

Renato Zenobi<sup>1</sup>, Simona Müller<sup>1</sup>, Bettina Streckenbach<sup>1</sup>

# Exhalomik – was uns der Atem verrät

«Einmal pusten, bitte!» Dieser Satz ist nicht ganz unbekannt und wird schnell mit einem Alkoholtest der Polizei assoziiert. Was wäre allerdings, wenn diese Aufforderung in Zukunft vom behandelnden Arzt kommt, um Krankheiten diagnostizieren zu können? Einmal pusten und schon erfolgt die Diagnose – ein realistisches Zukunftsbild oder nur Träumerei?

Grosse Hoffnung wird auf die medizinische Diagnostik durch Analyse des Atems gesetzt. Da dieser in den Alveolen der Lunge im Austausch mit den Blutgefässen steht, könnte er ähnlich informativ wie Blutproben sein. Der entscheidende Vorteil vom Atem besteht darin, dass die Probenentnahme nicht-invasiv und in der Probenmenge unlimitiert ist. Bereits heute wird neben dem klassischen Alkoholtest die Analyse von Atem in der Klinik eingesetzt, z.B. bei der Konzentrationsbestimmung von Stickstoffmonoxid im Zusammenhang mit Asthma. Jedoch erlauben diese Analysen nur die Konzentrationsbestimmung von wenigen, sehr flüchtigen Substanzen. Damit können viele Krankheiten nicht eindeutig identifiziert werden. Da etablierte Diagnoseverfahren oft invasiv, zeitaufwändig und teuer sind, wäre die Diagnose via Atemluft ideal, um beispielsweise Personen routinemässig für Krankheiten wie Krebs zu kontrollieren. Denn mithilfe der Atemanalyse können viele Personen kostengünstig und schnell untersucht werden.

## Die Technik

Der Einsatz von hochsensiblen Massenspektrometern ermöglicht es, gleichzeitig zahlreiche Stoffe in niedrigsten Konzentrationen zu messen. Um mit der Massenspektrometrie (MS) das Molekulargewicht der Atembestandteile zu bestimmen, müssen die einzelnen Stoffe geladen (ionisiert) werden. Dies wird mit einer Ionisationstechnik erreicht. In der Atemanalytik werden dazu die Protonen Transfer Reaktion (PTR), Selected Ion Flow Tube (SIFT) oder die sekundäre Elektrospray-Ionisation (SESI) als Analysemethoden verwendet [1]. SESI ist die jüngste dieser Ionisationstechniken und wurde an der ETH Zürich mitentwickelt [2]. Bei dieser Methode wird der ausgeatmeten Luft ein Spray aus feinen Tröpfchen zugeführt, die geladen

sind. Bei einem Zusammenstoss mit der ausgeatmeten Luft kann die Ladung auf die Atembestandteile übertragen und schliesslich deren Masse mittels MS ermittelt werden.

## Aktuelle Forschung

Inwieweit ist es nun allerdings hilfreich, die einzelnen Massen von den Atembestandteilen bestimmen zu können? Ein kleiner Auszug aus aktueller Forschung, bei der SESI-MS für die Atemanalyse eingesetzt wird, mag einen ersten Eindruck geben.

Am Kinderspital und Universitätsspital Zürich wurde untersucht, ob Unterschiede im Atemprofil von je 30 Gesunden und Patienten mit zystischer Fibrose (CF) mittels SESI-MS beobachtet werden können [3]. Die Studienteilnehmer durften eine Stunde vor der Messung weder Nahrung noch Getränke zu sich nehmen (Wasser war erlaubt), um das Gerät nicht zu verunreinigen. Für die Messungen atmeten die Teilnehmer über ein Mundstück mit konstantem Druck und solange wie möglich in das Gerät. Direkt während der Ausatmung kann das Massenspektrum der Atemluft am Monitor angezeigt werden. Mittels SESI-MS ist es möglich, sowohl negativ als auch positiv geladene Stoffe zu messen, wenn auch nicht simultan. Für jede Polarität atmeten die Probanden mehrmals ins Gerät, um allfällige Schwankungen vom Atem und vom Gerät ausschliessen zu können.

Mithilfe statistischer Tests wurden in den Daten 49 eindeutige Unterschiede gefunden. Um ihre medizinische Relevanz besser einschätzen zu können, ist es nötig, die chemische Zusammensetzung der Atemluft zu eruieren. Dadurch, dass mittels MS das Molekulargewicht der einzelnen Stoffe genauestens bestimmt werden kann, ist die Anzahl möglicher Substanzen, die im Atem detektiert werden, bereits stark eingeschränkt. Allerdings können Substanzen gleicher Bestandteile strukturell auf unterschiedlichste Weise zusammengesetzt sein. Um daher weitere

strukturelle Informationen zu erhalten, werden im Massenspektrometer einzelne Massen ausgewählt und durch Kollision mit einem Gas fragmentiert. Hierdurch entstehen charakteristische Fragmente, deren Massen mit Fragmentmassen vorgeschlagener Substanzen verglichen werden können. Bei vollständiger Übereinstimmung führt dies zur Identifizierung der Substanzen. Die Autoren dieser Studie kamen nach der Identifizierung einzelner Substanzen zu der Erkenntnis, dass sich die Atemzusammensetzung von CF-Patienten und Gesunden tatsächlich voneinander unterscheiden lässt.

## Weitere medizinische Anwendungsbereiche

Neben ihrem Potenzial für die klinische Diagnostik schafft die Atemanalyse auch neue Möglichkeiten in der Grundlagenforschung im Zusammenhang mit dem Metabolismus. So ge-

---

«Direkt während der Ausatmung wird das Massenspektrum der Atemluft angezeigt.»

---

lang es Tejero Rioseras et al., Metaboliten aus dem Citratzyklus wie zum Beispiel Fumarsäure, Succinylsäure und Maleinsäure mittels SESI-MS im Atem nachzuweisen [4]. Dieses Beispiel zeigt, dass mittels SESI-MS im Körper ablaufende Prozesse wie auch der Schlaf, die «Innere Uhr» oder die Behandlung von Krankheiten in Echtzeit aufgezeigt und dadurch besser verstanden werden können. Weitere spannende Anwendun-



Echtzeitmessung von ausgeatmeter Luft mittels SESI-MS.

<sup>1</sup> Departement Chemie und Angewandte Biowissenschaften, ETH Zürich

## Exhalomique – ce que nous dit la respiration

Dans les alvéoles pulmonaires, la respiration effectue des échanges directs avec le sang. Par conséquent, on considère que, parallèlement aux prélèvements sanguins pratiqués jusque-là, la respiration peut aussi fournir des informations concernant l'état de santé. Ces informations seraient-elles cependant suffisantes pour diagnostiquer des maladies comme l'asthme ou le cancer des poumons? L'exhalomique qui analyse entre autres l'air expiré au moyen de la spectrométrie de masse s'intéresse à cette question. Dans la première phase d'étude, on recherche dans le souffle des personnes saines et des patients les composants permettant de différencier les groupes entre eux. Les études de validation viendront ensuite contrôler ce type de substances marqueuses potentielles. Si celles-ci sont identifiées comme marqueurs fiables pour certaines pathologies, l'analyse du souffle pourra enrichir de manière significative le diagnostic clinique grâce à sa sensibilité, à sa rapidité et à sa mesure en temps réel non invasive. La recherche actuelle vise à montrer dans quelle mesure et pour quelles pathologies des biomarqueurs spécifiques sont détectables dans la respiration.

gen finden sich in der Pharmakokinetik, bei der das zeitabhängige Konzentrationsprofil eines Wirkstoffes im Atem verfolgt werden kann. Aktuelle Studien der Atemanalyse zeigten zudem, dass die Uhrzeit, zu der ein Medikament eingenommen wird, eine entscheidende Rolle für die Wirkung spielen kann [5].

### Fazit

SESI-MS ist eine vielversprechende Methode für die Atemanalyse in Echtzeit. In der klinischen Anwendung war die Atemanalyse bisher beschränkt auf Konzentrationsbestimmungen einzelner Substanzen. Um eine Krankheit jedoch besser diagnostizieren zu können, ist die gleichzeitige Bestimmung mehrerer Markersubstanzen erforderlich. Zahlreiche Pilotstudien zu diversen Krankheiten wurden bereits mit SESI-MS durchgeführt. Um die Verlässlichkeit dieser Substanzen nachzuweisen, sind umfangreiche Validierungsstudien im Gang. In den nächsten Jahren wird sich herausstellen, welche Marker verlässlich sind und welches Verfahren (SESI-MS,

SIFT-MS, PTR-MS) sich am besten dazu eignet, um die vermeintliche Träumerie in eine in der medizinischen Praxis brauchbare Technologie zu überführen.

Korrespondenz  
Zenobi@org.chem.ethz.ch

### Referenzen

- Casas-Ferreira AM, del Nogal-Sánchez M, Pérez-Pavón JL, Moreno-Cordero B. Non-separative mass spectrometry methods for non-invasive medical diagnostics based on volatile organic compounds: A review. *Anal Chim Acta*. 2018, doi: 10.1016/j.aca.2018.07.005.
- Martinez-Lozano Sinues P, Zenobi R, Kohler M. Analysis of the exhalome: A diagnostic tool of the future. *Chest* 2013;144(3):746-749.
- Gaisl T et al. Real-time exhaled breath analysis in patients with cystic fibrosis and controls. *J Breath Res*. 2018;12:036013.
- Tejero Rioseras A et al. Real-time monitoring of tricarboxylic acid metabolites in exhaled breath. *Anal Chem*. 2018;90:6453-6460.
- Martinez-Lozano Sinues P, Kohler M, Brown SA, Zenobi R, Dallmann R. Gauging circadian variation in ketamine metabolism by real-time breath analysis. *Chem Commun*. 2017;53:2264-2267.

## Swiss Symposium in

## Point-of-Care Diagnostics

Thursday, October 18, 2018

GKB Auditorium - Chur - Graubünden

Join experts from science, medicine and industry



**PLENARY LECTURE**  
Prof. Dr. Joseph Wang  
University of California, San Diego, USA

Neueste Innovationen, Expertenmeinungen und Fallbeispiele aus Forschung, IVD Industrie und Klinik.

#### Das Programm :

- Vorträge & Poster Session
- Ausstellung von Produkten und Technologien
- Networking



**KEYNOTE SPEECH**  
Dr. Emmanuel Delamarche  
IBM Research Center, Zurich

Les dernières innovations, avis d'experts et études de cas dans le domaine « Point-of-Care Diagnostics ».

#### Au programme :

- Conférences plénières & présentation de posters
- Exposition de produits et technologies
- Networking

[www.pocdx.ch/#register](http://www.pocdx.ch/#register) | [info@pocdx.ch](mailto:info@pocdx.ch) | Deadline registration 12.10.2018

ORGANIZED BY

