentzündung (Ventilator-Assozia-



Chromatogramm einer Atemprobe: Neben den Hauptkomponenten Aceton und Isopren sowie Verunreinigungen durch die eingesetzten Tedlar-Bags findet sich eine Vielzahl potenziell relevanter VOCs.

ted Pneumonia, VAP) in den Blick, die als Komplikation bei Patienten auftritt, die an ein Beatmungsgerät angeschlossen sind. Es sei davon auszugehen, berichtet Hugo Knobel, dass das Immunsystem jener Patienten, die unter künstlicher Beatmung eine VAP entwickeln, geschwächt sei aufgrund einer bestehenden, jedoch verdeckten Entzündung oder eines zuvor erlittenen Traumas, was die unterstützende Gabe eines Antibiotikums rechtfertigt.

Um weitreichende gesundheitliche Komplikationen zu verhindern, komme es darauf an, möglichst umgehend



Das Eurofins-Materiallabor arbeitet mit einer Reihe von Analysegeräten, u. a. diesen drei GC/MS-Systemen.

die richtigen Schritte einzuleiten, sprich: die Entzündungsursache zu identifizieren und wirksam mit einem geeigneten Medikament zu behandeln. Die Analyse von Blut und das Anlegen und Auswerten möglicher Bakterienkulturen erweise sich in diesem Kontext als aufwendig und langwierig. Die Atemluft hingegen sei unter Einsatz geeigneter Probenahmeverfahren schnell untersucht, auch ohne aktives Zutun des Patienten, was den Therapieerfolg begünstige.

Erste Resultate der VAP-Studie würden derzeit von einem Projektpartner analysiert, berichtet Hugo Knobel. Sofern sich im Fall der Asthmaerkrankung signifikante VOC-Profile ergäben, spekuliert der Experte, ließen sich in Zukunft Beatmungsgeräte entwickeln, die über ein integriertes Sensorsystem verfügen, das auf eine potenzielle Gesundheitsgefährdung des Patienten hinweise.

## Analytische Herausforderungen meistern

Bis es so weit ist, bedarf es noch einiger Forschungsanstrengungen: „Um Hunderte verschiedener VOCs in niedrigen Konzentrationen (ppb bis ppt) in Atem genauestens messen zu können, kommt man um eine Aufkonzentrierung der Analyten vor der GC/MS-Analyse nicht herum“, sagt Hugo Knobel. Der Wissenschaftler sammelt zu diesem Zweck die Atemluft von Patienten und Probanden in Tedlar Gas Sampling Bags und zieht anschließend die Luft durch GERSTEL-Thermodesorptionsröhrchen, in dem die VOCs auf dem enthaltenen Sorbensmaterial angereichert werden.

Innerhalb des VAP-Projekts wurden Atemproben unmittelbar aus dem Luftstrom des Beatmungsgeräts gezogen. Hugo Knobel verweist in diesem Zusammenhang auf das Problem einer hohen Wasserfracht in der Atemluft, dem unter Durchführung eines Trocknungsschritts beizukommen ist, nicht nur um das GC-System bzw. die Trennsäule nicht über Gebühr zu belasten, sondern auch aufgrund der Tatsache, dass die verwendeten Adsorbensmaterialien bei einem zu hohen Wasseranteil in der Probe in puncto Anreicherungsleistung nachlassen und interessante VOCs vielleicht nicht zurückhalten. Im Anschluss an die Probenahme erfolgt die Thermodesorption der angereicherten Analyten mittels eines ThermalDesorption-Systems (GERSTEL-TDS, GERSTEL-TD 3.5<sup>+</sup>) bzw. einer ThermalDesorption-Unit (GERSTEL-TDU), automatisiert verbunden mit einem geeigneten Autosampler (GERSTEL-TDS-A; GERSTEL-MultiPurpose-Sampler, MPS). Damit ließen sich Probenreihen auch über Nacht automatisiert analysieren und abarbeiten, berichtet Hugo Knobel.



Quelle: istock / wildpixel

## Stinker sticht Wohlgeruch

Alles, was im Mund verschwindet, muss an der Nase vorbei, die den Happen oder Schluck olfaktorisch bewertet. Was einen Wohlgeruch verströmt, darf passieren, was stinkt, erzeugt Ablehnung. Mutter Natur hat dieses riechkolbenbasierte Frühwarnsystem installiert, um den Organismus vor Schaden zu bewahren, etwa durch die Aufnahme bakteriell verunreinigter Nahrungsmittel. Dieser Schutzmechanismus scheint auch dann zu funktionieren, wenn Wohlgerüche Fehlparfums überlagern. Zu dieser Erkenntnis gelangten Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für chemische Ökologie in Jena. Während sie Taufliegen (*Drosophila melanogaster*) künstlichen Duftmischungen aussetzten, die sowohl anziehende als auch abstoßende Aromen enthielten, analysierten Mohamed et al. die Gehirnaktivität der Insekten mittels bildgebender Verfahren. Dabei zeigte sich, dass abstoßende Gerüche offenbar in den neuronalen Mechanismus der Fliegen eingreifen und jene Teile des Geruchszentrums hemmen, die auf anziehende Gerüche reagieren. Hinter dieser Wechselwirkung vermuten die Forscher eine Verknüpfung der beteiligten Funktionseinheiten im Gehirn. Die Forscher nehmen ferner an, dass der oben beschriebene neuronale Schutzmechanismus sich nicht allein bei Fruchtfliegen, sondern auch bei Säugetieren und damit beim Menschen nachweisen lässt. GD

### Referenz

Ahmed A. M. Mohamed et al., Odor mixtures of opposing valence unveil inter-glomerular crosstalk in the *Drosophila* antennal lobe. *Nature Communications* 10 (2019), doi:10.1038/s41467-019-09069-1, <https://go.nature.com/2lhxXtp>

## Herausforderungen identifizieren

Wenngleich sich die Thermodesorptions-GC/MS-Analyse aus technischer Sicht als einfach und sicher erweist, bedeute das nicht, dass die Analyse von VOCs in Atemluft mittels der hier beschriebenen Methode trivial wäre, nach dem Motto „Einmal angereichert und im Handumdrehen vermessen“. Atem erweise sich als schwierige Matrix, die reich an Inhaltsstoffen ist, deren Herkunft Umgebungsparametern oder Essgewohnheiten zuzuschreiben sei und die für die Bestimmung von für eine Erkrankung spezifischen VOCs nicht nur bedeutungslos seien, sondern sogar störend wirken können, sagt Hugo Knobel. Ein durchschnittliches Chromatogramm liefere demnach zwischen 100 und 300 verschiedene VOCs – deren Auswertung stellt Anwender vor eine große Herausforderung. Insgesamt wurden mehr als 1.000 flüchtige Verbindungen in der Ausatemluft identifiziert. Darunter befinden sich die Stoffwechselprodukte Aceton und Isopren, die in relativ hohen Konzentrationen auftreten und somit außerhalb des Messbereichs liegen. Störsignale, hervorgerufen etwa durch Emissionen aus einem Plastikteil des Beatmungsgeräts, sowie andere Hintergrundsignale seien zunächst aus dem Chromatogramm zu entfernen, berichtet der Wissenschaftler, bevor sich ein für eine Erkrankung charakteristisches VOC-Profil erstellen lasse.

Die Handlungsanweisung laute daher: Alles, was mit den Proben in Kontakt komme, sollte gut untersucht werden, und die bei der Analyse eingesetzten Materialien sollten hinreichend konditioniert sein. Zudem erfordere eine statistisch seriöse Analyse eine große Anzahl an Probanden, was die Frage nach einer adäquat automatisierten Analysetechnik aufwerfe, um die resultierende große Anzahl an Proben in angemessener Zeit bewältigen zu können.

## Perspektive Halbleiterindustrie

Die Eurofins Material Science Netherlands B. V. erweise sich in puncto Methodenentwicklung und Analyse mittels Thermodesorptions-GC/MS nicht nur als kompetenter Partner für die Gesundheitsforschung. Das Vermögen des Unternehmens, mittels Thermodesorption Spurenverbindungen sicher und empfindlich nachzuweisen, käme auch der Halbleiterindustrie zupass, die aufgrund zunehmend strengerer Produktanforderungen mit hochreinen Gasen arbeite. Das bedeutet, geringste Verunreinigungen im Bereich von ppb und ppt sicher bestimmen zu können, berichtet Hugo Knobel. Der Wissenschaftler ist überzeugt, dass sich mit der Thermodesorptions-GC/MS-Analyse auch in Zukunft weitere neue Anwendungsbereiche erschließen lassen.

### Referenzen

- [1] Guido Deußing, ODP hilft bei der Früherkennung von Parkinson, *GERSTEL Aktuell* 54 (2018) 10, <http://bit.ly/2L4TJIE>
- [2] Homepage U-BIOPRED, <http://bit.ly/2WP0JdO>