



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 39 015 A1** 2005.03.17

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 39 015.4**

(22) Anmeldetag: **18.08.2003**

(43) Offenlegungstag: **17.03.2005**

(51) Int Cl.⁷: **G01N 27/62**
G01N 27/64

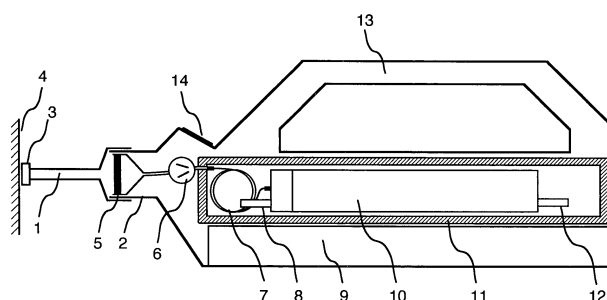
(71) Anmelder:
Nölting, Bengt, Dipl.-Phys. Dr., 13187 Berlin, DE

(72) Erfinder:
gleich Anmelder

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Ionenmobilitätsspektrometrische Detektion und Analyse von Krankheiten**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Einrichtungen und Verfahren zur Feststellung des Gesundheitszustandes einer Person und Analyse von Krankheitsmarkern. Erfindungsgemäß werden gasförmige oder aerosolförmige stoffliche Körperemissionen einer Person mittels Ionenmobilitätsspektrometrie detektiert und analysiert. Die Erfindung kann Anwendung finden z. B. zur Diagnose von Krankheiten, zur Diagnose von bestimmten nicht-pathologischen Limitierungen, Stresssituationen und Alterungsprozessen des Stoffwechsels und zur Suche nach neuen Krankheitsmarkern und biochemischen Wegen, die bei Krankheiten eine Rolle spielen.



Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

Anwendungsgebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft neuartige Einrichtungen und Verfahren zur Analyse des Gesundheitszustandes einer Person, insbesondere zur Detektion einer Krankheit oder nicht-pathologischen Limitierung oder Streßsituation oder alterungsbedingter Änderung des Stoffwechsels und Einrichtungen und Verfahren zur Entdeckung von neuen Krankheitsmarkern. Dabei werden Limitierungen herkömmlicher Diagnostika, wie z.B. Massenspektrometrie, HPLC oder Gaschromatographie überwunden.

Stand der Technik

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

[0002] Es sind Verfahren zur Krankheitsdiagnose bekannt (siehe Tabelle 1), in denen Gase oder Aerosole detektiert werden, die vom Patienten emittiert werden, z.B. kann nach Aceton riechender Atem oder Harn ein Anzeichen für Störungen des Zuckerstoffwechsels sein; riecht der Atem nach Ammoniak können Leberprobleme dahinter stecken; Frühstadien von bakteriellen Lungenentzündungen lassen sich diagnostizieren mittels Detektion der bakteriellen Stoffwechselprodukte in der Atemluft; Propen in der Atemluft kann auf einen Magenkrebs hinweisen. Allein die Atemluft des Gesunden enthält ca. 30 volatile organische Komponenten mit Konzentrationen von über 1 ppb, z.B. (Aceton, Ethanol, Methanol, Propanol, Isopren, Benzol, Azetonitril, Diallylsulfid, Allylsulfid, Allylmethyldisulfid, Diallyldisulfid, Diallyltrisulfid, Dimethylsulfid) (Lindinger et al., 1998). Neben der menschlichen Nase ist die Methode der Wahl oft Gaschromatographie (GC), Massenspektrometrie (MS) oder Proton-Transfer-Reaktions-Massenspektrometrie (PTR-MS) (siehe z.B. Prazeller, 2000; Lirk et al., 2003). Alle drei technische Methoden sind sehr teuer. Außerdem nimmt GC bei Konzentrationen unter 1 ppbv typischerweise mehr als 30 Minuten in Anspruch. Die relativ schnelle MS und PTR-MS lassen ohne aufwendige Zusatzgeräte (z.B. virtuelle Impaktoren) aufgrund des komplizierten Probeneinlasses typischerweise nur die Erfassung eines winzigen Bruchteils der ursprünglichen Körperemissionen des Patienten zu. Es gibt Versuche mit chemischen Sensoren, sogenannten elektronischen Nasen (beruhen z.B. auf der Änderung des Widerstands von mit Antikörpern bestückten Folien oder Änderung der Resonanzfrequenz von mit Antikörpern bestückten Transducern), die jedoch relativ unempfindlich sind (siehe z.B. Gibson et al., 2000; Saini et al. 2001; Mohamed et al., 2002). Für die simultane Früherkennung und Anbehandlung vor dem vollen Ausbruch einer Vielzahl von Krankheiten und für die Entdeckung von neuen Krankheitsmarkern und Stoffwechselwegen ist jedoch eine kostengünstigere Technologie mit erheblich besserer Sensitivität wünschenswert.

Tabelle 1. Beispiele für mögliche chemische Körperemissionen bei Krankheit.

Krankheit	mögliche Körperemissionen
Diabetes	Aceton (Mohamed et al., 2002)
bestimmte Leberprobleme	Ammoniak (Shimamoto et al., 2000)
chronisches Nierenversagen im Endstadium	Ammoniak/Uringeruch (Lirk et al., 2003)
Magenkrebs	Propen
Lungenentzündung	bakterielle Stoffwechselprodukte
Bronchitis	bakterielle Stoffwechselprodukte
verschiedene Infektionen	verschiedene bakterielle Stoffwechselprodukte (Gibson et al., 1997, 2000)
Darmverschluss	Fäkalgeruch
Lungenkrebs	22 verschiedene volatile Substanzen (Phillips et al., 1999; Gibson et al., 2000)
Schizophrenie	trans-3-Methylhexansäure (Saini et al., 2001)
Alkoholismus	Äthanol

[0003] Insbesondere können herkömmliche Methoden und Geräte zur Diagnostik von Krankheiten und Analyse von Krankheitsmarkern, wie z.B. Massenspektrometrie, HPLC und GC nicht oder nur mit sehr hohem Aufwand Geruchssubstanzen auf dem Niveau von einigen 1000 Molekülen detektieren. Außerdem eignen sie sich generell schlecht für die Detektion von flüchtigen Substanzen, die vom Körper von Personen emittiert werden. Bekannt sind ultrasensitive Ionenmobilitätsspektrometer (IMS), welche jedoch für die Diagnostik von Krankheiten bisher keine Bedeutung haben. Bezüglich des Designs von Ionenmobilitätsspektrometern und ihrer extrem hohen Sensitivität siehe Nölting (2003).

Aufgabenstellung

Ziel der Erfindung

[0004] Das Ziel der Erfindung ist die Erweiterung der Möglichkeiten moderner Geräte und Verfahren zur Feststellung des Gesundheitszustandes von Personen und zur Entdeckung von neuen Krankheitsmarkern und krankheitsrelevanten biochemischen Wegen mittels der ultrasensitiven Detektion und Analyse von Substanzen, die vom Organismus der Personen in die Gasphase oder Aerosolphase übertreten.

Literatur

Gibson TD, Prosser OC, Hulbert JN, Marshall RW, Corcoran P, Lowery P, Ruck-Keene EA, Heron S (1997) Detection and simultaneous identification of microorganisms from headspace samples using an electronic nose. *Sensors and Actuators B* 44: 413-422.

Gibson TD, Hulbert JN, Prosser OC, Pavlou AK (2000) Not to be sniffed at. *Microbiology Today* 27: 14-17

Lindinger W, Hansel A, Jordan A (1998) Hochempfindliche Spurenanalyse mittels PTR-MS: Umweltphysik, Medizin und Lebensmittelchemie. *Mitteilungsblatt der Österreichischen Physikalischen Gesellschaft* 2: 7-11.

Lirk P, Bodrogi F, Raifer H, Greiner K, Ulmer H, Rieder J (2003) Elective haemodialysis increases exhaled isoprene. *Nephrol Dial Transplant* 18: 937-41.

Mohamed EI, Linder R, Perriello G, Di Daniele N, Poppl SJ, De Lorenzo A (2002) Predicting Type 2 diabetes using an electronic nose-based artificial neural network analysis. *Diabetes Nutr Metab* 15: 215-221

Nölting B (2003) *Methods in Modern Biophysics*, Springer, Berlin • Heidelberg • New York • Tokyo, 268 Seiten.

Phillips M, Gleeson K, Hughes JMB, Greenberg J, Cataneo RN, Baker L. (1999) Volatile organic compounds in markers of lung cancer: a cross breath as sectional study. *Lancet* 353: 1930-1933.

Prazeller P (2000) Quantifizierung organischer Spurenkompontenten in der menschlichen Atemluft. Dissertation, Universität Innsbruck

Saini S, Barr H, Bessant C (2001) Sniffing out disease using the artificial nose. *Biologist (London)* 48: 229-233.

Shimamoto C, Hirata I, Katsu K (2000) Breath and blood ammonia in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 47:443-45.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0005] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, bestimmte Detektionen von Krankheiten und bestimmten nicht-pathologischen Limitierungen, Stresssituationen und Alterungsprozessen des Stoffwechsels und bestimmte Detektionen von Krankheitsmarkern zu ermöglichen, ohne an die Einschränkungen von herkömmlich verwendeten Mitteln gebunden zu sein. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch die Verwendung von Ionenmobilitätsspektrometrie gelöst, wobei chemische Stoffe detektiert und analysiert werden, die vom Organismus einer Person in die Gasphase oder Aerosolphase abgegeben werden. Diese im Folgenden "stoffliche Körperemissionen" genannten Stoffe sind z.B. Säuren, Aldehyde, Sulfide, Kohlenwasserstoffe, Pheromone, Hormone, Lipide, Peptide, Proteine. Die Stoffe können z.B. aus dem Atem, Schweiß, Urin oder Blut stammen. Anhand des Vorkommens oder Nichtvorkommens der stofflichen Körperemissionen wird z.B. auf den Gesundheitszustand der Person geschlossen. Dieser Schluß wird z.B. aus dem Vorkommen oder Nichtvorkommen krankheitsspezifischer Markerstoffe oder z.B. aus Veränderungen der Konzentration einer Vielzahl von Stoffen getroffen. Der Schluß kann z.B. eine Diagnose oder eine Risikoeinschätzung oder eine Wahrscheinlichkeit einer Diagnose sein. Die Methoden und Einrichtungen können auch Anwendung zur Erforschung neuer Krankheitsmarker und krankheitsrelevanter biochemischer Wege finden.

Ausführungsbeispiel

1. Ausführungsbeispiel

[0006] Der Einlaß eines IMS-Schnüffeldetektors wird wenige Millimeter über der Hautoberfläche eines Pati-

enten gehalten, während die im Schnüffeldetektor integrierte Pumpe ca. 10 ml/min Luft ansaugt und diese zur Probeneinlaßmembran des Schnüffeldetektors führt. Ein Ionenmobilitätsspektrum wird gemessen und im IMS-Schnüffeldetektor analysiert oder zu einem Computer transferiert, welcher das Spektrum auf das Vorhandensein von Aceton, Ammoniak und bakterielle Stoffwechselprodukte als Indikatoren für ein Problem im Zuckerstoffwechsel bzw. in der Leber bzw. Infektionen des Patienten analysiert. Aufgrund der ultrasensitiven Detektion kann die Krankheit anbehandelt werden, bevor sie voll ausbricht.

[0007] Ein Beispiel einer Anordnung der Meßtechnik ist in **Abb. 1** skizziert: Ein Schlauch (1) ist auf den Probeneinlaß (2) eines IMS-Schnüffeldetektors gesteckt. Auf das vom Detektor abgewandten Ende des Schlauches ist ein auswechselbar Grobfilter (3) montiert, welcher grobe Partikel abhält. Das Schlauchende mit Grobfilter (3) wird auf die Haut (4) des Patienten aufgelegt. Der IMS-Schnüffeldetektor enthält einen Prekonzentrator oder Vorfilter (5), eine Probeneinlaßpumpe (6), eine schnelle Gaschromatographie (7), einen Auslaß für das Driftgas (8), eine Batterie (9), ein IMS (10), eine thermische Isolation und Temperaturregelung (11), einen Einlaß für das Driftgas (12), einen Handgriff (13), eine Anzeige (14) oder anstelle dessen eine Schnittstelle zu einem PC. Die Spektrenanalyse erfolgt beispielsweise mittels neuronaler Netzwerkanalyse (**Abb. 2**): Die Spektren (Strom (15) am Kollektor des IMS als Funktion der Driftzeit (16)) werden mittels eines neuronalen Netzes analysiert, welches aus Eingabeschicht (17), verborgener Schicht (18), gewichteten Verbindungen (19, 20), einer Vorliebe (21) und den Ausgabeknoten (22, 23, 24), besteht. Signale an den Ausgabeknoten (22, 23, 24) entsprechen verschiedenen detektierten Krankheiten.

[0008] Die Vorteile der IMS-Detektion von Krankheiten sind beispielsweise:

- Es kann eine Vielzahl von biochemischen Parametern simultan erfaßt und ausgewertet, d.h. Indikatoren für eine Vielzahl von Krankheiten können simultan erfaßt werden.
- Durch die spezielle Form der Probennahme, die hauptsächlich Geruchsmoleküle erfaßt, gibt es keine allzugroße Überlappung mit anderen Methoden (z.B. herkömmliche Blutuntersuchung oder Urinuntersuchung), so daß zu erwarten ist, daß bestimmte Krankheiten besser diagnostiziert werden können, als mit herkömmlichen Methoden.
- IMS-Detektion ist ultrasensitiv. Das theoretische Limit der Methode (ca. 1000 Moleküle) ist viele Größenordnungen besser, als beispielsweise bei herkömmlicher GC, GC/MS oder HPLC. Daher können Stoffe nachgewiesen werden, deren Vorkommen im menschlichen Organismus bisher unbekannt ist. Es ist damit zu rechnen, daß neue krankheitstypische Körperemissionen entdeckt werden. Dadurch besteht ein erhebliches Potential für die Grundlagenforschung zur Entdeckung neuer in Krankheitsmechanismen involvierter Substanzen.
- Die Messung ist i.a. sekundenschnell und das Meßergebnis kann bei einer geeigneten Auswertesoftware innerhalb von Sekunden vorliegen.

2. Ausführungsbeispiel

[0009] Ein IMS-Schnüffeldetektor löst Alarm aus, wenn bei einem Diabetiker Bewußtlosigkeit droht oder bei einem Epileptiker ein Anfall bevorsteht. Dadurch kann der Epileptiker rechtzeitig eine bestimmte Position annehmen, um sich nicht zu verletzen.

Patentansprüche

1. Detektionseinrichtung, **dadurch gekennzeichnet**, daß

- ein Stoff oder Stoffgemisch, der bzw. das vom Organismus einer Person in die Gasphase oder Aerosolphase abgegeben wird, mittels eines Ionenmobilitätsspektrometers detektiert wird,
- aus dem Resultat der Detektion auf den Gesundheitszustand der Person geschlossen wird.

2. Detektionsverfahren, dadurch gekennzeichnet, daß

- ein Stoff oder Stoffgemisch, der bzw. das vom Organismus einer Person in die Gasphase oder Aerosolphase abgegeben wird, mittels Ionenmobilitätsspektrometrie detektiert wird,
- aus dem Resultat der Detektion auf einen bisher unbekannten Krankheitsmarker oder krankheitsrelevanten biochemischen Prozeß geschlossen wird.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Abb. 1

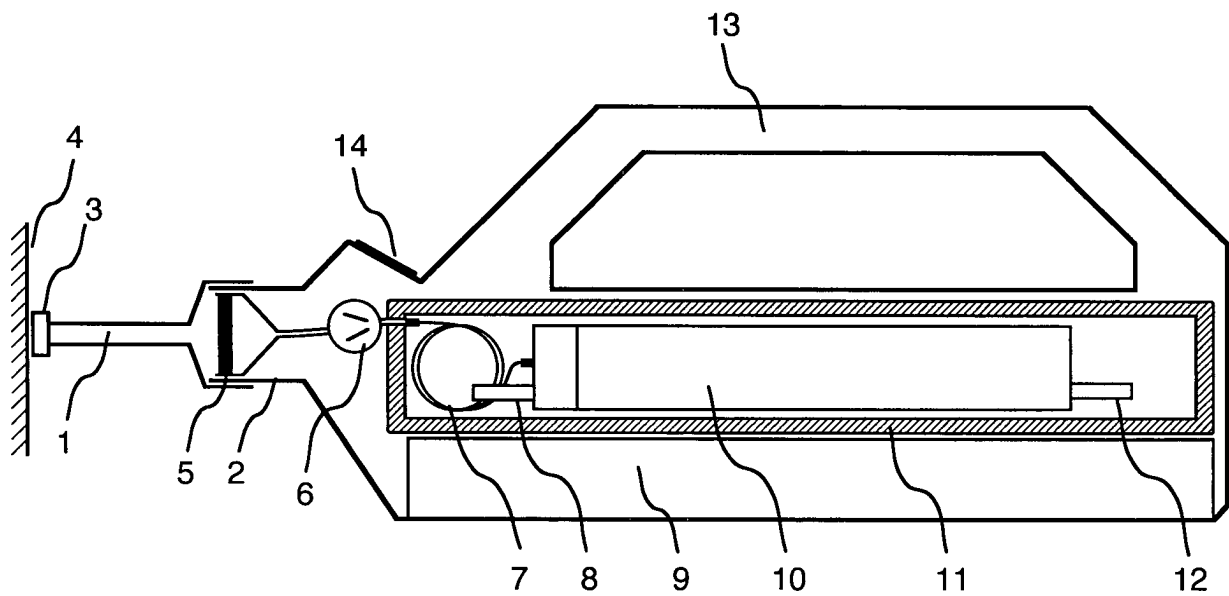


Abb. 2

