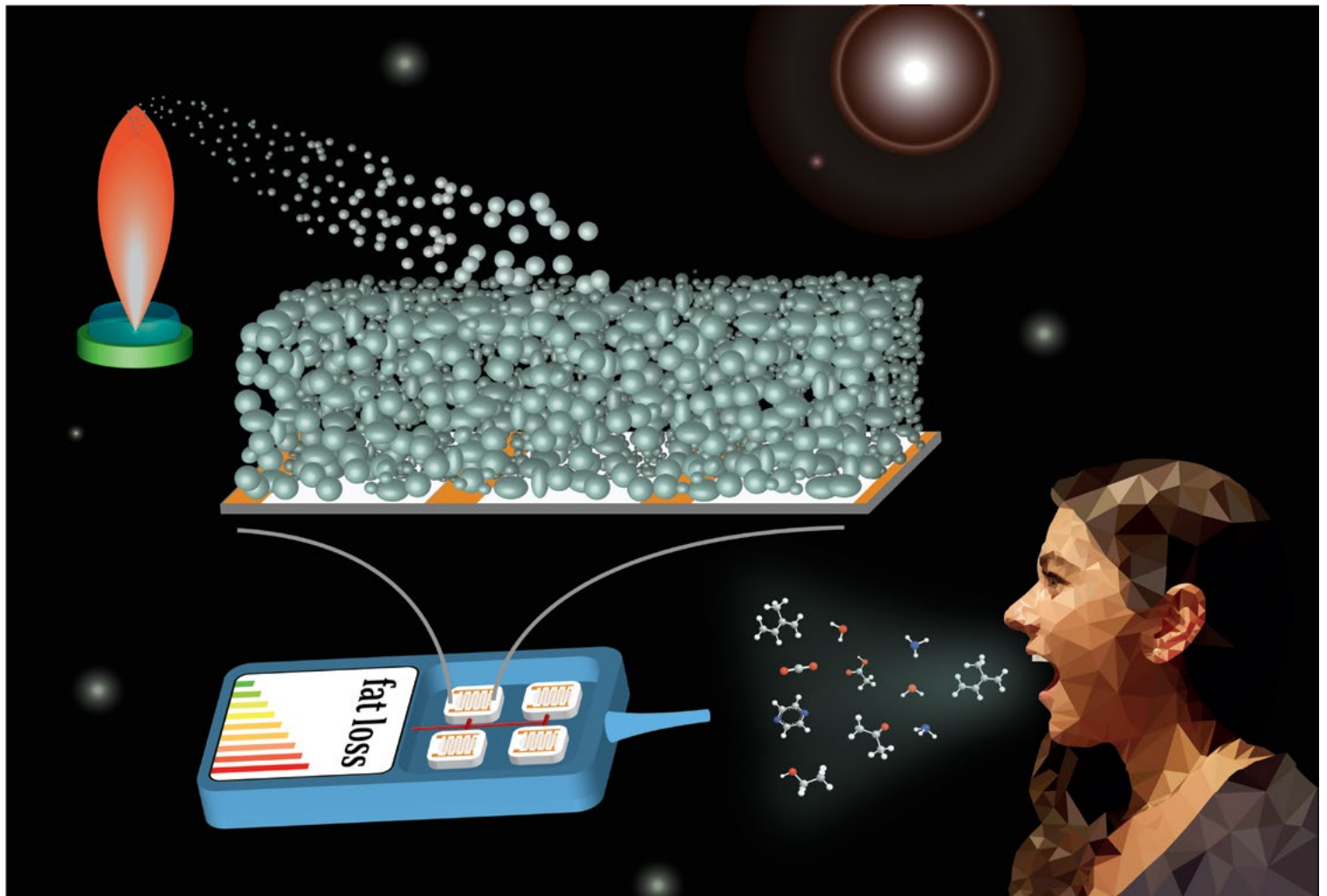




HMZ *News*

Der Newsletter der Hochschulmedizin Zürich

Nr. 8, März 2017



Atemanalyse mittels chemoresistiven Gassensor: Feinste Nanostrukturen hergestellt durch reaktive Flammenspraypyrolyse können Moleküle aus der Ausatemluft detektieren. (Illustration: Nicolay Pineau & Andreas Güntner, ETH, reproduziert von *J. Mater. Chem. B*, 2016, 4, 5324 mit Erlaubnis von The Royal Society of Chemistry.) [Mehr dazu Seite 6](#)

«Zürich Exhalomics» – das Potential der Atemluftanalyse

Seite 2

«Wir öffnen ein neuartiges Fenster zum Körper»

Seite 3

Mit kleinsten Gassensoren dem Atem auf der Spur

Seite 6

Atemanalyse zur frühen Diagnose von Asthma bei Kindern

Seite 8

Vorwort

«Zurich Exhalomics» – das Potential der Atemluftanalyse

In welchem Teil des Körpers kann man am besten, effektivsten, nicht-invasiv und in Echtzeit ein gesamtes Bild der Funktion unserer Hauptorgane gewinnen? Vor wenigen Jahren war die Antwort: «So etwas gibt es nicht». Viele Metaboliten lassen sich zwar im Urin analysieren, aber diese Methode ist weder besonders empfindlich noch zeitlich hoch aufgelöst, da die Metaboliten über Stunden akkumuliert (und viele davon in der Zwischenzeit wieder abgebaut) werden. In wenigen Jahren wird es dank dem Fortschritt der Technik und der Entwicklung von neuen Messverfahren und Analysemethoden vielleicht jedem niedergelassenen Arzt und jeder Klinik möglich sein, solche Informationen einfach und kostengünstig aus der Atemluft zu gewinnen. Das ist das Ziel des HMZ Flagship Projektes Zurich Exhalomics. Die Atemluft sammelt in den Lungen-Alveolen Spuren von Substanzen, die im Blut zirkulieren, und die zusammen mit dem Kohlendioxid (CO₂) durch die dünne Membran der Alveolen „auswandern“. Durchschnittlich 10-15 Mal pro Minute werden sie ausgeatmet und stehen für die Analyse zur Verfügung. Viele dieser Substanzen sind Gase oder instabile Moleküle, welche innert Minuten abgebaut werden. Eine chemische Analyse der Atemluft mittels hoch empfindlicher Massenspektrometrie und anderen Analysemethoden ermöglicht es zurzeit, mehr als 2500 Substanzen, inklusive diesen labilen Molekülen, zu detektieren und quantitativ zu erfassen. Darunter befinden sich auch Metaboliten, die infolge von Krankhei-

ten oder pathologischen Vorgängen vorkommen, wie zum Beispiel bei Diabetes, Asthma, Krebs oder einer Infektion, sowie Metaboliten von Medikamenten, die zur Behandlung von Krankheiten eingenommen worden sind.

Es gibt unendlich viele Beispiele der möglichen Anwendung einer hochpräzisen und empfindlichen Analyse der Zusammensetzung der Atemluft, wie sie im Projekt Zurich Exhalomics entwickelt werden soll.

Ich habe zum ersten Mal von diesem Projekt in einem Seminar über die zirkadiane Regulation von physiologischen Prozessen im Körper gehört. Was haben beide miteinander zu tun? Zahlreiche Vorgänge im Körper ändern sich zyklisch im Laufe des Tages. Beispielsweise ist die Konzentration von bestimmten Hormonen am frühen Morgen am höchsten, während andere Botenstoffe abends erhöht sind. Durch eine regelmässige Analyse der Atemluft, zum Beispiel alle zwei Stunden, könnte man mühelos feststellen, ob diese Prozesse normal ablaufen oder gestört sind.

Die Compliance bei der Einnahme von Medikamenten kann besonders wichtig sein, um diejenige Konzentration im Blut festzustellen, bei der das Medikament wirksam ist. Mit Zurich Exhalomics soll es zum Kinderspiel werden, die erwarteten Metaboliten in der Atemluft zu quantifizieren, und dadurch festzustellen, ob der Patient oder die Patientin vergesslich war oder eine zu hohe Dosis einnahm.

Um Asthma mit den gängigen Lungenfunktionstests diagnostizieren zu

können, müssen die Patienten forciert auf Aufforderung ausatmen. Die ist insbesondere bei einem Kleinkind kaum möglich. Mit Zurich Exhalomics soll es nun erstmals möglich werden, auch die Asthma-Diagnose bereits im frühen Kindesalter sicherzustellen (oder auszuschliessen).

Die Flagship-Projekte der Hochschulmedizin Zürich erfüllen stringente Kriterien, um als solche anerkannt (und unterstützt) zu werden. Es geht um hochkarätige und innovative, interdisziplinäre Forschung, welche Kompetenzen (und Infrastrukturen) von Forschenden der UZH, der ETH und den universitären Spitälern Zürichs benötigen, und die ein hohes Potential für klinische Anwendung (Diagnostik, Versorgung, Prävention) haben sowie neue Wege eröffnen. Die HMZ Flagship Projekte sollen zum Ruf von Zürich als Spitzenstandort für die Forschung und medizinische Versorgung wesentlich beitragen und die besten Kräfte nach Zürich anziehen. Alle diese Kriterien erfüllt Zurich Exhalomics. Wir sind begeistert, Ihnen dieses Projekt im vorliegenden Newsletter näher vorstellen zu dürfen.



Prof. Jean-Marc Fritschy
Steuerungsausschuss
HMZ und Stv. Dekan
der Medizinischen Fakultät UZH

«Wir öffnen ein neuartiges Fenster zum Körper»

Das HMZ Flagship Projekt Zurich Exhalomics hat zum Ziel, Verfahren und Technologien zu entwickeln, die das Exhalom, also die ausgeatmete Luft, interpretierbar machen. Das Projekt steht unter der Leitung von Malcolm Kohler, Professor für Pneumologie der Universität Zürich und Klinikdirektor der Klinik für Pneumologie am UniversitätsSpital Zürich und Renzo Zenobi, Professor für Analytische Chemie an der ETH Zürich. Im Interview verraten die beiden Co-Leiter unter anderem, was die erfolgreiche Zusammenarbeit ausmacht und was ihre Zukunftsvision für das Projekt ist.

Interview: Dr. Nadine Schmid

Herr Kohler, Sie sind Professor für Pneumologie, Herr Zenobi, Sie sind Professor für Analytische Chemie, wie haben Sie zusammengefunden?

Malcolm Kohler: Das war 2011. Mein Vorgänger hat mit Renato Zenobi ein Projekt geplant, das dann aber aus verschiedenen Gründen vorerst nicht zustande kam. Aufgrund der spannenden Thematik war ich umgehend begeistert und habe zusammen mit Renato Zenobi die Experimente neu geplant

Was genau war Ihre Motivation?

Renato Zenobi: Wir sind schon länger im Feld der sogenannten ambienten Ionisations- Massenspektrometrie tätig, eine Technik mit sehr vielen An-

wendungen. Eine davon, nämlich die Analyse der ausgeatmeten Luft ist für mich besonders vielversprechend. Darum wollte ich einen Teil meiner Forschung in diese Richtung treiben.

Kohler: Aus Sicht des Kliniklers bietet die Analyse der Ausatemluft eine neuartige Methode, wie man ein zusätzliches Fenster zum Körper bekommt. Bis anhin musste man für die Bestimmung von verschiedenen Stoffwechselfvorgängen Blut abnehmen oder den Urin untersuchen. Ausserdem ist die Atemanalyse nicht-invasiv, sehr schnell und man muss keine Proben aufbewahren, was sie sehr attraktiv für den klinischen Alltag macht.

Wie funktioniert Ihre Zusammenarbeit?

Zenobi: Ich von meiner Seite möchte dem Kliniker ein Kränzchen winden. Die Zusammenarbeit mit Malcolm Kohlers Gruppe ist äusserst angenehm. Wir werden nicht bloss als Zulieferer von Technik wahrgenommen. Nur ein Beispiel: Das Gerät, auf welchem die Messungen hauptsächlich laufen, hat Malcolm Kohler beschafft. Aus Platzgründen steht es nun aber in meinem Labor und die Patienten und gesunden Probanden kommen zu uns.

Kohler: Ich glaube, der Grund, warum die Zusammenarbeit bis jetzt hält, ist, dass die Kommunikation von Anfang an so gut funktioniert hat. Wir sind beide offen für Vorschläge von der Gegenseite und verschliessen uns nicht.

Zurich Exhalomics hat also als Projekt zwischen Ihnen beiden begonnen. Mittlerweile ist das Projekt grösser geworden und es sind noch weitere Forschungsgruppen dazu gekommen. Was waren da die Beweggründe?

Kohler: Ich glaube es ist klar, dass nicht eine einzige Technik der heilige Gral ist, sondern dass jede Technik andere Vorzüge, aber auch Nachteile bietet. Schlussendlich möchten wir, dass die Atemanalyse im klinischen

Alltag Einzug findet. Für das muss sie aber kostengünstig und einfach werden und es muss spezifische Applikationen geben, die vielleicht auch auf einem Handy Platz finden. Dazu muss man offen sein für neue Vorschläge und neue Techniken. Auch wollten wir neue Indikationen suchen, die spannend sein könnten. Somit war für uns beide klar, dass wir möglichst viele Personen, die sich in dem Gebiet bewegen, einladen möchten mitzumachen.

Was wären solche weiteren Anwendungsgebiete?

Kohler: Das wären zum einen Gebiete, die wir bereits bearbeiten, z.B. die Pharmakokinetik. Hier können wir verschiedene Fragestellungen untersuchen: Nimmt jemand das Medikament? In welcher Konzentration ist das Medikament im Körper vorhanden? Wie schnell wird es abgebaut? Dann gibt es aber auch physiologische Fragestellungen. Wozu ist der Schlaf da, was passiert während des Schlafs genau? Das ist eine der ganz grossen offenen Fragen in der Medizin. Das ungelöste Problem dabei ist, dass man bis jetzt keinen freien, kontinuierlichen Zugang zu den Stoffwechselprozessen im Körper während des Schlafs gehabt hat. Über die Atemluft-Analyse wird das vielleicht möglich sein. Weiter gibt es nicht direkt mit den Atemwegen assoziierte Krankheiten, von denen man schon seit Jahrhunderten oder Jahrtausenden weiss, dass sie Moleküle produzieren, die man als Arzt auch riechen kann. Diabetische Patienten mit sehr schlecht eingestelltem Blutzucker, Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder gewisse Krebserkrankungen sind da einige Beispiele.

Zenobi: Ich bin überzeugt, dass jede Krankheit einen metabolischen Fingerabdruck hinterlässt. Einen Teil davon wird man im Atem feststellen können, wie man es sonst auch im

Blut misst. Längerfristig denke ich, dass man die Atemanalyse auf alle möglichen Krankheiten anwenden kann: Infektionskrankheiten, Lungenkrankheiten, verschiedene Arten von Krebs und so weiter. Dann haben wir kürzlich festgestellt, dass es Biomarker gibt, die auf das Rauchen hinweisen. Sie sind viel länger in der Atemluft nachweisbar als Nikotin oder Cotinin, das erste Abbauprodukt von Nikotin. Eine weitere sehr spannende Anwendung ist auch Doping im Sport. Es gibt also noch ganz viele potentielle Anwendungsbereiche.

«Jede Krankheit hinterlässt einen metabolischen Fingerabdruck. Einen Teil davon wird man im Atem feststellen können.»

Renato Zenobi

Das Ziel von Zurich Exhalomics ist ein Atemanalyse-Gerät, das jeder Arzt und Kliniker in der Praxis einsetzen kann. Wann ist das soweit?

Zenobi: Das dauert wahrscheinlich noch ein paar Jahre. Der springende Punkt ist, ob irgendwann eine Firma darauf anspringt, die ein wirkliches Interesse hat, ein kompaktes und kleines Gerät zu entwickeln. Bis jetzt haben wir uns hauptsächlich darauf konzentriert, Biomarker zu finden. Das heisst, wir versuchen, die Moleküle, die einen bestimmten metabolischen Zustand charakterisieren, zu identifizieren. Wenn man einmal weiss, welche das sind, dann kann man sich vorstellen, dass sie mit viel einfacheren Geräten gemessen werden können.

Kohler: Vorher haben wir noch ein wenig Hausaufgaben zu machen. Das sind die Validationsstudien. Wir müssen die Reproduzierbarkeit von den Ergebnissen auch in einem anderen

Labor unter anderen, vielleicht weniger standardisierten Bedingungen zeigen. Darum sind die Validationsstudien, die jetzt am Anlaufen sind und für die wir auch finanzielle Unterstützung brauchen, so wichtig. Ohne die geht es nicht.

Gibt es Zwischenschritte, die man vermarkten könnte?

Zenobi: Man könnte sich vorstellen, dass eine Firma sich auf eine Messtechnik und ein paar wenige Erkrankungen, bei denen die Biomarker schon bekannt sind, spezialisiert, so dass man dann die Patienten zur Untersuchung dorthin schicken kann.

Kohler: Und natürlich gibt es Erkenntnisse, die an sich einen weitergehenden wissenschaftlichen Wert haben. Wenn man durch die Atemanalyse bei Erkrankungen beteiligte Stoffwechselwege erkennt, die vorher nicht bekannt waren, dann bietet das auch immer die Möglichkeit, dort therapeutisch einzugreifen.

Zenobi: Im Fall der chronisch obstruktiven Lungenkrankheit haben wir zum Beispiel bereits ein ganzes Set von Biomarkern zum Patent angemeldet.

Wo sehen Sie die grössten Herausforderungen für Zurich Exhalomics?

Zenobi: Die Datenanalyse ist extrem wichtig, aber auch extrem herausfordernd. Das Massenspektrometer generiert riesige Datenmengen mit tausenden von Signalen, unter denen man die wichtigen herausfiltern muss. Dazu ist es ganz zentral, dass man gute, automatisierte Algorithmen hat, um die Daten vorzubereiten und nachher statistisch zu analysieren und zu vergleichen. Das ist absolut nicht trivial und sogar für jemanden, der im Bereich „Machine learning“ oder Statistik forscht, eine grosse Herausforderung.

Anspruchsvoll ist es auch, sich gegenseitig immer richtig zu verstehen.



Ein eingespieltes Team: die beiden Projektleiter von Zurich Exhalomics, Prof. Renato Zenobi (links) und Prof. Malcolm Kohler (rechts). (Bild: Adrian Ritter)

Wenn ich von einer Krankheit höre, dann habe ich unter Umständen keine Ahnung, was dies bedeutet und was eventuell die Schwierigkeiten sind. Ich habe zum Beispiel im Rahmen unserer Zusammenarbeit von Malcolm Kohler und Alexander Möller vom Kinderspital Zürich sehr viel über Asthma gelernt. Man muss sich die Zeit nehmen, die Sprache des andern zu lernen.

Kohler: Dem kann ich nur zustimmen. Auch für mich fallen ab und zu technische Begriffe, bei denen ich nicht genau weiss, worum es geht. Auch immer wieder wichtig ist, dass man Verständnis hat, wenn es mal nicht so schnell geht, wie man es sich erhofft, und dass gewisse Schritte in der Entwicklung einer solchen hochkomplexen Technik mehr Zeit beanspruchen, als man sich vorstellt.

Was macht Zurich Exhalomics einzigartig?

Kohler: Für mich ist es unter anderem der exzellente Standort: die örtliche Nähe von der Technologie-Entwicklung zur medizinischen Bestversorgung, die ja so auch nicht in allen Ländern gegeben ist. Und weiter die Offenheit der verschiedenen beteilig-

ten Wissenschaftler, voneinander zu lernen und miteinander weiterzugehen. So kann man erfolgreich sein.

Zenobi: Dem hab ich nichts anzufügen.

Wo steht das Projekt im nationalen und internationalen Kontext?

Zenobi: National gibt es wenig direkte Konkurrenz. International gibt es Forschungsgruppen in Österreich, in Deutschland, in den USA und in Neuseeland, die ursprünglich aus der Atmosphären-Forschung kommen und gemerkt haben, dass man mit ihrer Technik auch in Richtung Krankheitserkennung etwas erreichen kann. Wir haben aber das Glück gehabt, dass wir sehr effizient auch geringe Spuren von Metaboliten detektieren können und dass wir Massenspektrometer benutzen, die sehr hochauflösend sind. Somit kamen wir an einen Punkt, wo wir plötzlich besser als alle anderen waren. Das gab uns einen guten Vorsprung auf die Konkurrenz.

Wie erhalten Sie sich den Vorsprung und was sind die nächsten Schritte von Zurich Exhalomics?

Zenobi: Das Kinderspital Zürich denkt daran, ein Massenspektrometer anzu-

schaffen. Das ist wichtig, damit man die Kinder direkt vor Ort untersuchen kann. Und das Massenspektrometer, das jetzt bei mir im Labor steht, wird dieses Jahr an das USZ gehen. Das sind extrem interessante Schritte, die darauf abzielen, unsere Atemanalyse unmittelbar in den klinischen Alltag einzuführen.

Wie ist Ihre Vision für Zurich Exhalomics?

Zenobi: Das Projekt soll organisch, also von innen heraus, wachsen. Die Gruppen, die andere Technologien einsetzen, werden sich verstärkt weiterentwickeln, nämlich dort, wo bestimmte Substanzen einfacher oder schneller mit chemischen Sensoren beziehungsweise Laser-Spektroskopie gemessen werden können.

Kohler: Ich hoffe, dass wir durch fundierte Validation die Technik verbreiten können und dass wir in dieser Vorrangstellung bleiben können. Das wird als Magnet gegen aussen wirken und man wird Zürich im Bereich der Exhalom-Analyse als führendes Zentrum weltweit wahrnehmen. Das ist meine Vision.

HMZNews Registration

Möchten Sie den Newsletter abonnieren oder in Zukunft auf den E-Mail Versand verzichten? [Zur Registration/Abmeldung](#)

IMPRESSUM

Herausgeberin
Hochschulmedizin Zürich
Künstlergasse 15
8001 Zürich
+41 44 634 57 36

info@hochschulmedizin.uzh.ch,
http://www.hochschulmedizin.ch

Redaktion:
Nadine Schmid

Die Hochschulmedizin Zürich (HMZ) ist eine einfache Gesellschaft mit der Universität Zürich, der ETH Zürich und den universitären Spitätern als Gesellschaftspartner.

Mit kleinsten Gas-sensoren dem Atem auf der Spur

Andreas Güntner und Prof. Sotiris E. Pratsinis, ETH Zürich

Lungenkrebserkennung mit dem Smartphone, Blutzuckertests ohne schmerzhaftes Piksen oder Echtzeitüberwachung der Fettverbrennung im Fitnessstudio - und das alles mit einem einzigen Atemstoss. Was futuristisch klingt, könnte schon bald Realität werden. Nichtinvasive Methoden zur Diagnose von Krankheiten oder Überwachung unseres Stoffwechsels werden immer wichtiger und die Atemgasanalyse bietet hierfür grossartige Möglichkeiten. In der Tat ist unsere Atemluft reich an physiologischen Informationen, dies vor allem durch den Stoffaustausch mit dem Blut in der Lunge.

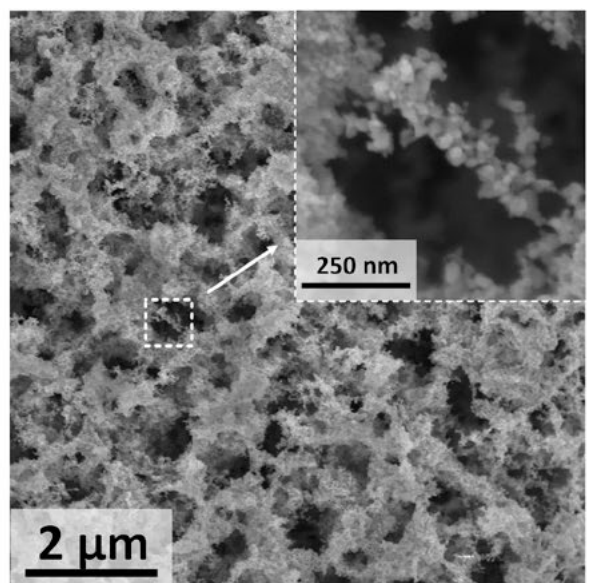
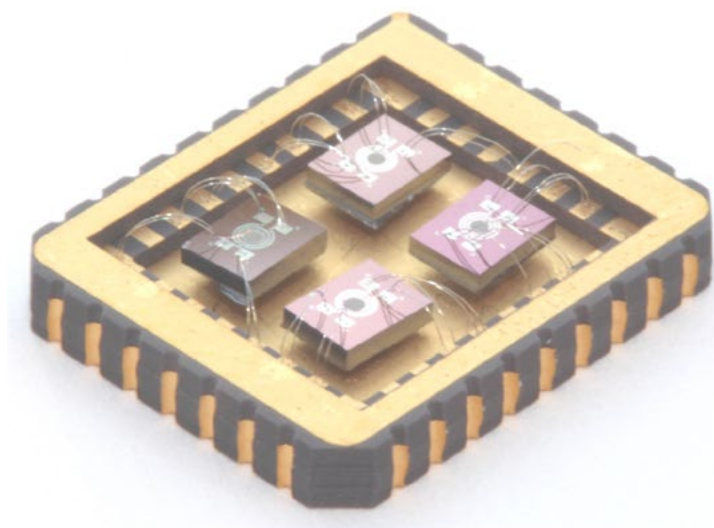
Dabei können veränderte Konzentrationen spezifischer Moleküle, der sogenannten Atemmarker, pathologische Vorgänge oder die Aktivität unseres Stoffwechsels anzeigen. So steigt beispielsweise bei Nierenversagen die Ammoniakkonzentration in der Atemluft drastisch an, während bei sportlicher Betätigung Azeton in erhöhter Menge freigesetzt wird, sobald wir (unerwünschtes) Körperfett verbrennen.

Diese Atemmarker können mit verschiedenen Technologien detektiert werden. Besonders gut geeignet sind kompakte, leicht verwendbare und

preiswerte Gassensoren. Diese finden Verwendung in tragbaren Atemdetektoren und könnten in Zukunft sogar in Smartphones integriert werden. Somit kann die Atemluft sehr einfach von jedermann bei Bedarf kontrolliert werden.

Die Nanotechnologie ist bei der Entwicklung solcher Sensoren ein Wegbereiter und an der ETH Zürich werden hierfür wesentliche Beiträge zum technischen Fortschritt geleistet. So wurde am Particle Technology Laboratory (PTL) eine Synthesemethode entwickelt, bei der Nanopartikel in einer über 2000 °C heissen Flamme herge-

Elektronische Nase mit Sensoren (links). Diese bestehen aus hochporösen und extrem feinen Strukturen, die auf Nanopartikeln basieren. Rechts eine Rasterelektronen-Mikroskopie-Aufnahme der Nanostruktur eines Sensors. (Bild: Andreas Güntner)





Prototyp eines tragbaren Atemgasdetektors, entwickelt an der ETH Zürich in Kollaboration mit der Firma Luccioni. (Bild: Andreas Güntner)

stellt und als hauchdünner, hochporöser und extrem feiner Film auf kleinen Sensorträgern abgelagert werden. Diese Filme bestehen aus chemoresistiven Nanopartikeln mit unglaublich grosser Oberfläche (typischerweise $>100 \text{ m}^2/\text{g}$). Dies ermöglicht die Detektion wichtiger Atemmarker auch bei kleinsten Konzentrationen. Im Prinzip reagieren dabei die Moleküle (z.B. Azeton) mit der Oberfläche der Nanopartikel. Dies senkt den elektrischen Widerstand des Films und diese Änderung kann dann sehr einfach als Sensorsignal gemessen werden. Je höher die Konzentration des Atemmarkers, desto höher das Sensorsignal.

Die wahre Herausforderung liegt jedoch in der Entwicklung neuer Sensormaterialien, die selektiv auf ausgewählte Atemmarker reagieren. Heute kann eine breite Vielfalt diverser Nanomaterialien mit präzise gesteuerter Partikelgrösse, Zusammensetzung und Morphologie erzeugt werden. Dies ermöglicht die systematische Entwicklung einzigartiger Nanopartikel mit exakt gesteuerter Sensorcharakteristik, die häufig mit herkömmlichen Technologien nicht herstellbar wären. So wurde am PTL beispielsweise entdeckt, dass eine Kombination aus Silizium und Molybdäntrioxid selektiv auf Ammoniak reagiert, während die metastabile ϵ -Phase des Wolframtri-

oxids Azetonselektivität aufweist. Bemerkenswert an diesen Atemgasensoren ist auch deren Fähigkeit, die Atemluft in Echtzeit zu analysieren - das bedeutet, ein Ergebnis liegt sofort vor.

Falls einzelne Sensoren aufgrund unzureichender Selektivität versagen, werden häufig sogenannte elektronische Nasen („E-noses») eingesetzt. Diese bestehen aus einem „Array» von Sensoren mit individuell unterschiedlicher Charakteristik. Die statistische Auswertung dieser Sensorsignale ermöglicht dann eine kombinatorische Selektivität. Solche elektronische Nasen wurden schon erfolgreich für die Erkennung von Lungenkrebs verwendet, während sogar verschiedene Krebsarten voneinander unterschieden werden konnten - und dies aus einem einzigen Atemstoss.

Derzeit werden Prototypen dieser Gassensoren und elektronischen Nasen an Probanden am Universitäts-Spital Zürich getestet. Unter Leitung von Malcolm Kohler, Direktor der Klinik für Pneumologie, finden hierfür beispielsweise Versuche unter sportlicher Belastung statt, um den Fettmetabolismus aus der Atemluft nichtinvasiv und in Echtzeit zu überwachen. Dies könnte in Zukunft dabei helfen, Sport oder Diäten individuell auf maximale Fettverbrennung zu opti-

mieren. Dieses Projekt ist Teil von Zurich Exhalomics, einem Flagship-Projekt der Hochschulmedizin Zürich. Kleinste Atemgassensoren ermöglichen eine neue Generation komplett nichtinvasiver und tragbarer medizinischer Geräte. Diese können jedoch nur durch eine enge Zusammenarbeit zwischen Wissenschaftlern und Ärzten erforscht, entwickelt und systematisch getestet werden. Zurich Exhalomics bietet eine hervorragende Plattform für die Realisierung solcher Projekte. Es gilt noch eine Menge zu lernen, aber diese Technologien haben das Potential, unsere Gesellschaft nachhaltig positiv zu verändern.

Forschungsgruppe

Prof. Dr. Sotiris E. Pratsinis ist Professor für Verfahrenstechnik an der ETH Zürich. Er leitet das Labor für Partikeltechnologie am Institut für Verfahrenstechnik im Departement Maschinenbau und Verfahrenstechnik.

Vorankündigung:

Der diesjährige **Jahresanlass der Hochschulmedizin Zürich** findet am **8. November 2017 ab 18:15 Uhr** statt.

Bitte reservieren Sie sich das Datum. Das Programm und Informationen zur Anmeldung werden zu einem späteren Zeitpunkt auf www.hochschulmedizin.ch aufgeschaltet.

Atemanalyse zur frühen Diagnose von Asthma bei Kindern

PD Dr. med. Alexander Möller, Kinderspital Zürich

Asthma ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter. Neben enormen Gesundheitskosten verursacht Asthma viele Ängste bei den betroffenen Kindern und deren Eltern und ist mit einer hohen Krankheitsbelastung assoziiert. Die Häufigkeit von Asthma bei Kindern hat kontinuierlich zugenommen und wird aktuell auf rund 8-10% aller Kinder in der Schweiz geschätzt. Die Erkrankung beginnt meistens vor dem 6. Lebensjahr. Bisher kann Asthma bei Vorschulkindern aber nicht korrekt diagnostiziert werden, weil die Instrumente zur genauen Bestimmung der Lungenfunktion und der asthmatischen Atemwegsentzündung fehlen. Aus diesem Grund erhalten viele Kinder ohne Asthma eine unwirksame Therapie, die mit Nebenwirkungen assoziiert ist, während Kinder mit Asthma oft die für sie wirksame Therapie nicht erhalten. Eine frühe und korrekte Therapie ist aber essenziell, um ein optimales Lungenwachstum erreichen zu können. Kinder mit frühem, unbehandeltem Asthma entwickeln ein Lungenfunktionsdefizit, welches sie das ganze Leben begleiten wird. Der Nachweis von Krankheits-spezifischen Molekülen in der Ausatemluft würde, nicht

nur im Fall von Asthma, eine präzise Diagnose erlauben. Der grösste Vorteil der Atemanalyse ist, dass die Methodik vollkommen nicht-invasiv ist und keine aktive Kooperation benötigt.

Die im Zurich Exhalomics angewendete Secondary Electro Spray Ionization (SESI) Massenspektrometrie erlaubt die Beschreibung und Identifikation von solchen Molekülen und die Erstellung von individuellen Krankheits-spezifischen Atemabdrücken, sogenannten „breath-prints“. Das SESI-Instrument wurde durch unsere Gruppe für Messungen mit Atemmaske und normaler Ruheatmung optimiert und validiert. Dies war fundamental für die Untersuchung von Klein- und Vorschulkindern, da diese aufgrund ihres Entwicklungsstands kein gezieltes und standardisiertes Atemmanöver ausführen können. Wir konnten in einer ersten Machbarkeitsstudie mit Kindern aufzeigen, dass die Resultate (Anzahl detektierter Biomarker und deren Intensitäten) gemessen mit Ruheatmung und Atemmaske respektive einer gezielten Ausatmung über ein Mundstück vergleichbar sind. Dadurch eröffnen sich nun wichtige Möglichkeiten, Krankheitsprozesse

sehr früh im Leben der Kinder mit Atemwegserkrankungen zu erfassen und entsprechend effektive Therapien nicht nur früh, sondern auch ganz gezielt und sicher einzusetzen. Aktuell wird die SESI-Ionenquelle für den Einsatz im Klein- und Kindesalter weiter optimiert und dadurch noch sehr viel empfindlicher. In den nächsten Wochen wird im Kinderspital Zürich ein eigenes Massenspektrometer für die Atemanalyse installiert, was Messungen in einer kindergerechten Umgebung erlaubt und so Untersuchungen von Kleinkindern massiv erleichtern wird.

Für die Anwendung am Krankenbett und in der Praxis benötigen wir die Entwicklung von handlichen und kostengünstigen Sensoren, welche eine Aussage über die Asthma-spezifischen Entzündungsprozesse erlauben und die das Potenzial haben, nicht nur die frühe Asthma-Diagnostik zu revolutionieren sondern auch die Krankheitsbelastung und die Gesundheitskosten zu reduzieren. Die Laser-Spektroskopie basiert auf der Licht-Medium-Interaktion über Photonenabsorption und Licht-Streuung und weist eine hohe Sensitivität und Spezifität auf, welche mit der Massenspektrometrie vergleichbar ist. In einer Kollaboration



Atemanalyse bei einem Kind. (Bild: Tobias Bruderer)

zwischen ETH und EMPA wurde ein Gas-Laser-Spektrometer auf der Basis des Quantenkaskadenlasers entwickelt, welches eine hochauflösende Multi-Komponentenanalytik in einem miniaturisierten System erlaubt. In einem nächsten Schritt werden nun beide Technologien im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie bei kooperativen Kindern mit Asthma und anderen chronischen Atemwegssymptomen sowie einer gesunden Kontrollgruppe angewendet. Spezifische Moleküle, die Asthmatiker von Gesunden unterscheiden werden weiter entschlüsselt und diagnostische Algorithmen erstellt. Daneben wird das Gas-Laser-Spektrometer adaptiert für die Messung von asthma-spezifischen Markern. In einem zweiten Schritt erfolgt die Untersuchung von 180 Kleinkindern mit und ohne Asthma-Symptomen, um die Anwendbarkeit des Systems sowie die diagnostische Wertigkeit der Marker-Profile zu untersuchen. Dabei werden bekannte Marker, wie NO, CO, H₂O₂ und weitere volatile organische Komponenten untersucht. Zudem wird ein ungezielter Atem-Abdruck erstellt. Auf der

Basis dieser Resultate wird ein erster Prototyp eines kompakten Atemanalyse-Spektrometers inklusive Datenanalyse-Interface erstellt. Die Kinder aus dieser Studie werden angefragt, an einer prospektiven Langzeitstudie teilzunehmen, im Rahmen welcher sie bis ins Schulalter begleitet werden und welche die Überprüfung der prognostischen Wertigkeit für eine spätere Asthma-Diagnose erlaubt. Es besteht eine hohe Chance für eine erfolgreiche frühe und nicht-invasive Charakterisierung der Atemwegsentzündung bei Kindern.

Forschungsgruppe

PD Dr. med. Alexander Möller ist Leitender Arzt und Forschungsgruppenleiter der Abteilung Pneumologie am Kinderspital Zürich.

Zurich Exhalomics

Das HMZ Flagship Projekt vereint Forschende der Universität Zürich (UZH), der ETH Zürich (ETH), des UniversitätsSpitals Zürich (USZ), des Kinderspitals Zürich (Kispi) und der Empa.

Konsortium:

- Prof. Steven A. Brown, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, UZH
- Prof. Joachim M. Buhmann, Institut für Maschinelles Lernen, ETH
- Dr. Lukas Emmenegger, Abteilung Luftfremdstoffe/Umwelttechnik, Empa
- Prof. Jérôme Faist, Institut für Quantenelektronik, ETH
- Prof. Malcolm Kohler, Klinik für Pneumologie, UZH/USZ (Co-Leiter)
- Prof. Marloes H. Maathuis, Seminar für Statistik, ETH
- PD Dr. Alexander Möller, Abteilung Pneumologie, Kispi
- Prof. Sotiris E. Pratsinis, Institut für Verfahrenstechnik, ETH
- Prof. Arnold von Eckardstein, Institut für Klinische Chemie, UZH/USZ
- Prof. Reinhard Zbinden, Institut für Medizinische Mikrobiologie, UZH
- Prof. Renato Zenobi, Laboratorium für Organische Chemie, ETH (Co-Leiter)
- Prof. Annelies Zinkernagel, Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, UZH/USZ
- PD Dr. Pablo Sinues, Laboratorium für Organische Chemie, ETH

Informationen zu den weiteren Teilprojekten:

www.hochschulmedizin.ch/zurichexhalomics