

Nicht-invasive Zuckermessung kommt

BIOANALYTIK Ein schneller und zuverlässiger Blutzuckertest ohne den berühmten Stich in den Finger – Millionen Diabetikern würde so der Umgang mit ihrer Krankheit erträglicher gemacht. Positive Signale in Sachen nicht-invasiver Blutzuckermessung kommen derzeit unter anderem aus Zürich.

Die Zahl ist erschreckend: 200 Millionen Menschen leiden an Diabetes. Und weil jedem – dank gewaltiger Fortschritte in der Medizin – geholfen werden kann, hat sich ein Milliardenmarkt entwickelt, der immer wieder Wissenschaftler, aber auch Glücksritter auf den Plan ruft. Allein die Blutzuckerbestimmungen, die die Patienten bis zu fünfmal täglich in Eigenregie durchführen, haben ein Marktvolumen von etwa 8 Milliarden Dollar. Zahlreiche Start-up-Unternehmen sind angetreten, manch ein Spin-off forscht mit Geldern williger Risikokapitalgeber – und eine riesige Internet-Community beäugt misstrauisch die Fortschritte und wird zunehmend ungeduldig, denn lange hat sich jetzt schon nichts mehr richtig bewegt. Ausser vollmundigen Ankündigungen.

Hochkomplexe Aufgabe

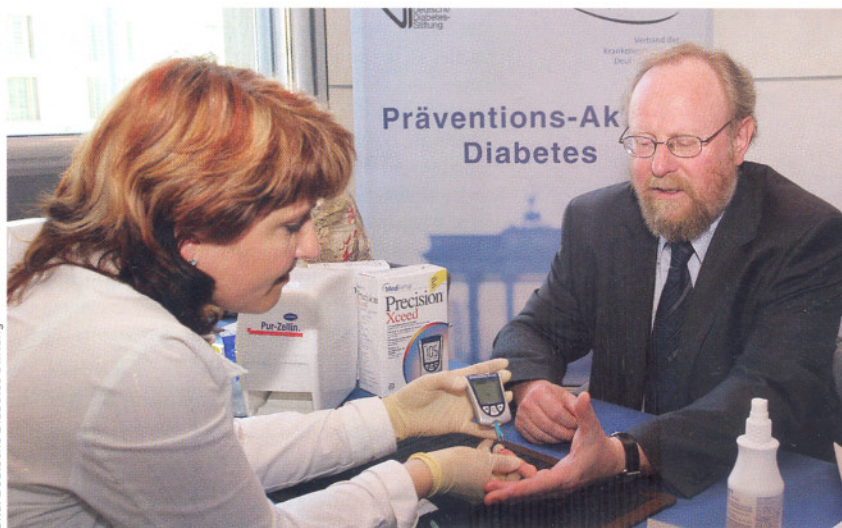
Die Angelegenheit scheint komplizierter als gedacht, und fast könnte man glauben, dass den Forschern langsam die Algorithmen ausgehen, mit denen die vertrackte Gemengelage «Glucosespiegel im Blut» beherrschbar gemacht werden könnte. Denn, ein Messsignal zu gewinnen, ist eine Sache, diesem aber so etwas wie Vernunft beizubringen, eine ganz andere. Auch das neue Verfahren der ETH Zürich ist da zunächst keine Ausnahme, und trotzdem sind die Forscher um Prof. Dr. Sotiris Pratinis ein gutes Stück vorangekommen, weil ein bislang unerreichtes Signal/Noise Verhältnis die Nachweisgrenze zumindest der Messwerte auf ein physiologisch sinnvolles Niveau heruntergedrückt hat.

Zwei Diabetes-Varianten

Diabetes tritt in zwei Varianten auf: zum einen Diabetes I oder juveniler Diabetes, zum anderen Diabetes II, auch Altersdiabetes genannt. Gewählt wurden die Namen zu einer Zeit, als Altersdiabetes quasi nur Alte traf und Diabetes I nur Kinder und Jugend-

liche. Mit der um sich greifenden Fettleibigkeit bildet sich aber immer häufiger «Altersdiabetes» auch bei Kindern aus – und die Zahlen explodieren förmlich. Wesentlicher Unterschied der beiden Krankheitsbilder ist die Menge des Insulins im Körper. Bei Diabetes I, das zu den Autoimmunerkrankungen zählt, zerstören körpereigene Vorgänge die Insulin produzierenden Zellen in der Bauchspeicheldrüse,

ATP herstellt. Um nicht zu verhungern, schaltet der Körper auf Fettverbrennung um, die sogenannte β -Oxidation. Dabei entstehen neben ATP auch drei unterschiedliche Ketonkörper, darunter Aceton. Aceton aber ist gasförmig und wird mit der Atemluft ausgeschieden. Ein süßlicher Geruch entsteht, den schon Hippokrates bei seinen Patienten gerochen hatte.



Nicht nur in Deutschland nimmt Diabetes in alarmierender Weise zu. 2005 stellte sich der damalige Bundestagspräsident Wolfgang Thierse zu «Testzwecken» in Berlin zur Verfügung.

bis schliesslich kein Insulin mehr produziert werden kann. Dagegen bleibt beim Altersdiabetes die eigene Insulinproduktion relativ konstant, nur die Fähigkeit, damit den Glucosespiegel im Blut zu regulieren, verringert sich. In beiden Fällen muss Insulin zugeführt (gespritzt) werden, je nach vorher gemessenem Blutzucker-Spiegel.

Bleibt aber der Zucker wegen des Insulinmangels im Blut, fehlt er in den Mitochondrien, wo der Zitronensäurezyklus daraus «chemische Energie» in Form von

Aceton-Messung im Atem

Und genau dort setzen die Züricher Forscher vom Institut für Verfahrenstechnik ihr Messgerät an: Der Atem des Patienten trifft auf einen Sensor, dessen Oberfläche aus Wolframoxid besteht. Reagiert Aceton aber mit dieser Oberfläche, verändert sich dessen Leitfähigkeit, was über Goldelektroden abgeleitet ein Messsignal erzeugt, das die Konzentration des Acetons in der Atemluft anzeigt.

Schnell stellte sich heraus, dass entscheidend für die Sensibilität des Sensors auf

Aceton die Struktur des Wolframoxids ist. Nanopartikel mussten dazu in einer 2200 Grad heißen Flamme so verdampft werden, dass sie sich auf einem Träger in unmittelbarer Nähe in einem porösen glasartigen Film abscheiden konnten, wiederholte Kühlung mit Wasser sorgte zusätzlich für einen schichtweisen Auftrag. Wirklich erfolgreich wurden die Messungen aber erst, als die Oberfläche mit Siliziumatomen dotiert war (mit etwa 10%). Nur so entstand genau die Porung, in die Aceton selektiv eindringen kann. Dann ging es daran, die optimale Betriebstemperatur für die Messung zu finden: jenseits von 400 Grad Celsius, als die 90% Feuchte der Atemluft die Messsignale nicht mehr stören konnte – Wasser hat breite Banden im IR-Bereich – erreichte das Messsystem seine optimale Nachweisgrenze von 20 ppb (part per billion). Dies liegt deutlich unter den 900 ppb Aceton, die bei Gesunden üblich ist und den bis zu 1800 ppb, die Patienten mit Diabetes I ausatmen. Darum wäre dieses Messsystem aus dem Stand in der Lage im Rahmen einer Verdachtsuntersuchung einen Gesunden von einem Diabetiker zu unterscheiden.

Aber um entscheiden zu können, ob ein Patient Insulin braucht und wenn ja wie viel, sind noch weite Wege zu gehen und eine Menge Fragen zu beantworten: Wie hängt der Acetongehalt mit dem Blutzuckerspiegel zusammen und in welchem Masse weicht seine Veränderung von der Veränderung des Zuckerwertes ab, wenn sportliche Betätigung, Nahrungsaufnahme, Stress, Temperatur und weitere Parameter mehr auf den Patienten einwirken?

Aber auch wenn all diese Probleme gelöst sein werden, wird dieses System wohl «nur» Diabetes I Patienten zugute kommen, und das sind nur etwa 10 Prozent der Zuckerkranken. Denn nur diesen fehlt körpereigenes Insulin völlig, und nur sie stellen deshalb konsequent auf Fettverbrennung um, was nur bei ihnen zu so deutlichen Aceton-Konzentrationen führt.

Seit 20 Jahren arbeitet man weltweit an Alternativen zur Blutzuckerbestimmung, und wenn es wie geplant weiterläuft, wird eine ganze Reihe von Firmen die Ziellinie wohl um das Jahr 2013 erreichen.

Messung am Augapfel

Eyesense, etwa, ein Unternehmen in Gossenheim bei Frankfurt ist mit einem System angetreten, das vielleicht das aussergewöhnlichste ist. Gemessen wird der Glucosespiegel dabei in der Gewebeflüssigkeit des Auges. Zu diesem Zweck wurden den Probanden in einen Augwinkel in die Bindehaut des Augapfels, das ist das Weiße des Auges, ein winziger Sensor eingepflanzt. Eine Chemikalie an Bord

wechselwirkt mit dem Zucker, und ein Handy-großes Messgerät misst durch die Pupille die Fluoreszenz, die dabei entsteht. Das Spin-off von Novalis, das mit dem Kontaktlinsen-Hersteller Ciba Vision zusammen arbeitet, verspricht eine einjährige Funktionsdauer, bevor mit einem winzigen Schnitt die Sensoren gegen neue ausgetauscht werden müssen.

Mikrofon auf der Haut

Eine weitere Forschungsgruppe der ETH Zürich verlässt auch ein wenig den Mainstream der Messsysteme und nutzt stattdessen die photoakustische Spektroskopie. Ein Quantenkaskadenlaser schießt Lichtblitze aus dem Bereich des MIR (mittleres Infrarot) direkt auf die Haut, wo es eine kleine Wegstrecke in sie eindringt und mit Glukose wechselwirkt. Weil aber MIR-Wellen Rotationen, Schwingungen und Oberschwingungen von Molekülen anregen, Molekülbewegung aber Wärme bedeutet, explodieren in der Gewebeflüssigkeit im Takt der Pulsrate des Lasers kleine Flüssigkeitsvolumen. Es entstehen so Schallwellen, die auf der Haut mit einem Mikrofon aufgefangen werden können. Je nach Blutzuckerkonzentration ist dabei das Messsignal unterschiedlich stark.

Trommelfell als schwarzer Strahler

Infratec, ein Unternehmen in Connecticut und Forscher der Universität dort wollen den Blutzucker im Ohr messen. Das soll ähnlich funktionieren wie die Messung der Körpertemperatur. Während aber für Temperaturmessungen die Energie des gesamten IR-Spektrums genutzt wird, greift man bei der Glucosemessung auf die wenigen charakteristischen Glucose-Banden im Spektrum zu. Dabei stellt sich das Trommelfell als perfekter schwarzer Strahler heraus, der irgendwann einmal mehr offenbaren könnte als die Zuckerkonzentration im Blut. Benötigt wird nur ein Hohlzylinder mit Innenflächen aus Gold, der die gesamte Strahlung «einsammelt» und auf ein Drehfilter leitet, das selektiv die Fingerprint-Regionen durchlässt, die dann in der dahinter liegenden Messzelle aufgefangen werden.

Für andere Unternehmen sind die besseren «schwarzen Strahler» die gut zugänglichen Äderchen in der Netzhaut des Auges. Wieder andere Forscher versuchen ihr Glück mit der direkten Einwirkung von IR-Strahlung auf die Haut und der anschließenden Auswertung des reflektierten Lichtes. Für weitere Konkurrenten soll die Raman-Spektroskopie der Schlüssel zu den Tresoren der Gesundheitssysteme werden.

Überhaupt scheint die IR-Spektroskopie das Mittel der Wahl, der Königsweg zu sein. Es ist das Standardverfahren für Molekül-

Detektion. Hier liegen auch die charakteristischen Schwingungs-Banden (9,8, 10,9 und 11,9 Mikrometern) des Zuckermoleküls, und es kann auf einen riesigen Pool von Referenzspektren zurückgegriffen werden.

Multisensoren-Ansatz

Und trotzdem. Die Nase ganz vorn scheint zurzeit die Solianis Monitoring AG in Zürich zu haben. Sie hat im Frühjahr 2005 die Firma Pendragon beerbt und deren System fast schon zur Marktreife weiterentwickelt. Ihr Multisensoren-Ansatz nutzt dabei gerade nicht die IR-Spektroskopie. Auch wenn nicht genau bekannt ist, was alles sie messen, liegt wohl der Hauptaugenmerk auf der sogenannten Impedanz-Spektroskopie. Dabei werden Radiofrequenzen zwischen 100 KHz und 8 GHz auf stromdurchflossene Festkörper gelenkt – hier Körpergewebe und die Haut – und ein Spektrum über die sich ändernde Leitfähigkeit des Gewebes vermessen. Anschließend interpretieren Algorithmen die Messwerte.

Solianis will mit seinem Gerät 2011 auf den Markt. Man darf gespannt sein, wie es aussehen wird. Denn ein weiteres Nadelöhr

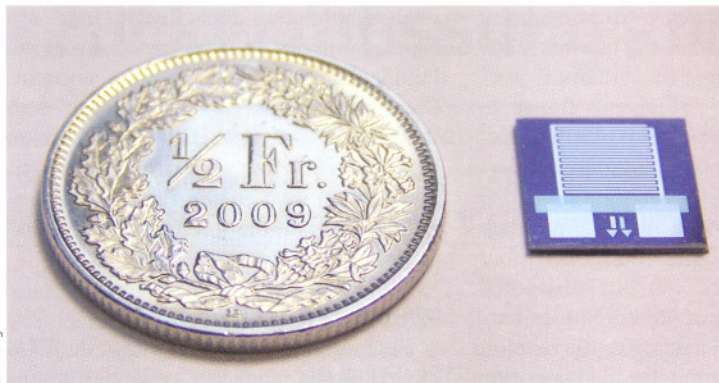


Bild: zug

Der Aceton-Sensor der ETH Zürich ist leistungsfähig und klein, was ihn für ein handliches Glucose-Messgerät besonders tauglich macht.

neben der komplizierten Interpretation der Messwerte ist die Grösse des Gerätes. Geräte von der Grösse eines Plattenspielers aber können Kranken nur zuhause nützen. Hier liegt aber gerade der Vorteil bei den spektroskopischen Verfahren: Sie können auf immer mehr leistungsstarke Diodenlaser zugreifen, die sich nahtlos in Mikroelektronik einfügen lassen.

Diagnostik wie auf der Enterprise

Nach einer langen Durststrecke, wo ausser grossen Versprechen nicht viel passiert war, darf man jetzt endlich zuversichtlich sein. Handliche Geräte zur schnellen

Zuckerbestimmung ohne Blut und ohne Tränen werden bald Wirklichkeit sein und zerstoche Fingerkuppen der Vergangenheit angehören. Und das wird erst der Anfang sein. Viele Parameter, einige hunderte, die Auskunft über den Zustand des Körpers geben können, werden künftig im Atem und über die Haut gemessen werden. Captain Kirks Enterprise-Bordarzt Dr. McCoy wird zwar für immer Science Fiction bleiben, nicht aber dieses freundlich fiepende Gerät, mit dem er seinen Patienten über den Brustkorb strich, um zu wissen, was ihnen fehlte.

Joachim Stubenrauch