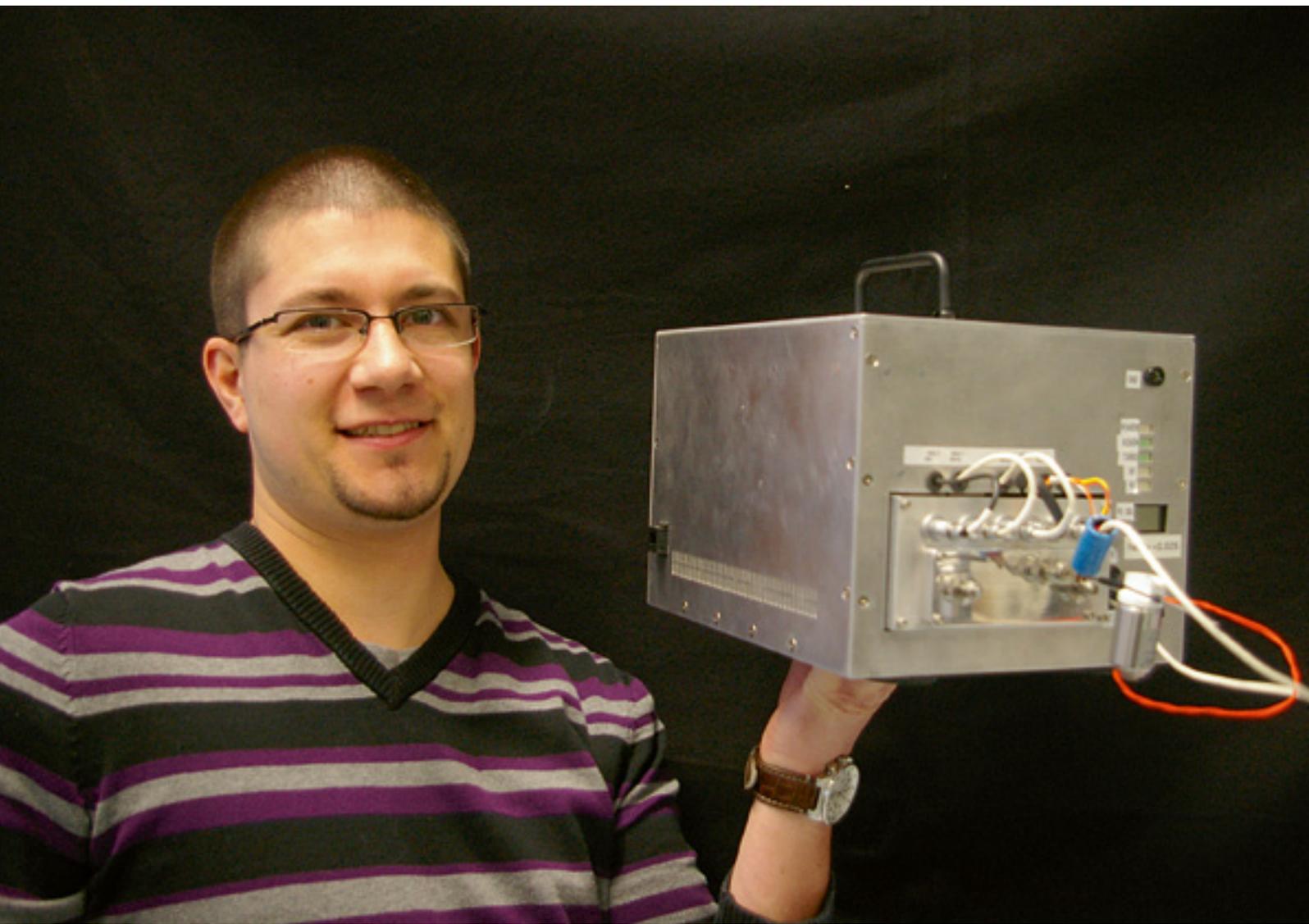


Geschärfte Sinne für Gesundheit, Umwelt, Klima und Sicherheit

Der LOEWE-Schwerpunkt AmbiProbe entwickelt innovative
analytische Technologien

Von Bernhard Spengler



Wie wäre es, wenn wir Gefahr riechen, Erkrankungen sehen oder die Quellen von Umweltgiften orten könnten? Der vom Land Hessen mit 4,5 Millionen Euro im Rahmen des Exzellenzprogrammes LOEWE unter der Leitung von Prof. Dr. Bernhard Spengler geförderte Forschungsschwerpunkt AmbiProbe hat zum Ziel, leistungsfähigere, kleinere und schnellere Untersuchungsmethoden zu entwickeln, um damit unmittelbar an Ort und Stelle problematische Stoffe entdecken und verfolgen zu können. Als tragbare Mini-Labore werden diese Systeme die Aufgaben der Nasen von Sprengstoffspürhunden übernehmen, Chirurgen helfen, krankes von gesundem Gewebe zu unterscheiden oder Mähdreschern die automatische Erkennung von pilzbefallenem Korn ermöglichen. Hierzu wird die Massenspektrometrie eingesetzt, eine analytische Methode, die in Gießen in den vergangenen Jahren entscheidend weiterentwickelt worden ist.

■ Der Doktorand Karl-Christian Schäfer mit einem miniaturisierten Massenspektrometer für die Vor-Ort-Analyse.

Scheinbar unaufhaltsam mit der Zunahme der Weltbevölkerung, der allgemeinen Mobilität und der Globalisierung werden Gesundheit, Umwelt, Klima und Sicherheit immer mehr zu fundamentalen Problembereichen des Lebens. Egal, ob multiresistente Keime oder Paketbomben: In einer Welt der immer kürzeren Wege und der potenter werdenden Angriffsmöglichkeiten braucht es immer schnellere und leistungsfähigere Abwehrmechanismen. Dass wir uns mit dieser Situation arrangieren müssen, lernen wir von der Natur. Sie hat in der Evolution ein nahezu unüberschaubares Arsenal von Angriffs- und Abwehrsystemen ihrer Spezies entwickelt, das letzten Endes doch zu einem stabilen und lebenserhaltenden Gleichgewicht führt.

Da wir als Menschen in einer chemischen Umgebung leben, hängen das Überleben und das „besser Leben“ davon ab, dass wir die Anwesenheit, die Wirkungen und die Funktionsweise von chemischen Stoffen, die aus unserer Umgebung auf uns einwirken oder die umgekehrt unsere Umwelt direkt beeinflussen, so genau und so schnell wie möglich beurteilen können. Das kann nur vor Ort am Objekt geschehen und nicht auf herkömmliche Weise über eine lokale Proben-gewinnung und eine anschließende

chemische Analyse im heimischen Labor. Die Massenspektrometrie, also die Wiedererkennung von Atomen und Molekülen in einer Probe durch Bestimmung ihrer chemischen Gewichte, ist eine der wenigen analytischen Methoden, die sich mit hoher Aussagekraft unter Umgebungsbedingungen, miniaturisiert und als tragbares System einsetzen lässt. Im Folgenden werden verschiedene Arbeitsbereiche des LOEWE-Schwerpunktes dargestellt, die gemeinsam die Entwicklung solcher universellen Nachweissysteme zum Ziel haben.

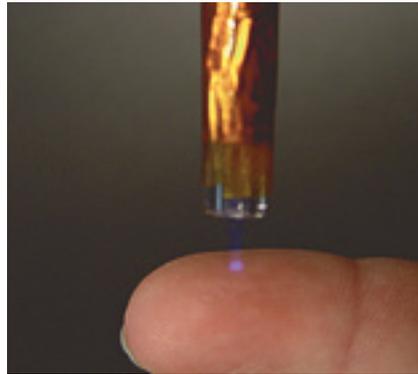
Moleküle direkt von der Haut

Um Moleküle mit einem Massenspektrometer sichtbar machen, zählen oder ihren Aufbau erkennen zu können, muss man sie zunächst aus ihrer Umgebung, z.B. der Oberfläche einer Apfelsine, herauslösen und ihnen eine elektrische Ladung geben, also sie ionisieren. Wie man dies macht, das entscheidet dann darüber, ob sich auch komplizierte und empfindliche Moleküle des Lebens, wie zum Beispiel das Insulinmolekül, im Massenspektrometer messen lassen. Hierzu wurden in der Vergangenheit leistungsfähige Ionisierungsmethoden entwickelt, die heute die Grundlage für einen entscheidenden Teil der modernen biochemischen

und molekularbiologischen Forschung darstellen. Solche Ionisierungsmethoden werden unter genau kontrollierten Bedingungen im Untersuchungslabor eingesetzt.

Für die direkte Untersuchung unter Umgebungsbedingungen dagegen benötigt man Ionisierungsmethoden, die darüber hinaus bei normalem Luftdruck und direkt am lebenden Objekt eingesetzt werden können und mit denen sich die freigesetzten Moleküle über eine gewisse Entfernung bis zu einem tragbaren Massenspektrometer transportieren lassen. Im Forschungsschwerpunkt AmbiProbe wird eine Vielzahl solcher ambienten Ionisierungsmethoden entwickelt, getestet und optimiert. Dabei kommt es unter anderem darauf an, ob eine räumlich begrenzte Information von der Probe benötigt wird, so dass sich Verteilungsbilder des gesuchten Stoffes durch Abrastern erzeugen lassen. Solche bildgebenden Verfahren, die eine möglichst fein gebündelte (fokussierte) Ionenerzeugung benutzen, stellen einen weiteren Schwerpunkt der Forschungsarbeiten des Verbundes dar.

■ Abb. 2: Antenne eines Schwarzhörnigen Totengräbers (*Nicrophorus vespilloides*), mit der der Käfer den Lockstoff (das Pheromon) Ethyl-4-methylheptanoat "riechen" kann. Das Pheromon wird vom Männchen abgegeben, sobald es eine Kleintierleiche im Wald gefunden hat, um so ein Weibchen für die Eiablage anzulocken. Die Leiche wird dann von den beiden Käfern gemeinsam rasiert, vergraben und zur Konservierung einbalsamiert, um dann später den frisch geschlüpften Larven als Nahrung zu dienen. Der Totengräber kann neben diesem Pheromon auch die flüchtigen Verwe-sungsprodukte der Kleintierleichen über Kilometer Entfernung mit seinen Antennen wahrnehmen.



Die Freisetzung von geladenen Molekülen (Ionen) kann durch ganz unterschiedliche Prozesse ausgelöst werden. So kann beispielsweise ein elektrisch geladener Strahl von kleinsten versprühten Flüssigkeitströpfchen auf eine Oberfläche gerichtet werden. Eine andere Möglichkeit besteht darin, Heliumgas in einem so genannten Niedertemperatur-Plasma zu ionisieren und auf das zu untersuchende Objekt zu leiten. Solche Methoden können kleinste Mengen von z.B. Giftstoffen durch Verdampfung und elektrische Aufladung erkennbar machen, ohne dabei das untersuchte Objekt zu schädigen, wie in Abb. 1 zu erkennen ist.



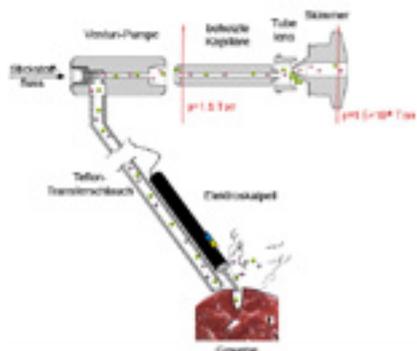
■ Abb. 1: Sonde einer Helium-Niedertemperaturplasma-Ionenquelle für den Nachweis von Substanzen auf beliebigen Oberflächen. Gut erkennbar ist der blau leuchtende Strahl des Plasmas, das mit seiner Energie die nachzuweisenden Moleküle von der Haut ablöst und ihnen eine elektrische Ladung gibt, dabei aber für die Person völlig schmerzfrei und unschädlich ist.

Im Anschluss an die Freisetzung der Ionen werden diese dann durch ein geeignetes flexibles Schlauchsystem zum Massenspektrometer geleitet, das sich in ein bis zwei Meter Entfernung befinden kann. Der effiziente Transport von Ionen durch solche Schlauchsysteme ist ein wichtiger Forschungsgegenstand des Projektes.

Die Antennen der Insekten

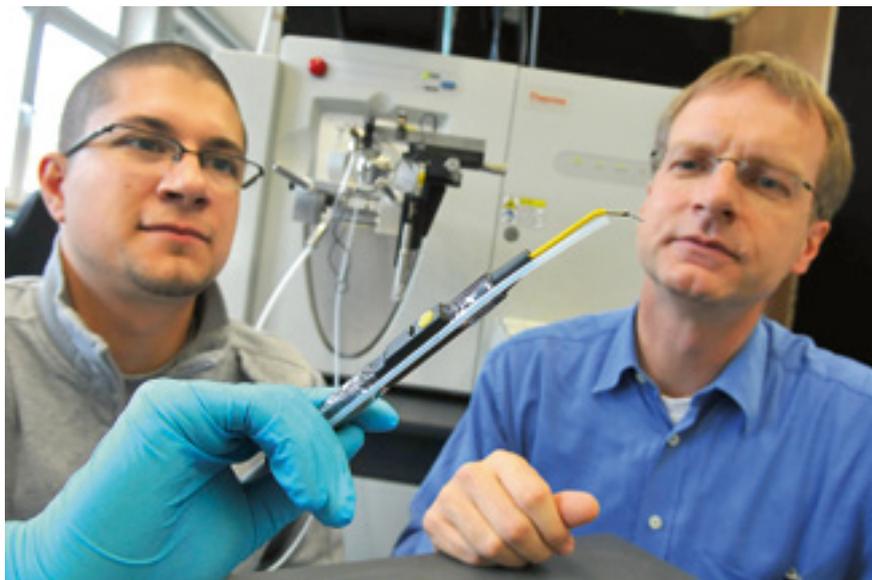
Insekten stellen die erfolgreichste Klasse von Lebewesen auf diesem Planeten dar, betrachtet man ihre Zahl von vielen Millionen Arten, von denen der weitaus größte Teil bislang unentdeckt und uncharakterisiert in Regenwäldern beheimatet ist. Im Vergleich zu anderen Lebewesen sind sie extrem stark an ihre jeweilige Umgebung angepasst und weisen so oftmals unvergleichliche Eigenschaften im Hinblick auf bestimmte Fähigkeiten auf. Eine besonders wichtige Sinnesfunktion von Lebewesen bezieht sich auf die Erkennung von gasförmigen, durch die Luft transportierten Substanzen. Wir bezeichnen diese Fähigkeit als den Riechsinn. Insekten verwenden dazu nicht wie wir eine Nase, sondern hochspezialisierte Detektoren, die wir als die Insekten-Antennen kennen. Mit diesen Organen können sie einen ganz bestimmten Stoff über Kilometer Entfernung noch eindeutig erkennen und entsprechend ihrer Anpassung reagieren. Der Kiefernprachtkäfer beispielsweise erkennt Brandgeruch, da

■ Abb. 3: Schematischer Aufbau (unten) und Prototyp (rechts) eines „intelligenten Skalpells“. Zusätzlich zu dem herkömmlichen Elektroskalpell saugt ein Kunststoffschlauch den erzeugten Nebel des verdampften Gewebes an. Der Stickstoffstrom in der Venturi-Pumpe sorgt für den dafür notwendigen Unterdruck. Durch eine beheizte Kapillare gelangen die elektrisch geladenen Moleküle in das Einlasssystem („Skimmer“) des Massenspektrometers.



er seine Eier ausschließlich in verkohltes Holz legt. Der Totengräber erkennt Aasgeruch, um seine Nachkommen nach der Eiablage mit Nahrung zu versorgen. Und jeder weiß, wie empfindlich und schnell Wespen im Freien das Auftischen einer süßen Mahlzeit im Sommer bemerken.

Wie kann man sich diese Eigenschaften von Insekten zu Nutze machen? Im Schwerpunkt AmbiProbe werden Insektenantennen als Detektoren mit hochempfindlichen Massenspektrometern verknüpft, um so zu verstehen, welche Stoffe die Antennen verschiedener Insekten jeweils tatsächlich erkennen und um dann für diese Stoffe einen Frühwarn-detektor zu haben, der sehr viel empfindlicher ist, als es je ein technisches Gerät sein könnte. Die Vision: Das „Totengräber-Massenspektrometer“ findet verschüttete Leichen, das „Prachtkäfer-Massenspektrometer“ erkennt



Waldbrände, noch bevor ein Satellit den Rauch sichtbar machen konnte.

Das Skalpell des Chirurgen

Wenn bei einem chirurgischen Eingriff menschliches Gewebe geschnitten wird, so geschieht dies heute meist nicht mehr mit einem metallischen Messer sondern mit einem so genannten Elektroskalpell. Dabei wird ein Wechselstrom mithilfe einer Elektrode durch das zu schneidende Gewebe geleitet. Aufgrund der starken Wärmeentwicklung wird das Gewebe durchtrennt und gleichzeitig die Blutung gestillt. Bei diesem Vorgang entsteht ein Nebel aus verdampften Molekülen, die sich mit einem neuartigen Verfahren massenspektrometrisch analysieren lassen. In Gießen wird diese Methode zu einem vor-Ort-Diagnoseverfahren entwickelt, um dem Chirurgen während der Operation Informationen über das behandelte Gewebe zu liefern. Die Grenzen eines Tumors können so unmittelbar in Sekundenbruchteilen während des Schneidevorganges erkannt werden, während bisher erst eine anschließende histologische Untersuchung Sicherheit über die Vollständigkeit einer Krebsoperation liefern konnte.

Solche intelligenten Skalpelle können in Zukunft die Qualität chirurgischer Eingriffe erheblich verbessern.

Was essen wir da?

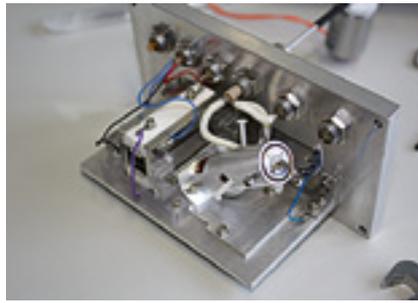
Die Nahrungsaufnahme ist einer der Hauptwege für eine Belastung mit Giftstoffen aus der Umgebung. Nicht nur vom Menschen verursachte Schadstoffbelastungen von Lebensmitteln stellen ein zunehmendes Problem dar, sondern gleichermaßen auch natürliche Belastungen, beispielsweise durch Schimmelpilze oder andere Mikroorganismen. Letztere werden oftmals durch Monokultur und hoch spezialisierte Anbauverfahren begünstigt und erfordern eine leistungsfähige lebensmittelchemische Kontrolle. Direkte analytische Verfahren, wie sie im Schwerpunkt AmbiProbe entwickelt werden, könnten hier in Zukunft einen wichtigen Beitrag zur Problemlösung leisten.

So verursachen beispielsweise Mykotoxine erhebliche Ernteauffälle in der Landwirtschaft, auch dann, wenn lediglich kleine Bereiche eines Kornfeldes befallen sind. Intelligente Erntemaschinen, die gleich auf dem Feld und innerhalb von wenigen Sekunden während der Ernte auf einen Befall mit

Giftstoffen prüfen, würden ein großes Problem der Landwirtschaft nicht nur in den hoch entwickelten Ländern, sondern insbesondere auch in den Entwicklungsländern beseitigen. Hierzu müssen hochempfindliche und spezifische Analysemethoden entwickelt werden, die klein und leistungsfähig genug sind, um im rauen Alltag auf dem Feld zuverlässig eingesetzt werden zu können.

Kleine starke Massenspektrometer

„Die Größe eines Massenspektrometers bestimmt seine Leistung“. So musste man bislang vermuten, wenn man den Gerätepark moderner chemischer Analytik betrachtete. Dass dies so nicht mehr zutrifft, sondern



leistungsfähige Massenspektrometer auch sehr klein sein können, verdanken wir vielen Entwicklungen im Bereich der Elektronik, der Feinmechanik und der Datenauswertung, aber vor allem dem Erfindungsreichtum der Forscher.

Ein Massenspektrometer hat die Aufgabe, die in einer Probe vorhandenen Stoffe nach ihrer Größe (genauer ihrer Masse) zu sortieren und nachzuwei-

■ Abb. 4: Aufbau eines miniaturisierten Einlasssystems eines Massenspektrometers für die Vor-Ort-Analyse.

sen. Ein einfaches Prinzip nach dem das geschehen kann, ist das der so genannten Flugzeit-Analyse. Gibt man schweren und leichten Bällen einen immer gleichen Tritt, so werden die leichten Bälle schneller fliegen als die schweren. Im Tor werden die leichten zuerst eintreffen und erst später die schweren, sofern zu Beginn alle gleichzeitig losgeflogen sind. Eine Torkamera würde dann gewissermaßen ein Massenspektrum der Bälle aufnehmen.

Um auf diese Weise auch noch Bälle unterscheiden zu können, die sich nur wenig im Gewicht unterscheiden, müsste die Flugstrecke sehr lang sein, damit im Tor zwei ähnliche Bälle tatsächlich erkennbar nacheinander eintreffen. Dasselbe gilt auch für die Flugzeitmassenspektrometrie: Eine lange Flugstrecke führt zu einer hohen Massenauflösung. Leider führt sie aber normalerweise auch zu größeren Geräten, es sei denn man „faltet“ die Flugstrecke der Ionen viele Male in einem kleinen Gerät, bevor diese auf einen Detektor geleitet werden. Solche „Multireflexions-Flugzeitmassenspektrometer“ werden im LOEWE-Schwerpunkt entwickelt und feldtauglich gemacht, also für den mobilen Einsatz vor Ort weiterentwickelt.

Die Auflösung und Genauigkeit eines Massenspektrometers ist ein wichtiges Qualitätsmerkmal, um den Aufbau unbekannter Stoffe erkennen zu können und um in einer Vielzahl von ähnlichen Bestandteilen einen ganz bestimmten Stoff noch erkennen zu können. Mobile Massenspektrometer mit hoher

DER AUTOR

Bernhard Spengler, Jahrgang 1960, studierte in Bonn Chemie und wurde an der Universität Münster in Physikalischer Chemie bei Prof. Dr. Franz Hillenkamp promoviert. Als Postdoktorand war er in Baltimore, USA, an der Johns Hopkins University am Department of Pharmacology tätig. Er habilitierte sich an der Universität Düsseldorf im Fach Biophysik und war von 1998 bis 2000 Professor für Physikalische Chemie an der Universität Würzburg. Seit 2000 ist er Professor für Analytische Chemie an der Justus-Liebig-Universität Gießen. Seit Januar 2010 koordiniert er den LOEWE-Schwerpunkt



„AmbiProbe – Massenspektrometrische

in situ-Analytik für die Problembereiche Gesundheit, Umwelt, Klima und Sicherheit“. Seine Forschungsschwerpunkte sind die instrumentelle Methodenentwicklung in der Massenspektrometrie sowie die Bioanalytik und Elementanalytik in den Lebens-, Umwelt- und Materialwissenschaften. Zahlreiche Publikationen markieren zum Teil international wegweisende Entwicklungen in der Massenspektrometrie. Bernhard Spengler ist zweiter Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Massenspektrometrie und der Liebig-Gesellschaft Gießen. Als Mitglied des Apparatenausschusses der DFG ist er seit 2004 zuständig für die deutschlandweite Ausstattung der Hochschulen mit Massenspektrometern und anderen analytischen Großgeräten.

■ Abb. 6: Transportables Massenspektrometer für die Feinstaubanalyse und die Klimaforschung (hier abgebildet: Dr. Klaus-Peter Hinz).

Auflösung und Genauigkeit werden im LOEWE-Schwerpunkt entwickelt, um direkt vom lebenden Objekt Ablagerungen, Verunreinigungen oder Wirkstoffe sofort nachweisen, erkennen und ihre Eigenschaften verstehen zu können. Ob dies in einem Mährescher geschieht, in einem hochfliegenden Forschungsflugzeug zur klimatologischen Untersuchung der oberen Atmosphäre oder im Weltall auf einer Sonde, weit entfernt von der Erde, ist für die Entwicklungsarbeiten zunächst



von untergeordneter Bedeutung. Die zu Grunde liegende Technik ist in allen Fällen sehr ähnlich.

Die Summe der Teile

Diese Beispiele sollen zeigen, wie in unterschiedlichen Anwendungsberei-

chen ähnliche neuartige Technologien ineinandergreifen und zu grundlegend neuen Forschungsansätzen und Problemlösungen führen. Der LOEWE-Schwerpunkt AmbiProbe schlägt hier die Brücke zwischen den vielen leistungsstarken lebenswissenschaftlichen Forschungsbereichen der Justus-Liebig-Universität und der international herausragenden Grundlagenforschung in den zu Grunde liegenden naturwissenschaftlichen Fachgebieten.

KONTAKT

Prof. Dr. Bernhard Spengler

Sprecher des LOEWE-Schwerpunktes AmbiProbe
Justus-Liebig-Universität Gießen
Institut für Anorganische und Analytische Chemie
Schubertstr. 60, Haus 16, 35392 Gießen
Telefon: 0641 99-34800
bernhard.spengler@anorg.chemie.uni-giessen.de

Der LOEWE-Schwerpunkt AmbiProbe

Der LOEWE-Schwerpunkt AmbiProbe wird an der Justus-Liebig-Universität Gießen vom Institut für Anorganische und Analytische Chemie, vom Institut für Phytopathologie und Angewandte Zoologie und vom II. Physikalischen Institut betrieben. Außerdem sind beteiligt das Institut für Pharmazeutische Chemie der Goethe-Universität Frankfurt, das Deutsche Krebsforschungszentrum Heidelberg und das GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung in Darmstadt. Die Geschäftsstelle des Schwerpunktes ist im Chemiegebäude der Universität Gießen (Heinrich-Buff-Ring 58, 35392 Gießen) untergebracht. Der Schwerpunkt kooperiert eng mit der Fraunhofer-Arbeitsgruppe Bioressourcen an der Universität Gießen, mit den

LOEWE-Schwerpunkten „Insektenbiotechnologie“ (Justus-Liebig-Universität) und „Biomedizinische Technik“ (Fachhochschule Gießen-Friedberg) sowie mit laufenden und geplanten DFG-Sonderforschungsbereichen. Insgesamt stehen für die Forschungsarbeiten 4,5 Millionen Euro bis zum Jahr 2012 zur Verfügung.

Die Besonderheit des Schwerpunktes AmbiProbe liegt auch in seiner wissenschaftlichen Ausrichtung. Im Mittelpunkt des Interesses steht nicht ein biologisches, medizinisches oder umweltchemisches Problem, sondern die Erforschung und Entwicklung von neuartigen Nachweismethoden für ein breites Spektrum von Anwendungen. Dies spiegelt die zunehmende Bedeutung von hochleistungsfähigen chemischen

Erkennungsmethoden wider, die für das Verständnis in nahezu allen medizinischen, lebenswissenschaftlichen und naturwissenschaftlichen Bereichen benötigt werden. Gießen ist für den Schwerpunkt ein idealer Standort: Die hohe Dichte und Vielfalt von lebenswissenschaftlichen Forschungsbereichen und die Interdisziplinarität und höchste technologische Qualität analytischer Entwicklungen sind an keiner anderen Universität in dieser Weise zu finden.

Projektleiter:

Dr. Bernd Commerscheidt,
Priv.-Doz. Dr. Rolf-Alexander Düring,
Dr. Klaus-Peter Hinz, Prof. Dr. Michael Karas, Prof. Dr. Wolf Dieter Lehmann,
Dr. Wolfgang Plaß, Dr. Andreas Römpf,
Prof. Dr. Christoph Scheidenberger,
Prof. Dr. Bernhard Spengler, Dr. Zoltan Takats, Prof. Dr. Andreas Vilcinskas.