

360°-Trinkwasseranalyse Triologie

Qualifiziertes Wasser –
Kontaminanten & kontinuierliche
Überwachung

Wissenschaft und Shakespeare

Experimentieren außerhalb
des Labors

Pushing the limits

Neues UV-Vis-Spektro-
photometer





APPLIKATION

- Leuchtende PET-Flaschen –
Teil 1: Kunststoffbestimmung mit
Fluoreszenzspektroskopie **10**
- Analytische Unterstützung für den
Mediziner – Therapeutische Medi-
kamentenspiegelbestimmung mit
einem Triple-Quad-MS **12**
- Ist es wirklich Kaschmir? –
Bestimmung und Quantifizierung
von Kaschmir mit MALDI-MS **19**

PRODUKTE

- Pushing the limits – Neues
UV-Vis-Spektrophotometer
verbindet Top-Leistung mit
Netzwerk-Fähigkeit **7**
- 360°-Trinkwasseranalyse:
Episode 1 – Qualifiziertes Wasser –
Kontaminanten und kontinuierliche
Überwachung **16**

AKTUELLES

- High-Tech-Forschung hautnah
erleben – Quizgewinner besuchen
CERN **2**
- Wissenschaft und Shakespeare –
Experimentieren außerhalb
des Labors **22**
- Social Day 2019: Shimadzu-
Mitarbeiter erneuern Außen-
bereich einer Förderschule **25**
- Ihre Testmaschine nach
Wunsch – Neuer Testmaschinen-
Konfigurator **26**
- Excellence in Science im Raum
erleben – Virtueller Rundgang
durch die Shimadzu Laborwelt **27**
- Mit Shimadzu auf Verbrecherjagd –
GCMS assistiert Ermittlerduo im
»Tatort« aus Münster **28**

FÜR SIE GELESEN

- Pestiziden auf der Spur –
SFC-ESI-MS/MS reduziert Matrix-
effekte bei der Pestizidrückstands-
analyse **4**
- Voll-automatisierter Test
für DPD-Mangel **8**

MÄRKTE

- Chemical, Petrochemical,
Biofuel and Energy
- Clinical
- Environment
- Food, Beverages, Agriculture
- Pharmaceutical
- Plastics and Rubber
- Automotive



Das CERN – die Europäische Organisation für Kernforschung – bei Meyrin im Kanton Genf, Schweiz

High-Tech-Forschung hautnah erleben

Die Gewinner des Quiz »50 Jahre Shimadzu Europa« besuchen CERN

Einmal den größten Teilchenbeschleuniger der Welt sehen – Shimadzu Europa machte es möglich. Im Rahmen des 50-jährigen Jubiläums der Europa-Organisation und des zugehörigen Gewinnspiels, organisierte Shimadzu für die zwei Gewinner eine Besichtigung der Europäischen Organisation für Kernforschung (CERN) in Genf. Antal Erdős reiste mit seiner Freundin Julianna Szombati aus Budapest an, während Claudio



Teilchenbeschleuniger außer Dienst



bekannteste Errungenschaft des Forschungszentrums stammt von Tim Berners-Lee. Der britische Wissenschaftler erfand dort 1989 das World Wide Web. Er wollte ein Netzwerk schaffen, in dem Informationen trotz großer Distanz ausgetauscht werden können.

Zusammen mit 14 weiteren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern von Shimadzu Schweiz nahmen die beiden Gewinner und deren Begleitungen an einer Gruppenführung teil. Während der Tour erhielten die Teilnehmer tiefe

See und dem Blick auf Alpen und Jura eine malerische Kulisse. Als „very cool“ bezeichnete Claudio Ghilardi den Besuch am CERN, Antal Erdős nutzte den Kurztrip nach Genf für ein privates Anliegen: Er machte auf dem Berg Salève seiner Freundin Julianna Szombati einen Heiratsantrag.

Den beiden Verlobten wünscht Shimadzu Europa für die Zukunft alles Gute.



Gruppenfoto vor dem »Globus der Wissenschaft und Innovation«

Ghilardi aus Mailand von seinem Kollegen Giuseppe Scollo begleitet wurde. Während des dreitägigen Aufenthalts hatten die Gewinner die Chance, nicht nur das CERN zu besichtigen, sondern auch die Stadt zu erkunden.

Auf den Spuren der Physik

Das an der schweizerisch-französischen Grenze gelegene CERN ist das weltweit größte Forschungszentrum für Teilchenphysik. Die Forscher dort beschäftigen sich mit den fundamentalen Gesetzen des Universums. Der weltweit größte Teilchenbeschleuniger unterstützt die Wissenschaftler bei der Untersuchung der kleinsten Materie – den Elementarteilchen.

Durch verschiedene Entdeckungen erlangte das CERN Weltruhm. Im Jahr 2012 erforschte man dort ein neues subatomares Teilchen, das später als Higgs-Boson bestätigt



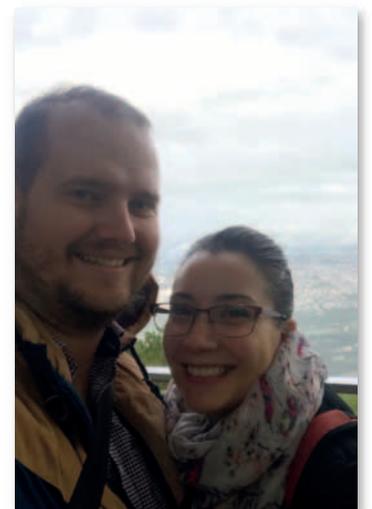
Claudio Ghilardi und Giuseppe Scollo aus Italien

wurde. Der Namensgeber Peter Higgs erhielt für die theoretische Entwicklung des Teilchens den Nobelpreis für Physik. Die wohl für die breite Öffentlichkeit

Einblicke in die Kernforschung. Querschnitte und Liftsimulator dienen der Veranschaulichung des berühmten Teilchenbeschleunigers Large Hadron Collider, der 2008 das erste Mal in Betrieb genommen wurde. Seine Kraft kommt von den supraleitenden Magneten, die ringförmig in einer Länge von 27 km unterhalb der Erdoberfläche angeordnet sind. Die Besichtigung am CERN wurde abgerundet durch ein gemeinsames Mittagessen sowie ein Gruppenfoto.

Genf und Umgebung

Die Gewinner nutzten ihren Aufenthalt auch für eine Sightseeing-Tour durch Genf. Die Stadt ist ein weltweites Diplomatie- und Bankenzentrum, außerdem Sitz des Roten Kreuzes sowie der Vereinten Nationen in Europa. Sie liegt an der Nahtstelle von Schweiz und Frankreich und bietet mit dem nach ihr benannten



Antal Erdős und Julianna Szombati auf dem Berg Salève



Pestiziden auf der Spur

SFC-ESI-MS/MS reduziert Matrixeffekte bei der Pestizidrückstandsanalyse von Orangen, Lauch und Trockengewürzen

Der Matrixeffekt ist ein bekanntes Phänomen bei der Analyse von Pestizidrückständen. Eine über die Ionenquelle im Massenspektrometer erzeugte Ionen-Unterdrückung kann zu Fehlern bei der Quantifizierung von Analyten führen. Darüber hinaus gibt es weitere Probleme, die mit diesen Matrixeffekten verbunden sind, wie Nachweisschwierigkeiten, Präzisions- und Richtigkeitsverlust der verwendeten analytischen Methode.

Die Flüssigchromatographie mit überkritischem Kohlendioxid (SFC) gekoppelt mit der Massenspektrometrie (SFC-MS/MS) wurde in den 1960-iger Jahren entwickelt. Sie wurde seitdem stetig aktualisiert, bis hin zur heutigen stabilen neuen Generation von Systemen. Das Verhalten von Matrixeffekten bei der SFC-MS/MS ist verglichen mit einer Umkehrphasen-Flüssigchromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie (LC-MS/MS) unterschiedlich.

Um das zu verstehen, ist es erforderlich, sich auf die unterschiedlichen chromatographischen und

Ionisierungs-Bedingungen der beiden Techniken zu fokussieren.

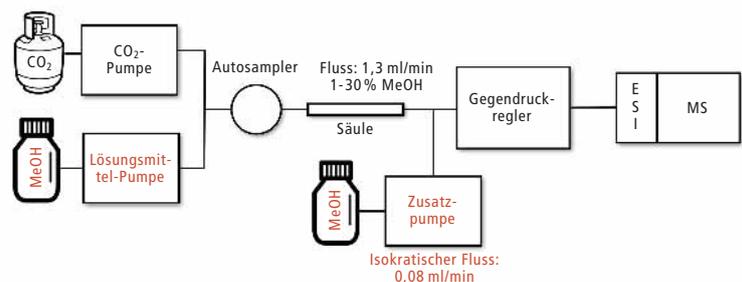


Abbildung 1: Betriebsschema der Shimadzu Nexera UC verbunden mit dem LCMS-8060

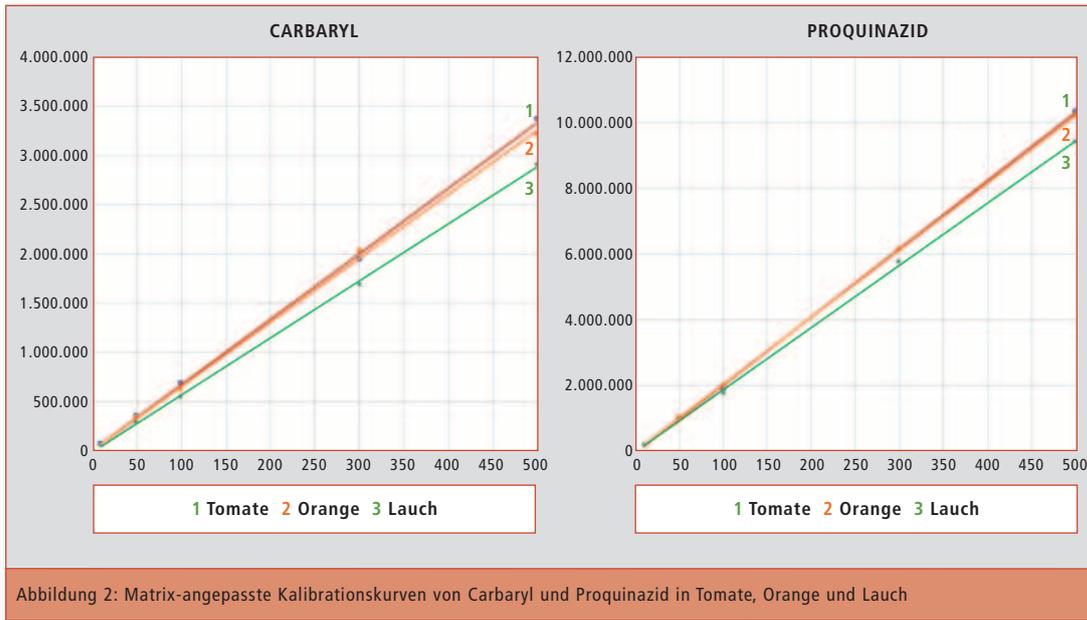


Abbildung 2: Matrix-angepasste Kalibrationskurven von Carbaryl und Proquinazid in Tomate, Orange und Lauch

Unterschiede zwischen SFC und Umkehrphasen-LC

Das SFC-System für diese Untersuchung ist in Abbildung 1 beschrieben. Die mobile Phase hat aufgrund des enthaltenen überkritischen Kohlendioxid (scCO₂) eine geringe Viskosität und ein hohes Diffusionsvermögen. Kurze Laufzeiten sind bei der SFC-MS/MS üblich; die Eigenschaften des scCO₂ erlauben hohe Flussraten einzusetzen (höher als 1 ml/min), ohne dass die Druckgrenze erreicht wird, und sie gewährleisten effiziente Trennungen der Analyte.

Bei der Umkehrphasen-LC eluieren die Verbindungen in absteigender Reihenfolge der Polarität. Obwohl die Polarität die Löslichkeit im scCO₂ beeinflusst, spielt sie bei der SFC nicht die primäre Rolle hinsichtlich der Elutionsreihenfolge. Daher gibt es bei dieser Technik kein alleiniges Kriterium für die Elutionsfolge der Analyte, und ihre Polarität lässt sich nicht als Referenz nutzen.

Klar ist jedoch, dass eine Ionisierung mit Hilfe der Elektrospray-Ionenquelle (ESI) bei der SFC-ESI-MS/MS effizienter ist als mit der LC-ESI-MS/MS. Temperatur-

und Druckbedingungen werden bei der SFC über einen Rückdruckregler (backpressure regulator = BPR) kontrolliert. Sobald allerdings der Analytenfluss den BPR verlässt, ist der Atmosphärendruck erreicht. Dann kehrt das Kohlendioxid in den Gaszustand zurück, und nur der geringe Anteil Methanol in der mobilen Phase erreicht die Ionenquelle. Der Vorteil dieses geringen in die Quelle eingebrachten Flusses besteht in der Erzeugung einer geringeren Anzahl geladener Tröpfchen, woraus gesteigerte Ionisierungsraten resultieren.

Des Weiteren spielt das die Quelle erreichende Lösungsmittel eine wesentliche Rolle bei der Ionisierungsverbesserung. Für gewöhnlich ist Methanol das Zusatzlösungsmittel, das zusammen mit dem eigentlichen überkritischen Kohlendioxid zum Einsatz kommt. Flüssigchromatographie verwendet üblicherweise eine Mischung aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel. Wenn man Methanol mit Wasser vergleicht, lassen sich Ionisierungsvorteile feststellen, da Methanol eine geringere Dichte und Oberflächenspannung hat, was die Verdunstungsrate steigert. Zusammengefasst ist für die zu detektierenden Analyte der Übergang in die Gasphase verkürzt und die

Ionisierungseffizienz wird entsprechend gesteigert.

Die Konkurrenz um die verfügbaren Ladungen in der ESI senkt die Ionisierungseffizienz in der Schnittstelle. Die zusammen eluierenden Verbindungen erhöhen auch die Oberflächenspannung und Viskosität der Mikrotröpfchen. Wie oben erklärt, vermindert dies die Fähigkeit der Analyte, in die Gasphase überzugehen. Die Steigerung der Ionisierungseffizienz in der SFC-MS/MS und die Möglichkeit, aufgrund der höheren Empfindlichkeit kleinere Probenmengen zu injizieren, bewirken somit eine Verminderung des Matrixeffekts.

Matrixeffekte in Obst und Gemüse

Eine Bewertung von 164 Pestiziden wurde mit Hilfe der SFC-MS/MS anhand dreier unterschiedlicher Matrices von Obst und Gemüse vorgenommen. Diese Matrices sind für eine unterschiedliche Komponentenzusammensetzung charakteristisch: Tomate (hohe Wassergehaltmatrix), Orange (Säurematrix) und Lauch (Matrix mit hoher Anzahl zusammen eluierender Substanzen). Die Tatsache, dass eine Matrix eine Suppression verursachen kann, hängt von der Natur der vorhandenen Verbindungen ab; Gemüsematrices wie Lauch enthalten eine große Zahl von Verbindungen innerhalb der Matrix und verursachen mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Suppression.

Für die Beurteilung des Matrixeffekts wurden die Verläufe der Kalibrationskurven, die in Extrakten unterschiedlicher Matrices erhalten wurden, mit jenen verglichen, die aus Lösungsmitteln erhalten wurden, welche als suppressionsfreie Referenz betrachtet wurden. Die Störsubstanz einer Matrix kann das Analyten-Signal verändern und folglich den Verlauf der matrix-angepassten Kalibrierkurve. QuEChERS-Extrakte aus den drei untersuchten Matrices waren mit 164 Pestiziden wie nachfolgend dotiert: ♦

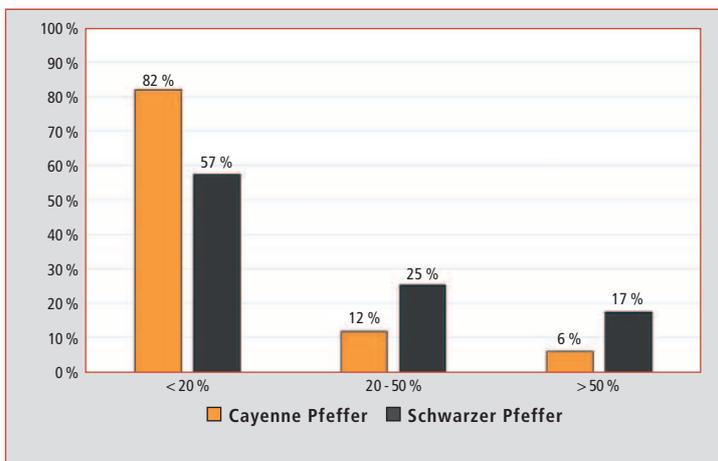


Abbildung 3: Matrixeffekt (%) der 162 untersuchten Pestizide in einer Cayenne- und schwarzer Pfeffermatrix

100 µl eines jeden Rohextrakts wurden unter einem schonenden Stickstoffstrom eingedampft und mit 100 µl Acetonitril wieder aufgenommen, welches die zu analysierende Pestizidmischung mit 5, 10, 20, 50, 100 oder 500 µg/kg enthielt. Dann wurden 400 µl ultra-reinen Wassers hinzugefügt, um den Extrakt vor der Injektion zu verdünnen. Somit enthielten die injizierten Proben 0,2 g Matrix pro 1 ml Extrakt, und ihre Pestizidkonzentrationen betragen 1, 2, 4, 20 und 100 µg/kg. Da das verwendete Injektionsvolumen 2 µl betrug, wurden somit 0,4 mg Probe in das System eingegeben.

Ein Null-Matrixeffekt lag vor, wenn die im Lösungsmittel gebildeten und die Matrix-Kalibrationskurven den gleichen Verlauf hatten. Ein Vergleich der Kurven zweier Komponenten in drei unterschiedlichen Matrices ist in Abbildung 2 dargestellt. Selbst bei komplexen Matrices wie Lauch waren die das Lösungsmittel betreffenden Unterschiede im Verlauf sehr gering.

Der Prozentsatz der Unterdrückung/Erhöhung wurde für die statistische Untersuchung des Matrixeffekts herangezogen. Signale innerhalb des Bereichs von 0 - 20 % wurden als geringer Matrixeffekt eingestuft, wohingegen ein Unterschied von 20 - 50 % einen mittleren und > 50 % einen starken Matrixeffekt darstellen. Der Komponenten-Prozentsatz mit einem irrelevanten Matrixeffekt (im Bereich von 0 - 20 % Signalunterdrückung) lag bei 99 % für Tomate, 87 % für Orange und 62 % für Lauch.

Umgekehrt betrug der Komponenten-Prozentsatz mit einer Signalunterdrückung zwischen 20 und 50 %: 1 % für Tomate, 12 % für Orange und 35 % für Lauch. Eine signifikante Suppression wurde in der Tomate nicht gefunden, und nur 1 % der Komponenten in der Orange und 3 % im Lauch erfuhren eine Ionen-Unterdrückung höher als 50 %. Diese Ergebnisse mit SFC-MS/MS zeigen, dass die Ionisierungsvorteile

	Birne		Zucchini		Orange		Zwiebel		Tee	
	SFC	GC	SFC	GC	SFC	GC	SFC	GC	SFC	GC
Acrinathrin	5	10	5	7	0	94	0	44	-22	52
Bifenthrin	10	4	8	8	-7	33	-24	28	-3	5
Cyfluthrin	10	0	15	-1	-4	40	-2	23	-57	-5
Cypermethrin	-2	1	4	-2	-8	43	-17	26	-32	3
Deltamethrin	1	11	3	-3	-14	23	-63	15	-18	—
Etofenprox	0	1	-1	0	-8	21	-65	15	-10	-12
Fenpropathrin	18	5	20	4	-7	41	-25	30	-1	13
Fenvalerat	0	-1	4	10	-6	24	-40	12	-32	1
Flucythrinat	-5	6	-5	1	-8	52	-37	34	-86	16
Lambda-Cyhalothrin	-7	2	-6	2	-9	43	-18	25	-19	18
Permethrin	2	3	8	5	2	48	-11	28	-10	2
Phenothrin	6	9	11	12	-8	53	-17	41	-75	18
Tau-Fluvalinat	6	9	10	-4	-6	62	-12	22	-50	35
Tetramethrin	-3	4	3	6	-4	64	-2	35	-11	-38

Tabelle 1: Matrixeffekt (%) von 14 Pyrethroiden in den untersuchten Matrices

eine Abnahme des Matrixeffekts bewirken, sogar in sehr komplexen Gemüse-Matrices wie Lauch.

Matrixeffekte in Trockengewürzen

Diese Untersuchung wurde auch auf Trockengewürze übertragen. Sie haben komplexe Matrices mit ätherischen Ölen, Pflanzennährstoffen und sekundären Stoffwechselprodukten wie Flavonoide, Terpene und Alkaloide.

Eine Pestizidrückstandsanalyse in Gewürzen ist aufgrund der hohen Ionen-Unterdrückung in der Ionenquelle eine Herausforderung. Stellvertretend für „schwierige Matrices“ können schwarzer sowie Cayenne-Pfeffer angesehen werden. In jeder Matrix wurde das gleiche Konzentrationsniveau für die Kalibrationskurven eingesetzt, und die injizierte Gesamtprobenmenge betrug 0,1 mg.

Wie in Abbildung 3 zu sehen, zeigen von den 162 untersuchten Pestiziden 132 (entsprechend 81 %) einen schwachen Matrixeffekt in Cayenne und 91 (56 %) im schwarzen Pfeffer. Ein starker Matrixeffekt wurde dagegen nur bei 10 (6 %) Pestiziden in Cayenne und bei 27 (17 %) in schwarzem Pfeffer gefunden. Diese Ergebnisse sind eine Verbesserung gegenüber der Fachliteratur, die sich auf LC-MS/MS für die Pestizidanalyse in Gewürzen fokussiert.

Die hocheffiziente Ionisierung in SFC-ESI-MS/MS erlaubt außerdem eine erweiterte Bandbreite um Substanzen, die üblicherweise mit GC-MS/MS analysiert werden, wie beispielsweise Pyrethroide. Diese synthetischen chemischen Pestizide sind schwierig mit der Umkehrphasen-LC-MS/MS zu analysieren. Ganz allgemein ist die LC weniger empfindlich, und die meisten für die Analyse dieser Stoffe beschriebenen Methoden nutzen die Gas-Chromatographie.

Nach der Optimierung der SFC-Analytik für diese Substanzen wurde eine Untersuchung des Matrixeffekts durchgeführt. Die Extrakte von sechs unterschiedlichen Matrices (Tomate, Zucchini, Birne, Orange, Zwiebel und Tee) wurden eingesetzt, um matrixangepasste Kalibrationskurven zu erzeugen. In allen Fällen korrespondierten in der SFC mittlere und starke Matrixeffekte mit Signalunterdrückung.

Im Hinblick auf die GC war die Lage genau umgekehrt: Alle Pyrethroide mit einem Matrixeffekt oberhalb von 20 % zeigten eine Signalverstärkung. Einzige Ausnahme war Tetramethrin, das in Tee eine Signalunterdrückung von 38 % aufwies. Wie in Tabelle 1 detailliert dargelegt, wurden ähnliche Matrixeffekte mit beiden Techniken erhalten. Betrachtet man die Ergebnisse der Orangenmatrix, wurde bei der SFC kein Matrixeffekt erhalten; diese Matrix

erzeugte jedoch für alle Pyrethroide außer Fenvalerat eine bemerkenswerte Signalverstärkung in der GC.

Zusammenfassung

Ein niedriger Matrixeffekt in komplexen Matrices wie Orange, Lauch oder Trockengewürzen zeigt, dass Nutzung von SFC-ESI-MS/MS im Vergleich zur LC-MS/MS die Pestizidrückstandsanalyse erleichtern kann. Die gesteigerte Ionisierungseffizienz, die Art des eingesetzten Lösungsmittels und eine niedrige injizierte Probenmenge sorgen für eine Verbesserung hinsichtlich Richtigkeit und Präzision der quantitativen Messungen.

Autor

Victor Cutillas, Amadeo R. Fernández-Alba

Referenzlabor der Europäischen Union für Pestizidrückstände in Obst & Gemüse. Universität Almería, Internationaler Excellence Campus für Agrarprodukte (ceiA3), Ctra. Sacramento S/Nº, La Cañada de San Urbano, 04120, Almería, Spanien

Für Sie gelesen in eFOOD-Lab 4/19



Pushing the limits

Neues UV-Vis-Spektrophotometer verbindet Top-Leistung mit Netzwerk-Fähigkeit

Schnell und ergonomisch wie der Vorgänger, aber jetzt netzwerkfähig mit der Möglichkeit WLAN zu nutzen: das UV-1900i zielt als neues UV-Vis-Spektrophotometer auf Lebensmittelindustrie, Pharmazie und Life Sciences sowie Chemie. Mehrere Messmodi und zahlreiches Zubehör unterstützen verschiedenste Applikationen und erweitern somit die Einsatzbereiche. Speziell für Pharma-Anwendungen wichtig, dass durch die optionale LabSolution CS und DB Software auch die FDA 21 CFR Part 11 Konformität erfüllt wird.

Das UV-1900i ist eine Weiterentwicklung des preisgekrönten UV-1900, das 2019 mit dem renommierten Red-Dot-Award ausgezeichnet wurde, einem der begehrtesten Design-Preise weltweit. In der Begründung der Jury wurde das eigenständige Design betont, was die ergonomische Bedienung unterstützt.

Das UV-1900i ist ein Stand-alone-Instrument. Als „leichter und schneller als je zuvor“ lässt sich



UV-1900i Spektrophotometer

seine Bedienbarkeit zusammenfassen. Das Touch-Display ist ergonomisch ausgelegt: Große und klare Symbole zeigen alle Funktionen auf einen Blick. Das System lässt sich in acht Sprachen bedienen. Mit der neuesten LabSolution UV-Vis Software können Spektrenauswertungen zusätzlich bequem vom PC aus durchgeführt werden.

Mit dem UV-1900i analysieren Anwender täglich mehr Proben als bisher – auch unterstützt durch die bekannten CETAC ASX-Autosampler. Die weltweit schnellste Scan-Funktion erfasst Spektren mit bis zu 29.000 nm/min. Die Wake-up-Funktion erlaubt, sofort mit den Analysen am Morgen zu starten, ohne eine herkömmliche, etwa halbstündige

Wartezeit. Die von Shimadzu patentierte LO-RAY-LIGHT-Technologie sorgt für eine hohe Auflösung bei geringem Streulicht und somit für höchste Empfindlichkeit.

Seine Netzwerkfähigkeit erlaubt dem UV-1900i auf einen PictBridge-Drucker zuzugreifen, das heißt ohne zwischengeschalteten PC zu drucken. Mehrere UV-Vis-Systeme können sich einen Drucker teilen. Zur einfacheren Bedienung lassen sich Windows-kompatible USB-Keyboards oder ein Barcode-Scanner direkt an das UV-1900i anschließen.



Leichte und schnelle Bedienbarkeit



Voll-automatisierter Test für DPD-Mangel

Allein in Frankreich erhalten jedes Jahr nahezu 80.000 neue Patienten Krebsmedikamente aus der Gruppe der Fluoropyrimidine. Hierzu gehört auch das in der Regel intravenös verabreichte 5-FU, das im Kampf gegen Krebs des Verdauungssystems, Brustkrebs sowie Kopf- und Halskrebs eingesetzt wird



CLAM-2030 + LCMS-8060 im Innovation Center im CHU Limoges (Frankreich)

Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapien können ernste Vergiftungen (mit einer Häufigkeit von etwa 20 %) und teilweise sogar eine letale Toxizität (mit einer Häufigkeit zwischen 0,1 und 1 %) verursachen. Mögliche Ursache dieser Vergiftungen ist eine verminderte Aktivität des Enzyms DPD (Didihydroxypyrimidin-Dehydrogenase), das vor allem für den Abbau des Krebsmittels 5-FU (5-Fluorouracil) verantwortlich ist. Aufgrund dieses Risikos sollte daher ein Routine-Screening auf DPD-Mangel vor der Behandlung mit Fluoropyrimidinen durchgeführt werden.

European Hospital (EH) bat Stéphane Moreau zu erläutern, was

für diese Art des Screenings bereits verfügbar ist und an welchen neuen Entwicklungen gearbeitet wird. Stéphane Moreau ist in Europa für das LC/MS-Segment von Shimadzu zuständig.

Laut Moreau sind derzeit zwei Techniken für eine Diagnose von DPD-Mangel verfügbar, die jedoch beide einen erheblichen Anteil an manueller Arbeit erfordern. Die eine ist die Genotypisierung, die eine Kenntnis der unterschiedlichen zu ermittelnden Varianten erfordern. „Dieser Ansatz ist nicht zu 100 Prozent sicher“, erläutert Moreau, „da man nur bekannte Varianten nachweisen kann.“

Die zweite nutzt die LC-MS/MS-Technologie mit dem Vorteil, dass das Verhältnis von Uracil und Dihydro-Uracil direkt gemessen wird. „Da Uracil durch DPD zu UH2 abgebaut wird, spiegelt das Verhältnis UH2/U die DPD-Aktivität wider und ermöglicht somit eine Einschätzung des Risikos beim Einsatz des Medikaments 5-FU. Auf diese Weise lässt sich ein DPD-Mangel bestimmen, selbst wenn man die verschiedenen, den DPD-Mangel beeinflussenden Gene nicht kennt.“

„Bei der Genotypisierung“, fügt Moreau hinzu, „sucht man nach den Genen, die der Grund für den Mangel sind, wohingegen mit der LC-MS/MS die DPD-Aktivität

durch Messung des Substanzverhältnisses von UH2 und Uracil direkt bewertet wird. Im einen Fall sucht man nach der Ursache, im anderen nach dem Ergebnis.“

„Der Vorteil bei der Ermittlung eines DPD-Mangels durch Untersuchung des UH2/U-Verhältnisses liegt darin, dass man alle möglichen Ursachen des Mangels im Blick hat und so das Vergiftungsrisiko minimiert. Deshalb ist dieses Verfahren sicherer.“

Moreau merkt allerdings an, dass bei der LC-MS/MS die Probenaufbereitung „ziemlich mühsam und mit einer Reihe manueller Arbeitsschritte“ verbunden ist. Dies habe den Durchbruch der LC-MS/MS bisher eingeschränkt.

Eine voll-automatische LC-MS/MS-Technik

Da ein reduzierter 5-FU-Stoffwechsel möglicherweise zu einer Vergiftung und Knochenschwund führt, hat DPD einen großen Einfluss auf den Einsatz des Krebsmittels 5-FU. Daher ist die DPD-Bestimmung der Schlüssel, jene Patienten zu erkennen, die negativ auf 5-FU reagieren könnten, und hilft somit, eine gravierende Nebenwirkung zu verhindern.

Mit stetig steigendem Bedarf an dieser Untersuchung wird die Automatisierung dieses Prozesses bedeutsamer. Erfreulicherweise hat

Shimadzu nun ein Verfahren entwickelt, das eine beschleunigte Messung in Verbindung mit einer größeren Genauigkeit, Sicherheit und Standardisierung erreicht. Es wurde eine voll-automatisierte LC-MS/MS-Methode für die Bestimmung von Uracil und Dihydro-Uracil im menschlichen Plasma entwickelt, also zur indirekten Phenotypisierung.

Bei bisherigen LC-MS/MS-Methoden traten Probleme mit komplexen Flüssig/Flüssig- oder Festphasen Extraktionsverfahren auf. Wie Moreau erklärt, hat Shimadzu ein Verfahren entwickelt, bei dem die Extraktion von einem programmierbaren Probenaufbereitungsgerät ausgeführt wird, das direkt mit dem einem Flüssigkeitschromatographie (LC) MS/MS System verbunden ist.

Die Umsetzung des automatisierten Extraktionsverfahrens erfolgt über die Kopplung eines CLAM-2030 an ein LCMS-8060 Triple-Quadrupol-Massenspektrometer. Durch eine insgesamt steigende Anzahl an Proben – und die im Dezember 2018 eingeführten französischen Richtlinien, die vorschreiben, dass alle mit 5-FU behandelten Patienten hinsichtlich eines DPD-Enzymmangels kontrolliert werden sollen – ist es herausfordernd, die Anforderungen und den erforderlichen Durchsatz zu bewältigen, hauptsächlich bedingt durch den langen Probenaufbereitungsprozess. Aufgrund der aufwendigen Flüssigextraktion mit vielen manuellen Arbeitsschritten erhielt Shimadzu die Anfrage eines Kunden, das CLAM-2030 Probenvorbereitungsmodul zu nutzen, um eine Technik zur Automatisierung des Aufbereitungsprozesses vor der LC-MS/MS-Analytik zu entwickeln. „Das automatisiert den Prozess vollständig“, sagt Moreau. „Diese Kundenlösung vermindert die Analysedauer und steigert den Durchsatz im Labor.“

Erste Systeme in Frankreich installiert

Wie kürzlich eine Klinik in Limoges bestätigt hat, sind in Frankreich die ersten Systeme dieser Art

installiert worden. Moreau geht davon aus, dass dies ein breites Interesse in anderen Ländern finden wird. Er verweist auf eine Präsentation von Wissenschaftlern aus dem holländischen Leiden im letzten Juni beim europäischen Verband für Pharmakologie und Toxikologie (European Association of Pharmacology and Toxicology) in Schweden. Dabei stellten diese ihr systematisches Genotypisierungsverfahren vor – mit einem Profil für jeden Patienten. Sie zeigten aber auch, dass dabei

tungszeit von 30 auf 10 Minuten und weniger vermindert. Der Hauptvorteil ist, dass die nächste Probe bereits aufbereitet wird, während die vorhergehende das System durchläuft, was damit den Durchsatz erhöht. Zudem ist die Gesamtanalysedauer einer Probe auf 15 Minuten reduziert worden.

Nachdem die Probe dem vollautomatischen Probenvorbereitungsmodul zugeführt worden ist, ist kein manueller Eingriff mehr nötig. Somit wird ein hohes Maß

drouacil ohne menschlichen Eingriff bestimmt, d.h. das Verfahren wird beschleunigt und liefert damit für den Patienten schnellere und bessere Ergebnisse.

Für Sie gelesen in European Hospital (EH) 6/19; Interview von Daniela Zimmermann



1994 erlangte Stéphane Moreau am INSA-Hochschulverbund sein Diplom in Feinchemie und Ingenieurwesen mit Spezialisierung auf chemische Verfahrenstechnik. Danach startete er seine berufliche Laufbahn im Laborgerätevertrieb, bevor er sich 2002 der neu gegründeten Niederlassung von Shimadzu in Frankreich anschloss. Seitdem nahm er verschiedene Funktionen bei der Entwicklung des MS-Geschäftsbereichs wahr. Seit September 2013 ist er Produktmanager für das MS-Segment bei Shimadzu Europa.

immer noch Vergiftungsfälle auftreten, da sie nicht alle Genvarianten kennen, die diese Probleme verursachen können.

„Daher bin ich sicher, dass die LC-MS/MS-Analytik die beste Lösung darstellt und dass die automatisierte Probenaufbereitung vielen Menschen helfen wird.“ Das automatisierte Verfahren ist zeitsparend, verbessert den Arbeitsablauf und bietet eine Standardisierungsmöglichkeit. Der LC-MS/MS-Ansatz von Shimadzu hat die manuelle Probenaufberei-

an Standardisierung erreicht, da das CLAM-2030 jede Probe absolut identisch behandelt. Moreau betont, dass bei so vielen Krebspatienten, die eine 5-FU-basierte Chemotherapie erhalten, es mittlerweile allgemein anerkannt ist, wie wichtig ein rasches Ermitteln eines DPD-Mangels ist. Er glaubt, dass der Shimadzu-Lösung, also die Kombination aus automatisierter Probenaufbereitung und der LC-MS/MS-Technik, eine Schlüsselrolle zukommen wird: ist das Vial erst einmal in Position gebracht, werden Uracil und Dihy-



Leuchtende PET-Flaschen

Teil 1: Kunststoffbestimmung mit Fluoreszenzspektroskopie

Ganz gleich ob Erfrischungsgetränke, Limonade oder Sprudelwasser – für Getränke werden auf der ganzen Welt PET-Flaschen verwendet. PET ist die Kurzbezeichnung von „Polyethylenterephthalat“ und eines der synthetischen Polymere, die gemeinhin als Plastik bekannt sind. Jedes Jahr werden etliche Millionen Tonnen des Polymers in die Umwelt freigesetzt.

Neben dem Klimawandel ist die Umweltbelastung durch Kunststoffe weltweit eine der größten Herausforderungen: für die Menschheit, die Tierwelt und die Umwelt. Insbesondere Mikroplastik stellt aufgrund seiner geringen Größe ein hohes Risiko dar, da viele Lebewesen und Mikroorganismen es mit Nahrung verwechseln können.

PET-Flaschen lassen sich mit Fluoreszenzspektroskopie analysieren, da diese Flaschen eine partielle Lumineszenz aufweisen. Da es sich um ein komplexes Thema handelt, ist das Thema von Fluoreszenzeffekten in Polymeren im Allgemeinen sowie der Einfluss der Partikel beim Abbau von Plastik in Mikroplastik durch die Umwelt in drei Episoden aufgetrennt. Dieser Teil 1 der Artikelserie zeigt den Fluoreszenzeffekt bei dem untersuchten Polymer PET, Teil 2 erweitert den Fokus auf verschiedene Polymere und Teil 3 untersucht die Partikelgröße und ihren Effekt auf die Fluoreszenz.

Mehrfarbige Polymere

Viele Polymere sind mit anorganischen oder organischen Mitteln (Pigmente und Farbstoffe) eingefärbt. Die verwendete Farbstoffgruppe hängt vom individuellen Kunststoff und der Fertigungsart ab, und auch von den geforderten Kundenpräferenzen. Sobald Lebensmittel mit Kunststoff in Kontakt kommen, etwa bei Ver-



Abbildung 1: Vier aus PET hergestellte Flaschen. Sie enthielten ursprünglich Getränke. Zitronenlimonade, Wasser, Limonade und kohlenstoffsaures Wasser.

packungen von Süßigkeiten oder bei Getränkeflaschen, gelten gesetzliche Bestimmungen hinsichtlich der Einfärbung [1]. Beispielsweise kann sich die Farbgebung von PET-Flaschen zwischen opak und transparent bewegen.

Abbildung 1 zeigt verschiedene Getränkeflaschen. Alle enthalten Getränke auf Wasserbasis wie stilles Wasser, Limonade, Zitronenlimonade oder Sprudelwasser. Viele von diesen PET-Flaschen besitzen eine leichte oder intensive Blaufärbung. Insbesondere Flaschen, die laut Angabe aus 100 % recyceltem PET bestehen, sind bläulicher als andere.

Farbe verkauft

Auch Marketinggründe beeinflussen das Erscheinungsbild einer Flasche. Beispielsweise sieht eine Flasche, die teilweise aus recyceltem farblosen PET gefertigt wurde, unangenehm gelblich aus. Mit Hilfe von Farbstoffen lässt sich ihr eine bläuliche Färbung geben; sie ist attraktiver für das Auge und erhöht die Kaufbereitschaft. Darüber hinaus werden teils auch Neonfarben genutzt, um gerade die jüngere Zielgruppe zum Kauf zu verleiten.

Analyse

Für ein schnelles Screening werden rechteckige Stücke der Flaschenwand von etwa 2 x 3 cm in einen Halter für feste Proben gegeben und mit einem RF-6000 Spektrofluorometer-System von Shimadzu gemessen. Die Anregungs-Emissions-Matrix (Exci-

tation Emission Matrix = EEM) von nahezu allen Proben zeigte eine schwache Fluoreszenz im Bereich von 325 bis 420 nm.

Ein schnelles Screening zum Nachweis unbekannter Färbemittel in den PET-Zuschnitten wurde mit Hilfe der EEM-Funktion in der LabSolutions-RF-Software durchgeführt. Der Vorteil dieses Screenings besteht in dem großen dynamischen Bereich der Fluoreszenzmessungen hinsichtlich Konzentration unterschiedlicher Luminophore ohne Parameteränderungen.

Die Vielfalt der untersuchten PET-Flaschen trug zur Identifikation der PET-zugehörigen Fluoreszenz [1] bei, die in jeder der Proben nachgewiesen wurde, ebenso wie die unterschiedlichen Luminophore und ihre Konzentrationen inkl. der gesamten unterschiedlichen Fluoreszenzaktivität.

Eine Schnellanalyse der Zuschnitte zeigte eine höhere Fluoreszenzaktivität für die dunkelgrüne Limonade-Flasche. Messergebnisse sind aus Tabelle 1 ersichtlich. Sie enthält Flaschenvolumen, Getränk, Farbe, Größe, den höchsten Wert der Fluoreszenzintensität aus dem Probenbereich und die zugehörige Anregungs- (Excitation = EX) und Emissions-



Abbildung 2: Kunststoffzuschnitte aus PET-Flaschen

(EM)Wellenlänge. Die drei letzten Werte geben nur eine Messstelle wieder und sind keine absoluten Einzelwerte, die das Polymer oder das Färbemittel charakterisieren.

Die LabSolutions-RF-Software-Dateiversion wurde in Verbindung mit einem RF-6000 von Shimadzu eingesetzt. Die Messparameter waren für alle Proben identisch.

Für das Doppel-Gittersystem (Anregung und Emission) wurden die Spaltbreiten für Anregung wie Emission auf 3 nm eingestellt. Eine Xenon-Lampe mit 150 Watt wurde für die Anregungsenergie verwendet. Die Schrittweite für den Lauf des Anregungsgitters, um ein EEM zu erhalten, betrug 5 nm.

Die Scan-Geschwindigkeit lag bei 6.000 nm/min. Ein EEM wurde erhalten durch Abfahren des Anregungsgitters in 5-nm-Schritten entlang des festgelegten UV-Vis-Messbereichs und Aufnahme des Emissionsspektrums über den festgelegten Bereich. Alle gesammelten Spektren wurden dann mit ihren Intensitäten in einer 3D-Ansicht der Anregungswellenlänge gegen die Fluoreszenzwellenlänge dargestellt.

Der Erfassungsbereich lag zwischen 300 bis 600 nm für beide Achsen (Anregung und Emission). Die Intensitätsskala für die obere und untere Grenze ist in den EEM-Grafiken identisch. Für die Tabelle wurde ein genauere Wert aus der höchsten Intensität des Bereichs ausgewählt.

Alle Flaschen zeigten einen typischen Bereich schwacher Intensität bei etwa EX 325 nm und EM 320 nm. Die Intensität der Fluoreszenzmatrix ist auf 2.000 Intensitätseinheiten (Abb. 3) vergrößert.

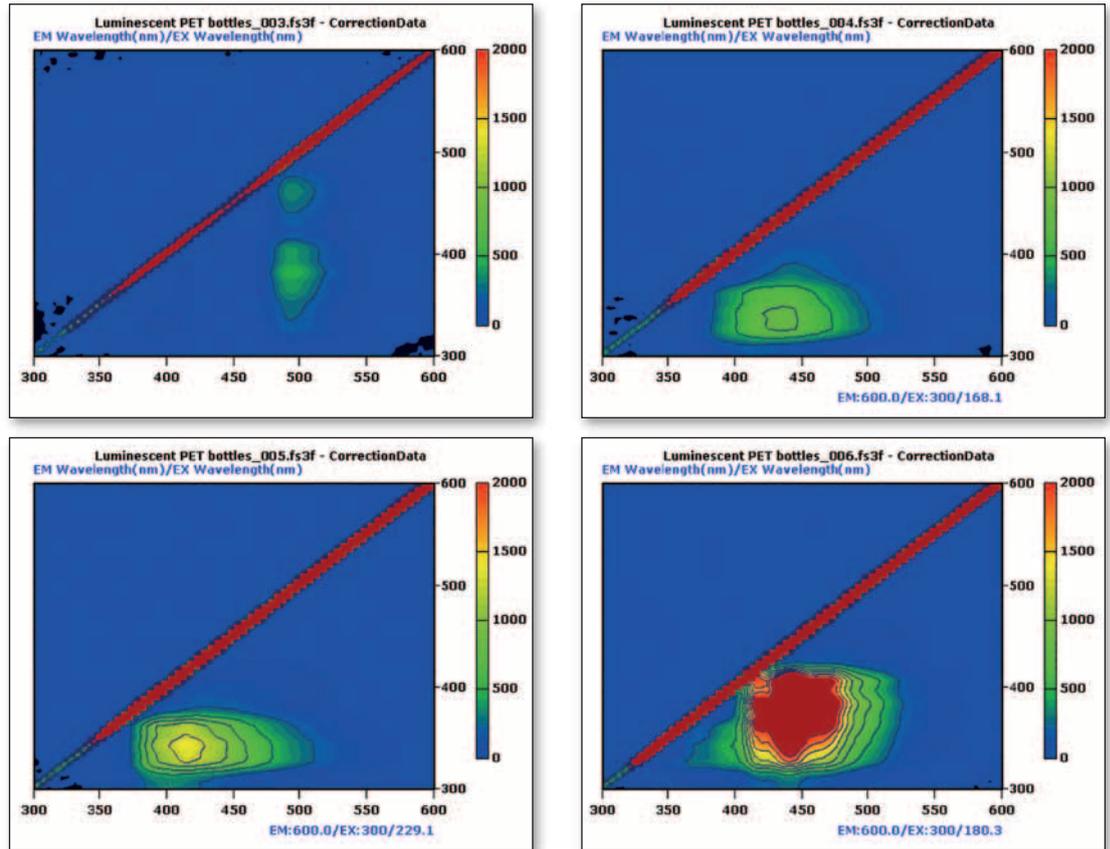


Abbildung 3: EEM-Matrizen von den Zuschnitten aus den vier Flaschen von Abbildung 1. Oben links: Limonade, rechts: Wasser 100 % recycled. Unten links: Wasser 25 % recycled, rechts: Zitronenlimonade.

Im Allgemeinen hat PET seine Eigenfluoreszenz [2]. Diese könnte sich daher mit dem Farbstoff überlagern. Auch ist aufgrund der verschiedenen Strukturen und Dicken der Flaschen die Fluoreszenzintensität (Tabelle 1) der Hotspots in den EEM-Grafiken von der Schichtdicke abhängig.

Fazit

Alle aus PET hergestellten Flaschen zeigten eine Fluoreszenzaktivität. Dunkel gefärbte Flaschen (Limonade: dunkelgrün und Zitronenlimonade: blau) erzeugten intensivere Signale im Nicht-PET-Bereich. Blaue Einfärbungen kön-

nen ihre Fluoreszenz auch im Bereich des PET-Signals entwickeln, so dass eine Überlagerung mit einem blau fluoreszierenden Farbstoff erwartet werden kann. Dies erklärt die Verschiebung des Hotspots in den Grafiken (Abbildung 3) in eine Region längerer Wellenlänge durch Überlagerung von PET- und Fluorophor-Fluoreszenz (Tabelle 1).

Mit dieser Messanordnung ist es möglich, die Fluoreszenzintensität eingefärbter, auf PET basierender Kunststoffe zu analysieren. Da die Messungen bei geringer Empfindlichkeit und mit schmalen Spalten erfolgten, ist es wahrscheinlich,

dass auch dann eine Fluoreszenz zu erwarten und nachzuweisen ist, wenn lediglich Spuren an Material vorhanden sind. Der Einfluss der Partikelgröße wird in den nachfolgenden Teilen zwei und drei dieser Anwendung in den nächsten Ausgaben der Shimadzu NEWS vorgestellt.

Die Anregung für den Einsatz dieses Messverfahrens kam von der CARAT GmbH, Bocholt (Albert van Oyen, Erwin Jansen).

Literatur

- [1] Colorants and Polymers, Food and drug administration HHS 178.3297, 21 CFR Ch. I (4-1-16 Edition)
- [2] Absorption and fluorescence spectra of poly(ethylene terephthalate) dimers, M. F. Sonnenschein and C. M. Roland, POLYMER, 1990, Vol 31, November, 2023-2026

Inhalt	Farbe [transparent]	Fluoreszenzintensität	Bereich EX	Bereich EM
Limonade	dunkelgrün	500	380	495
		355	460	495
Wasser (PET 100 % rec., 500 ml)	hellblau	762	335	435
Wasser (PET 25 % rec., 600 ml)	hellblau	1.385	345	415
Zitronenlimonade (1.500 ml)	blau	3.732	370	445

Tabelle 1: Fluoreszenzintensität von PET aus verschiedenen Quellen – von üblichen Getränke-Kunststoffflaschen



Analytische Unterstützung für den Mediziner

Therapeutische Medikamentenspiegelbestimmung mit einem Triple-Quad-MS in der Moskauer Davydovsky-Klinik



Abbildung 1: Das Shimadzu LCMS-8040 im pharmakokinetischen Labor der Moskauer Davydovsky-Klinik

Die evidenz-basierte und personalisierte Medizin haben eine große Bedeutung, um Krankheiten effizient zu behandeln. Ein leistungsstarkes Hilfsmittel ist das therapeutische Drug Monitoring (TDM), um die Konzentrationen von Medikamenten und ihrer Metaboliten im Blut – selten im Urin – des Patienten zu bestimmen. Auf Basis der ermittelten Daten erfolgt die Medikamentendosierung wie auch die regelmäßige Anpassung der Dosis. Ergebnisse aus pharmakokinetischen Studien legen nahe, dass es bei vielen Medikamenten unmöglich ist, sie ohne Prüfung nach einem „allgemeingültigen“ Muster zu verordnen. Vielmehr müssen die individuellen Bedürfnisse jedes Patienten berücksichtigt werden (Abbildung 2).

TDM zwingend notwendig für eine große Anzahl von Medikamenten

Nach den Leitlinien der guten klinischen Praxis (GCP = Good

Clinical Practice) muss die Verabreichung zahlreicher Arzneimittel von einer pharmakokinetischen Überwachung begleitet werden. Das gilt insbesondere bei Wirkstoffen mit einem engen therapeu-

tischen Fenster wie Immunsuppressiva, Antiepileptika, einige Antibiotika, antiarrhythmische Arzneimittel oder Zytostatika. In den meisten europäischen Ländern und den USA dürfen einige

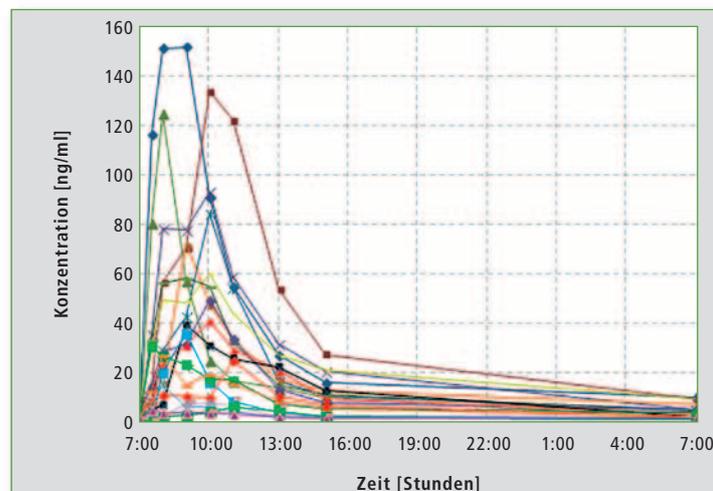


Abbildung 2: Individuelle pharmakokinetische Kurven zur täglichen Medikamentenüberwachung im Blutserum von Patienten, die ein identisches Antitumor-Medikament in gleicher Dosierung zur gleichen Zeit einnahmen. Es zeigt, wie deutlich die Unterschiede in den Pharmakokinetiken unter Menschen aus der gleichen Population sind.

wirksame Arzneimittel (psycho-trope Substanzen, Psychostimulanzien, Antidepressiva etc.) und Medikamente mit Langzeitwirkung (Blutdrucksenker, Herzglykoside) nicht verordnet werden, ohne ihre Konzentration im Körper des Patienten zu überwachen. So verlangt das russische Gesundheitsministerium nach seiner Vorschrift „Zur Verbesserung der Tätigkeit klinischer Pharmakologen“ (# 494 am 10/22/2003), ein TDM für eine breite Arzneimittelauswahl durchzuführen: Antiepileptika, antiarrhythmische Arzneimittel, Antibiotika, Immunsuppressiva, etc.

LCMS ist die Methode der Wahl für ein TDM

Die Bedeutung des TDM für die praktische Gesundheitsfürsorge lässt sich anhand der alltäglichen Routinearbeit des pharmakokinetischen Labors der Moskauer Ippolit Davydovsky Klinik verdeutlichen. Dort wurde 2013 ein LCMS-8040 installiert, das Triple-Quadrupol-Massenspektrometer von Shimadzu (Abbildung 1). Dieses LCMS ist für empfindliche und schnelle Analysen gedacht.

In letzter Zeit wurden einige Verfahren für das TDM verschiedener Medikamentengruppen (Antikoagulantien, Antiepileptika, Blutdrucksenker, Blutzuckersenkler, Anti-Tumormittel) im Labor entwickelt (Tabelle 1, Seite 12), und viele von ihnen wurden erfolgreich in der klinischen Praxis eingesetzt.

Ist ein TDM auch für »einfache« Medikamente geeignet?

TDM ist für Medikamente mit einem engen therapeutischen

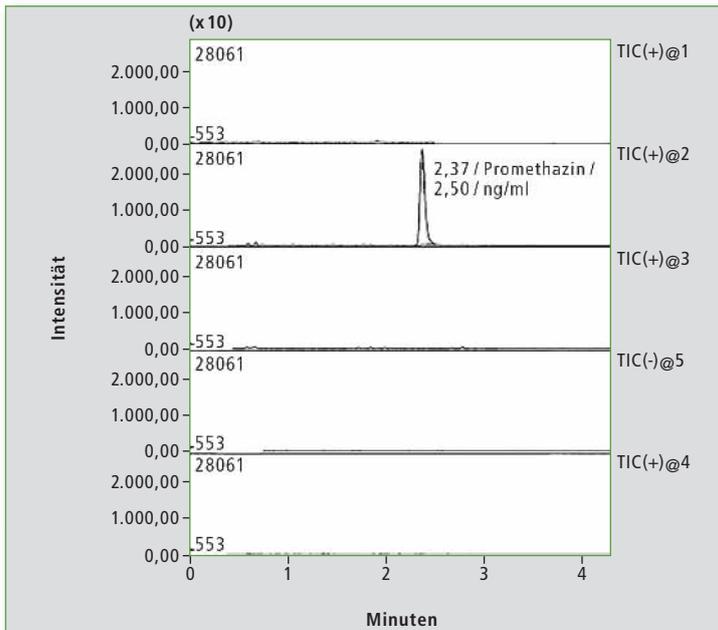


Abbildung 3: Chromatogramm einer Blutprobe eines Patienten mit einem geringen Engagement bei der Behandlung mit Gerinnungshemmern. Nur ein dem internen Standard entsprechender Peak ist im Chromatogramm vorhanden.

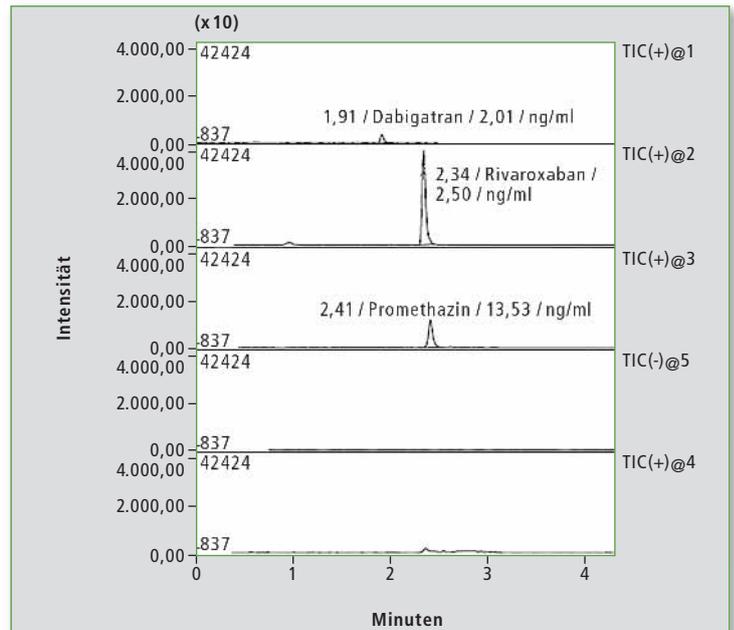


Abbildung 4: Chromatogramm einer Blutprobe des Patienten »L« nach dem Ersatz von Dabigatran gegen Rivaroxaban (vor der Medikamenteneinnahme)

Fenster unerlässlich, beispielsweise Carbamazepin, ein Antikonvulsivum. Die praktische Tätigkeit zeigt jedoch, dass ein TDM auch für „einfache“ Medikamente von Nutzen sein könnte. Enalapril beispielsweise, ein bekanntes und häufig verwendetes Medikament gegen Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, wird selten zur Monotherapie eingesetzt.

Oft nehmen Patienten Blutdrucksenker und gleichzeitig zusätzliche Medikamente, um Nebenwirkungen zu lindern. In solchen Fällen ist es schwierig, allein aufgrund klinischer Anzeichen festzustellen, ob mangelnde Wirksamkeit beziehungsweise Nebenwirkungen mit den überwachten Medikamenten zusammenhängen oder durch andere Faktoren ausgelöst werden.

Enalapril ist eine sogenannte Pro-drug, ein inaktiver Stoff, der erst durch seine Verstoffwechslung aktiv wird. Sein aktiver Metabolit Enalaprilat wird durch Hydrolyse mit der Carboxylesterase gebildet. Daher werden Stärke und Dauer der blutdrucksenkenden Wirkung von Enalapril hauptsächlich durch die Hydrolyse-Rate zu Enalaprilat bestimmt. Diese Rate kann sich von Patient zu Patient erheblich unterscheiden. Hypotonie und ihre Komplikationen sind das

größte Risiko im Verlauf einer Behandlung mit Enalapril.

TDM als Grundlage für richtige Entscheidungen

Bei korrekter Dosierung sollte die Enalaprilat-Konzentration im Blutplasma innerhalb des therapeutischen Fensters von 10 - 50 ng/ml konstant bleiben, und die klinische Wirkung dauert bis zu 24 Stunden nach Medikamenteneinnahme an. In manchen Fällen ist es aber schwierig, eine stabile Senkung des Blutdrucks auf das erforderliche Maß zu erreichen, da der individuelle Patientenstoffwechsel (Phänotyp des Patienten) bei der Verordnung von Enalapril nicht in Betracht gezogen wird.

Die Stoffwechselaktivität des Patienten bezüglich Enalapril lässt sich durch Berechnung des Konzentrationsverhältnisses Enalapril/Enalaprilat im Blutserum abschätzen. Der absolute Wert der Enalapril-Konzentration im Serum wird parallel bestimmt und mit (typischen) Durchschnittswerten verglichen. Die durch ein TDM erhaltenen Informationen helfen Ärzten, die richtigen Entscheidungen hinsichtlich Dosierung beziehungsweise Einnahmehäufigkeit, Absetzung oder, falls

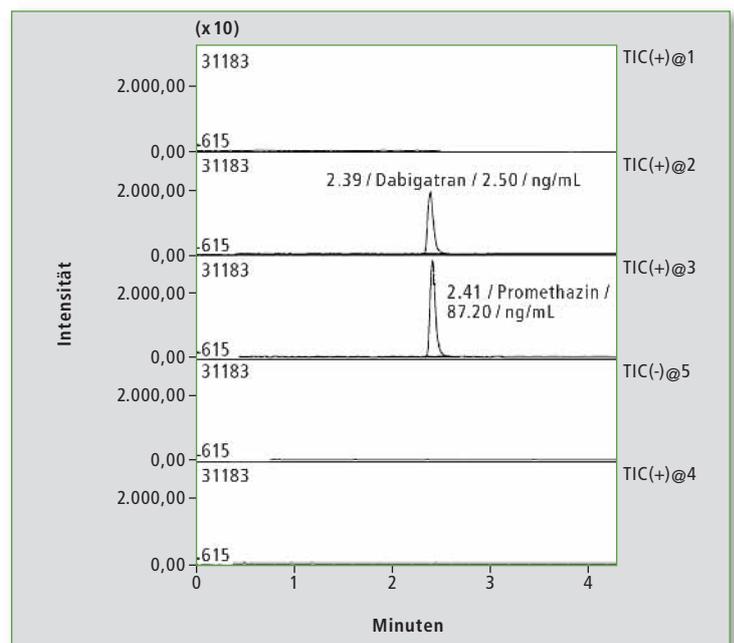


Abbildung 5: Chromatogramm einer Blutprobe des Patienten »L« nach dem Ersatz von Dabigatran gegen Rivaroxaban (4 Stunden nach der Medikamenteneinnahme)

notwendig, Ersatz des Medikaments zu treffen.

Patient G: Geringeres Hypotonie-Risiko

Der Algorithmus zur Auswahl einer individuellen Enalapril-Therapie wird durch folgendes Beispiel verdeutlicht: Der männli-

che Patient »G« mit einer bestehenden Verordnung von 10 mg Enalapril zweimal pro Tag wurde in der Klinik aufgenommen. ▶

Nr.	Analyt	Probe	Proben-aufbereitung	Konzentrationsbereich, ng/ml	Säule	Mobile Phase	Ionisation & MS-Modus	Referenz
1	Enalapril Enalaprilat	Blutserum	Proteinfällung mit 50 % TFA	5 - 250	Phenomenex Synergi Polar-RP 50 x 4,6; 4 µm	A: 1 % FA / Wasser B: 1 % FA / ACN Gradientenelution	ESI ⁺ , MRM	1
2	Metoprolol Nifedipin		Proteinfällung mit ACN	5 - 250				2,3
	Dihydrochlorid Bisoprolol			1 - 250				
3	Carbamazepin			50 - 20.000				4
	Carbamazepin-10, 11-epoxid			5 - 2.000				
4	Dabigatran Rivaroxaban Apixaban		Proteinfällung mit MeOH gefolgt von einer Verdünnung mit Wasser	1 - 1.000	Waters XBridge C18 50 x 4,6; 3,5 µm	A: 0,1 % FA / Wasser B: 0,1 % FA / ACN	ESI ⁺ , MRM	5,6
	Warfarin	10 - 2.000						
5	Losartan-carboxylat Glibenclamid	Blutserum, Urin	Proteinfällung mit ACN	5 - 1.000	Phenomenex Luna C18(2) 50 x 4,6; 5 µm	A: 0,1 % FA / Wasser B: 0,1 % FA / ACN	ESI ⁺ , MRM	*)
6	Neulich entwickeltes Antitumor-Medikament	Blutserum	Proteinfällung mit ACN	0,5 - 200				**)

Tabelle 1: ESI⁺ – Elektrospray, Positiv-Modus, ESI⁻ – Elektrospray, Negativ-Modus, MRM – Multiple Reaction Monitoring (= multiple Reaktionsüberwachung), ACN – Acetonitril, MeOH – Methanol, FA – Ameisensäure, *) – Beitrag im Druck, **) – laufende Forschung

Diese Verordnung erzielte zwar die gewünschte therapeutische Wirkung, aber ein TDM zeigte, dass die Konzentration des aktiven Metaboliten im Blut des Patienten angestiegen war.

Die Arzneimitteldosierung wurde in den nachfolgenden Tagen zweimal reduziert und jedes Mal wur-

den die Konzentrationen von Enalapril und seinen Metaboliten im Blut bestimmt. Die gemessenen Konzentrationen kehrten zu den normalen Werten zurück, während die therapeutische Wirkung sich gegenüber der anfänglichen Verordnung nicht veränderte. TDM hilft daher eindeutig, ein Hypotonie-Risiko zu senken.

Es ist in der Praxis extrem schwierig zu kontrollieren, wie zuverlässig ein Patient den Vorgaben des Arztes folgt. Oft wird ein Therapieversagen nicht durch eine schlechte Arzneimittelqualität oder einen individuellen Metabolismus verursacht, sondern durch die geringe Mitwirkung des Patienten bei der Behandlung.

Dies ist nicht nur ein regionales russisches, sondern ein allgemeines globales Problem.

Dieses Phänomen lässt sich sogar in Kliniken beobachten. Eine dauerhafte Überwachung der Medikamenteneinnahme jedes Patienten ist im Klinikalltag unmöglich. Ein TDM mit einem Massenspektro-

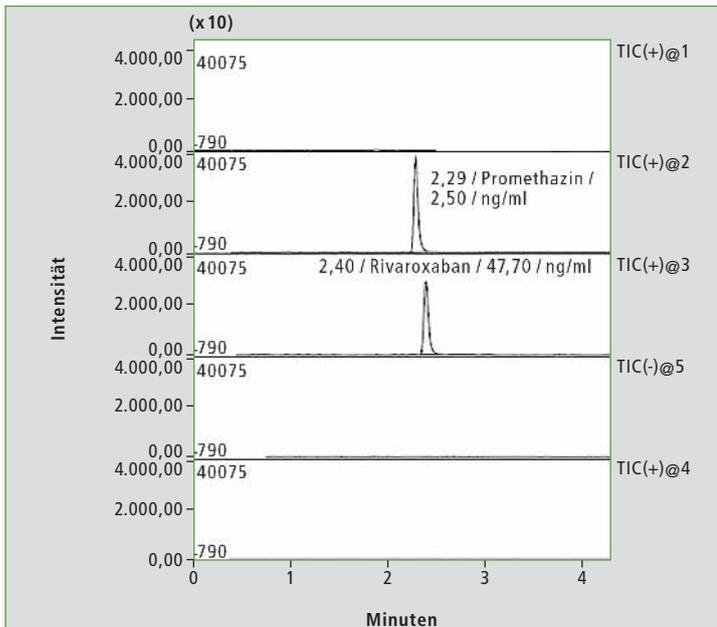


Abbildung 6: Chromatogramm einer Blutprobe der Patientin »Z« am ersten Tag der Untersuchung, um den Hintergrund der Blutung zu erschließen

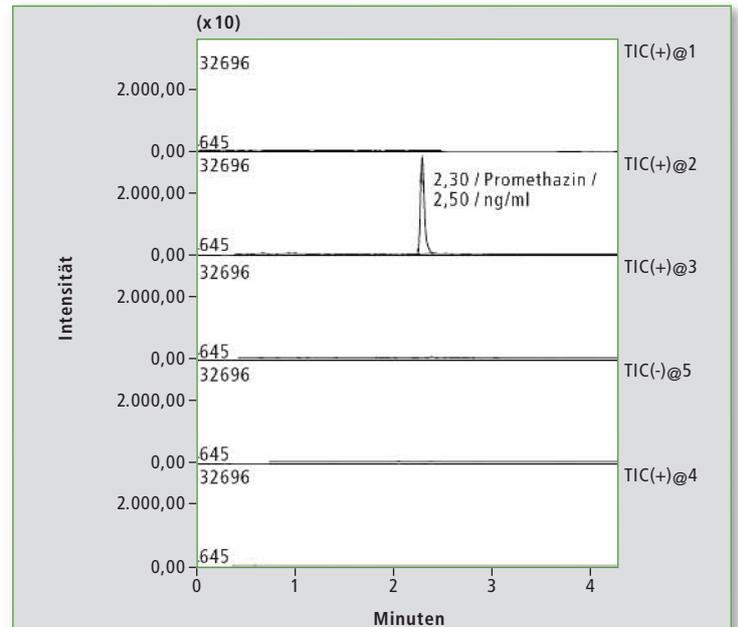


Abbildung 7: Chromatogramm einer Blutprobe von Patientin »Z« nach Einstellung der Rivaroxaban-Dosierung (vor der Medikamenteneinnahme)

meter hilft, dieses Problem eindeutig und effektiv zu bekämpfen. Ein Chromatogramm ohne Medikamentenpeak ist ein starker Beweis für die Ärzte, dass der Patient die Arznei nicht eingenommen hat. Sie haben damit die Möglichkeit, geeignete Maßnahmen einzuleiten.

Problem: Unzuverlässige Medikamenteneinnahme

TDM von Patienten, die wegen eines ischämischen Schlaganfalls im Krankenhaus sind und denen eine Therapie zur Gerinnungshemmung verordnet worden war, wiesen nach, dass etwa 40 % der akuten Zustände durch eine unzuverlässige Medikamenteneinnahme verursacht worden waren. Ein neuer oral-aufzunehmender Gerinnungshemmer und Warfarin wurden entweder in Serumproben der Patienten nicht gefunden oder ihre Konzentrationen überstiegen kaum die Nachweisgrenze (LoQ = limit of quantitation). In anderen Fällen (etwa 6 % der überprüften Patienten) überstiegen die gemessenen Konzentrationen des Gerinnungsmittels die mittleren Höchstwerte erheblich. Für diese Patientengruppe wurde die Dosierung angepasst, um jegliche unerwünschten Wirkungen auszuschließen.

Patient L: Vermeidung einer unerwünschten Wirkung

Eine wichtige TDM-Aufgabe ist es, den zwingend notwendigen Austausch eines Gerinnungsmittels gegen ein anderes zu überprüfen, wie im Falle des männlichen Patienten „L“ mit der Diag-

nose einer chronischen Nieren-erkrankung (Abbildungen 4 und 5, Seite 11). Der häufigste Anlass ist ein Ersatz von Warfarin durch ein sichereres Gerinnungsmittel. Die Abnahme der Warfarin-Konzentration bei diesem Ersatz erfolgt langsam (T1/2 von Warfarin beträgt ungefähr 40 Stunden), so dass eine sorgfältige Einstellung der Medikamentendosierung notwendig ist, um unerwünschte Wirkungen aufgrund des Synergismus beider Arzneimittel zu vermeiden. Die Zahl der Patienten, bei denen ein Ersatz des Gerinnungshemmers erfolgte, lag bei 10 % aller TDM-überwachten Patienten mit Gerinnungshem- mern.

Patient Z: Eingestellte Dosierung stoppte Blutung

Ein interessanter Fall wurde bei Patientin „Z“ beobachtet, die zweimal täglich 15 mg Rivaroxaban einnahm, um eine zweiseitige Thromboembolie der Lungenarterie zu behandeln. Die Patientin litt an Zwischenblutungen vor dem Hintergrund der simultanen Medikamentenbehandlung und der Menstruation. Eine erste Blutanalyse wurde etwa 19 Stunden nach der letzten Medikamentengabe durchgeführt und die Rivaroxaban-Konzentration betrug 47,7 ng/ml, ein hoher Spiegel, wenn man die Zeit in Betracht zieht, die seit der letzten Medikation verstrichen war (Abbildung 6). Die pharmakokinetische Untersuchung wurde zwei Tage später wiederholt (die Patientin nahm während dieser Zeit das Medikament nicht ein), und die Rivaroxaban-Dosierung

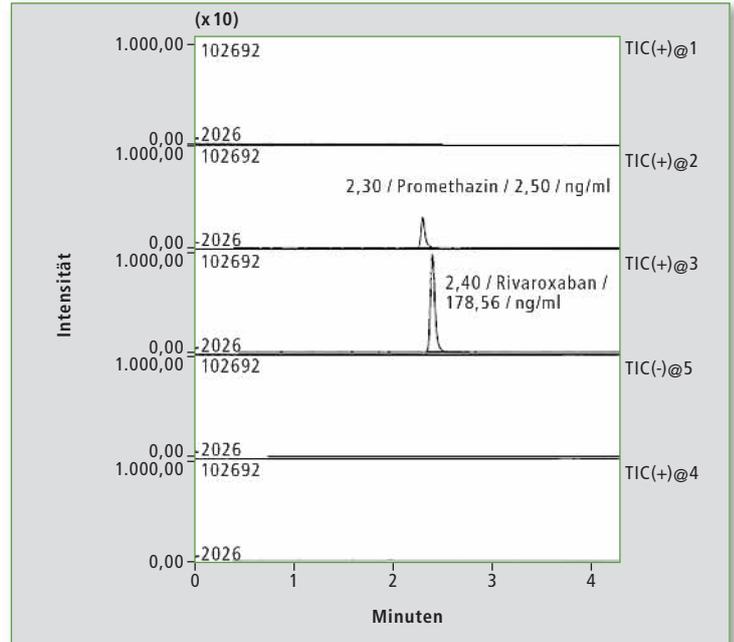


Abbildung 8: Chromatogramm einer Blutprobe von Patientin »Z« nach Einstellung der Rivaroxaban-Dosierung (4 Stunden nach Medikamenteneinnahme)

wurde danach auf 20 mg pro Tag eingestellt. Nur Spuren von Rivaroxaban wurden im Serum gemessen, bevor 20 mg des Medikaments eingenommen wurden (Abbildung 7), wobei vier Stunden nach der ersten Arzneimittelgabe mit 20 mg eine Konzentration von 178,9 ng/ml in der Probe ermittelt wurde (Abbildung 8). Die letzte Konzentration kann als normales Niveau betrachtet werden. Die Einstellung der Rivaroxaban-Dosierung führte bei der Patientin dazu, dass sie nicht länger an Blutungen litt.



Autoren

Tatiana A Rodina, PhD in Chemie, Senior Chemiker, Pharmakokinetisches Labor der Moskauer Davydovsky-Klinik benannt nach I. Davydovsky

IMPRESSUM

Shimadzu NEWS, Kundenzeitschrift der Shimadzu Europa GmbH, Duisburg

Herausgeber
Shimadzu Europa GmbH
Albert-Hahn-Str. 6-10 · D-47269 Duisburg
Telefon: +49 (0)203 76 87-0
Telefax: +49 (0)203 76 66 25
shimadzu@shimadzu.eu
www.shimadzu.eu

Redaktion
Uta Steeger
Telefon: +49 (0)203 76 87-410
Ralf Weber, Maximilian Schulze

Gestaltung und Produktion
m/e brand communication GmbH GWA
Düsseldorf

Auflage
Deutsch: 5.335 · Englisch: 4.285

© Copyright
Shimadzu Europa GmbH, Duisburg, Februar 2020. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung der Redaktion gestattet.

Windows ist Warenzeichen der Microsoft Corporation. ©2020 Apple Inc. Alle Rechte vorbehalten. Apple, das Apple Logo, Mac und Mac OS sind Warenzeichen von Apple.

Dr. Eugeny S Melnikov, PhD in Chemie, Chemiker, Pharmakokinetisches Labor der Moskauer Davydovsky-Klinik benannt nach I. Davydovsky

Tag	Dosis	Probe Nr.1 (vor Medikamenteneinnahme)		Probe Nr.2 (24 Stunden nach Medikamenteneinnahme)	
		Enalapril ng/ml	Enalaprilat ng/ml	Enalapril ng/ml	Enalaprilat ng/ml
1	10 mg 2 x täglich	Unterhalb der LoQ*)	44,32	5,25	131,09
4	7.5 mg 2 x täglich	Unterhalb der LoQ	38,75	Unterhalb der LoQ	72,68
8	5 mg 2 x täglich	Unterhalb der LoQ	33,55	Unterhalb der LoQ	34,65

Tabelle 2: Wahl einer therapeutischen Enalapril-Dosierung für Patient »G«
*) LoQ = Quantifizierungsgrenze



360°-Trinkwasseranalyse: Episode 1

Qualifiziertes Wasser – Kontaminanten und
kontinuierliche Überwachung



Obwohl zwei Drittel der Erdoberfläche mit Wasser bedeckt sind, beträgt der Süßwasseranteil mit einer geringen Salzkonzentration nur 2,5 %. Ein noch kleinerer Anteil ist zum Trinken geeignet, und das auch nur, wenn er vor der Aufnahme gereinigt wird. Bestimmte chemische und physikalische Eigenschaften machen den Unterschied zwischen trinkbarem und nicht-trinkbarem Wasser aus. Grundwasser und Oberflächenwasser aus Seen und Flüssen, sogenanntes

Rohwasser, sind die am leichtesten zugängliche Quelle für die Trinkwasserproduktion. Doch bevor das Wasser ein Trinkglas erreicht, ist es ein weiter Weg.

So hat beispielsweise Grundwasser aus großen Tiefen höhere Anteile an Mineralien und Kohlenstoffdioxid als Oberflächenwasser, bei zugleich geringerem Sauerstoffanteil. Um Grundwasser mit Sauerstoff anzureichern, wird Luft durch das Wasser geblasen, wobei zugleich CO₂ austritt. Eisen- und

Mangan-Ionen werden mit Hilfe von pH-empfindlichen Prozessen ausgeflockt. Die entstehenden Flocken und andere Schwebstoffe, die Farbe und Trübung beeinflussen, werden danach herausgefiltert – oft mit einfachen, aber effektiven Kies- und Sandfilteranlagen mit einer nachfolgenden Aktivkohlephase.

Die Nitratkonzentration im Grundwasser kann in ländlichen Gebieten durch eine exzessive Nutzung von Düngemitteln

erhöht werden. Verschiedene Methoden zur Denitrifikation sind verfügbar, am verbreitetsten Umkehrosmose oder Ionenaustauschverfahren. Zum Schluss muss das aufbereitete Wasser desinfiziert werden, um durch Wasser übertragbare Pathogene zu entfernen. Chlorierung und Ozonbehandlung sind gebräuchliche Methoden, das mikrobielle Risiko zu reduzieren, bevor das Trinkwasser die Konsumenten erreicht.

Trinkwasserqualität definiert

Die oben erwähnten Behandlungsverfahren sind nur einige wenige Beispiele. Und mit gutem Grund: Die chemische Zusammensetzung von Rohwasser hängt von vielen Standortfaktoren ab, zu denen u.a. Vegetation, geologische Eigenschaften, lokale produzierende Industrien, Bergbaubetriebe oder auch die Jahreszeiten gehören.

Die geeignetsten Behandlungsverfahren werden durch die Rohwassercharakteristiken bestimmt, aber sie müssen in einer gut ausgewogenen Weise eingesetzt werden. Bei der Chlorierung beispielsweise vermindern hohe Chloranteile das mikrobielle Risiko und umgekehrt, aber zu stark chloriertes Wasser wird untrinkbar. Um eine effektive Trinkwasserbehandlung und -qualität zu gewährleisten, ist es notwendig, jeden Reinigungsschritt zu überwachen. Zusammen mit gut definierten Qualitätsparametern bereitet dies Wasser für den Vertrieb und die menschliche Ernährung auf.

Als eine der weltweit zahlreichen Verordnungen definiert die Europäische Trinkwasserrichtlinie 98/83/EG zulässige Grenzwerte für ein breites Spektrum an mikrobiellen, chemischen oder Indikatorparametern, die regelmäßig analysiert werden müssen. Dazu zählen z.B. Aluminium, Arsen, Bor, Cadmium, Chrom, Kupfer, Eisen, Quecksilber, Mangan, Nickel, Blei, Selen und Antimon. Für eine gleichzeitige quantitative Bestimmung dieser Elemente in Roh- und Trinkwasser stellt die Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS nach DIN 51002-1) das

bevorzugte Werkzeug zur Qualitätskontrolle dar. ICP-MS bietet eine hohe Empfindlichkeit (Nachweis von Spurenelementen) und einen großen Dynamikbereich.

Bestimmung chemischer Verunreinigungen mit Hilfe der ICP-MS

Das ICPMS-2030 von Shimadzu ist eine der kleinsten ICPMS-Plattformen. Viele Merkmale dieses schnellen und benutzerfreundlichen Geräts bieten Sicherheit für Anwender ebenso wie für Labormanager, die mit einem straffen Budget arbeiten müssen.

Das ICPMS-2030 ist für hohe Stabilität, exzellente Empfindlichkeit und geringe Interferenzen konzipiert: Die optimierte interne Struktur mit der neu entwickelten Oktupol-Kollisionszelle ermöglicht Analysen mit exzellenter Empfindlichkeit und einer minimalen spektralen Interferenz. Die Probenaufnahmeeinheit und die Cones (Sampling und Skimmer Cone), die die ionisierten Atome durchlaufen, sind sehr leicht zu entnehmen und zu warten.

Shimadzus Development Assistant ebenso wie der Diagnosis Assistant entlasten den Nutzer und verbessern die Datenzuverlässigkeit durch automatische Einstellung der geeignetsten Analysebedingungen und durch die Prüfungen auf spektrale Interferenzen. Diese Funktionen vermindern den Arbeitsaufwand bei der Datenprüfung erheblich und verbessern die Zuverlässigkeit der Messergebnisse.

Geringe Betriebskosten

Aufgrund der verminderten Argon-Gasflussrate (Mini Torch) erzielt ein ICPMS-2030 sehr geringe Betriebskosten, die sich im Standby durch Einsatz des „Eco-Modus“ noch weiter minimieren lassen, ebenso durch Begrenzung der RF-Ausgangsleistung und die komplette Abschaltung des Ansaugprozesses. Zusätzlich ist es möglich, 99,95 % reines Argon-Gas zu verwenden. Analysen lassen sich daher mit preisgünstigem technischem Argon-Gas für Industriezwecke durchführen anstelle des teuren, allgemein eingesetzten hochreinen 99,999 % Argon-Gas.

Um die Tauglichkeit für hohen Probendurchsatz zu demonstrieren, wurde die Langzeitstabilität des Geräts über eine typische Arbeitssitzung beurteilt; dazu wurden eine Reihe bekannter Proben wiederholt analysiert, um die minimale Abweichung der Signalintensitäten über die Zeit abzusichern. Das ICPMS-2030 zeigt dabei über einen 10-stündigen Analysezeitraum stabile Signale. Das deutet darauf hin, dass das Gerät robuste Ergebnisse in Hochdurchsatzlabors liefern wird.

Überwachung schafft Vertrauen

Während der Wasseraufbereitung können Probleme auftauchen, nach denen nicht aktiv gesucht wird. Mit Hilfe der sogenannten Indikatorparameter können solche Probleme aufgedeckt werden. Einer dieser Parameter ist TOC (gesamt-organischer Kohlenstoff = Total Organic Carbon), für den zwar kein Grenzwert oder Kriterium definiert worden ist, der aber als Warnhinweis für ungewöhnliche Umstände angesehen werden kann. ▶



Abbildung 1: ICPMS-2030

Ein anderer Indikatorparameter ist die Oxidierbarkeit als Maß für die Summe aller chemisch oxidierbaren organisch-gebundenen Verbindungen in Wasser. Obwohl selbst kein unmittelbarer Anlass zur Besorgnis, so könnte ein erhöhter Messwert jedoch auf eine erhöhte Verkeimung oder unerwünschte Desinfektionsnebenprodukte hindeuten. Die Oxidierbarkeit verhält sich proportional zur Summe der organisch-gebundenen Kohlenstoffverbindungen, die als DOC (gelöster organischer Kohlenstoff = Dissolved Organic Carbon) bestimmt wird und daher durch eine TOC-Messung ersetzt werden kann.

Bei der Bestimmung von Kohlenstoffverbindungen im Trinkwasser zeigt sich meist, dass der Anteil an anorganischem Kohlenstoff (inorganic carbons = IC), wie Karbonate und Hydrogenkarbonate, viel größer ist als der organische Anteil (TOC).

Eine TOC-Bestimmung per Differenzverfahren ($TOC = TC - IC$) ist in diesem Fall nicht geeignet, da der berechnete TOC-Wert für statistische Fehler anfällig ist. Gemäß der EN 1484 (Anleitung zur Bestimmung des gesamt-organischen Kohlenstoffs und des gelösten organischen Kohlenstoffs) lässt sich das Differenzverfahren nur einsetzen, wenn der TIC-Wert (gesamt-anorganische Kohlenstoff = Total Inorganic Carbon) kleiner ist als der TOC-Wert.

Identifizierung des organischen Kohlenstoffs in Wasser

Für die Trinkwasseranalyse wird das NPOC-Verfahren (nicht-ausblasbarer organischer Kohlenstoff = non-purgeable organic carbon) eingesetzt. Eine Trinkwasserprobe wird zuerst auf einen pH-Wert von 2 angesäuert. Auf diese Weise werden Karbonate und Hydrogenkarbonate in Kohlenstoffdioxid überführt. Das CO_2 wird mit Hilfe eines Trägergases ausgetrieben. Der Anteil von flüchtigem und daher austreibbarem organischen Kohlenstoff in Trinkwasser

Wasser ist die Grundlage für ein gesundes Leben. Es spielt eine entscheidende Rolle bei nahezu allen Stoffwechselprozessen – ebenso wie in geologischen und ökologischen Elementarprozessen. Der menschliche Körper besteht zu mehr als 70 % aus Wasser – so wie auch die Erdoberfläche zu über zwei Dritteln von Wasser bedeckt ist.

Hochentwickelte, zuverlässige Wasserreinigungs- und Versorgungssysteme sind weltweit die Grundvoraussetzung für die menschliche Gesundheit und die Seuchenvorsorge. Tag für Tag stellen große Mengen chemischer Substanzen ein hohes Risiko für Verunreinigungen des Trinkwassers dar, und sind

potenzielle Verursacher von Krankheiten und chronischen Leiden.

Deshalb machen Kontrollen und eine laufende Überwachung nach strengen Vorschriften – darunter die EG-Richtlinie 98/83/EC und die WHO-Richtlinien für Trinkwasserqualität – Trinkwasser zum bestüberwachten Nahrungsmittel der Welt.

Diese und auch die nächsten Ausgaben der Shimadzu NEWS zeigen auf, wie Trinkwasser als Grundlage des Lebens kontrolliert wird, um seine Qualität zu gewährleisten und zu qualifizieren.

lässt sich in der Regel vernachlässigen. Was bleibt, ist eine Lösung von nicht-flüchtigen organischen Kohlenstoffverbindungen. Diese lassen sich zu CO_2 oxidieren und per NDIR nachweisen.

Die Probenaufbereitung für das NPOC-Verfahren (Ansäuern und

Injektionspritze des ISP-Moduls oder im Autosampler mit einer externen Ausblaseinrichtung durchführen.

Ein ISP-Modul für die integrierte Probenaufbereitung besteht aus einem 8-Wegeventil und einer Spritze mit einer Spülgasverbin-

erweitern, stark kontaminierte Proben zu verdünnen und die Vorbereitung von Verdünnungsreihen aus einer Stammlösung zur Anfertigung von Mehrpunkt-Kalibrierkurven. Das robuste ISP-Modul reduziert daher zeitaufwendige Schritte zur Probenaufbereitung beträchtlich.

Fazit

ICPMS-2030 und TOC-L-Analysatoren von Shimadzu erfüllen alle analytischen Anforderungen für eine effektive Trinkwasserkontrolle mit Top-Leistung und bedienerfreundlichen Konzepten, und stellen gleichzeitig eine wirtschaftliche Lösung für den modernen Laborbetrieb dar. Darüber hinaus liefert Shimadzu Lösungen für andere Parameter wie Pestizide (GC-MS/MS / LC-MS/MS), PAHs (HPLC), Medikamentenspuren (LC-MS/MS), diverse chemische Kenngrößen mit UV-Spektrophotometer und vieles mehr.

Eines dieser Verfahren wird in Episode 2 der Trinkwassertrilogie in den Shimadzu NEWS 2/2020 behandelt.



Abbildung 2: TOC-L-Analysator

Spülen) erfolgt automatisch im TOC-L-Analysator, einem für Laboranwendungen eingesetzten Gerätetyp. Die Entfernung von TIC lässt sich entweder in der

dung. Zusätzlich zur Ansäuern und Ausgasung in der Spritze, bietet das ISP auch eine automatische Verdünnung. Diese Funktion ermöglicht es den Messbereich zu



Ist es wirklich Kaschmir?

Bestimmung und Quantifizierung von Kaschmir
mit MALDI-MS



Ob Pullover, Mütze oder Schal – wärmende Kleidung ist im Winter unverzichtbar. Die Geschäfte bieten hierfür die unterschiedlichsten Kleidungsstücke aus den verschiedensten Materialien. Einer der Luxusstoffe ist Kaschmir; er kommt hauptsächlich aus China. Die edle Faser aus dem Unterfell der Ziege stammt aus der Region

Kaschmir, die zwischen Indien, Pakistan und China liegt.

Im Gegensatz zu Schafwolle ist Kaschmirhaar weicher sowie glatter und eine der teuersten und wertvollsten Naturfasern. Doch wie können Verkäufer und Käufer angesichts von Produktfälschungen allerorten sichergehen, dass Kaschmir tatsächlich im Textil

enthalten ist und nicht nur auf dem Label steht?

Die herkömmliche Methode, die Echtheit von Kaschmirhaar festzustellen, ist der Vergleich zu Referenzproben unter einem Licht- oder Elektronenmikroskop. Kürzlich hat die Internationale Organisation für Normung (ISO) eine neue Matrix-unterstützte



Abbildung 1: Das lineare MALDI-8020 bietet eine ausgezeichnete Leistung bei minimaler Stellfläche. Typische Einsatzgebiete für das MALDI-8020 sind etwa die Analyse von Proteinen/Peptiden, Lipiden, Kohlenhydraten in der Life-Science-Analytik oder Qualitäts- und Synthesekontrollen von Polymeren.

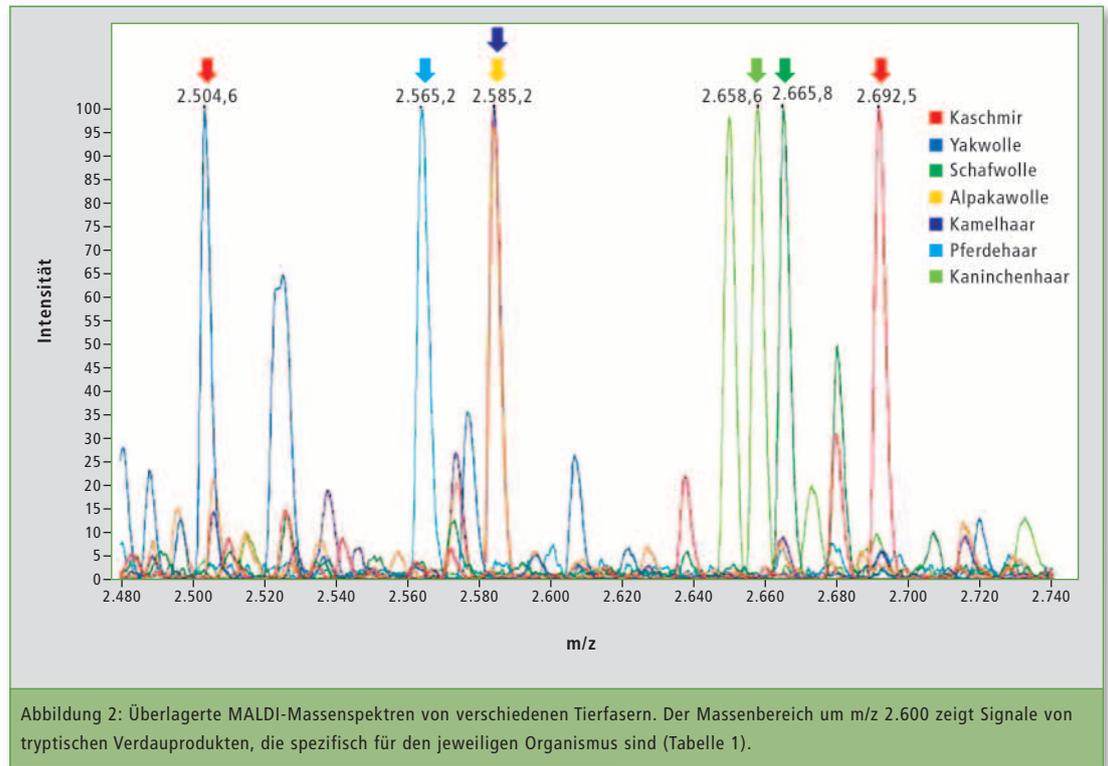


Abbildung 2: Überlagerte MALDI-Massenspektren von verschiedenen Tierfasern. Der Massenbereich um m/z 2.600 zeigt Signale von tryptischen Verdauprodukten, die spezifisch für den jeweiligen Organismus sind (Tabelle 1).

Laser-Desorption/Ionisations-basierte Methode zugelassen, um Tierfasern zu analysieren (ISO 20418-2: 2018). Sie ermöglicht auch eine Quantifizierung, um bestimmte Mischungen nachzuweisen. Ein einzelnes Haar reicht aus, um dessen Ursprung festzustellen. Diese Methode bietet auch Potenzial bei der Analyse von kontaminierten Lebensmitteln, um die Ursache der Verunreinigung zu ermitteln.

Shimadzu hat diese neue Methode auf dem MALDI-8020 Benchtop-Massenspektrometer (Abbildung 1) etabliert. Wegen seines kompakten Designs ist es das Instrument der Wahl für diese Art von Analysen. Die kurze Pumpzeit ermöglicht einen schnellen Probenwechsel und führt zu einer hohen Analysegeschwindigkeit.

Klassische Proteinproben-Präparation

Die Haarproben werden mit einer Schere oder Kugelmühle zerkleinert, mit SDS (Natriumdodecylsulfat) denaturiert, Disulfidbrücken mit DTT (Dithiothreitol) redu-

ziert und mit Iodacetamid alkyliert. Nach einer optionalen Trennung auf einer SDS-Page, tryptischem Verdau und Entsalzung mit ZipTip wird die Probe mit Matrix gemischt und auf das Target aufgebracht. Die MALDI-Analyse zeigt ein charakteristisches Signal im Bereich von m/z 2600 (Abbildung 2).

Dieses Signal lässt sich dem Molekulargewicht eines Verdauprodukts vom Protein Keratin Typ I zuordnen. Keratin ist das wichtigste Protein in Haaren und führt daher zu den höchsten Signalen in diesem Bereich des Massenspektrums; so lässt es sich leicht erkennen beziehungsweise zuweisen. Tabelle 1 zeigt, dass diese Signale

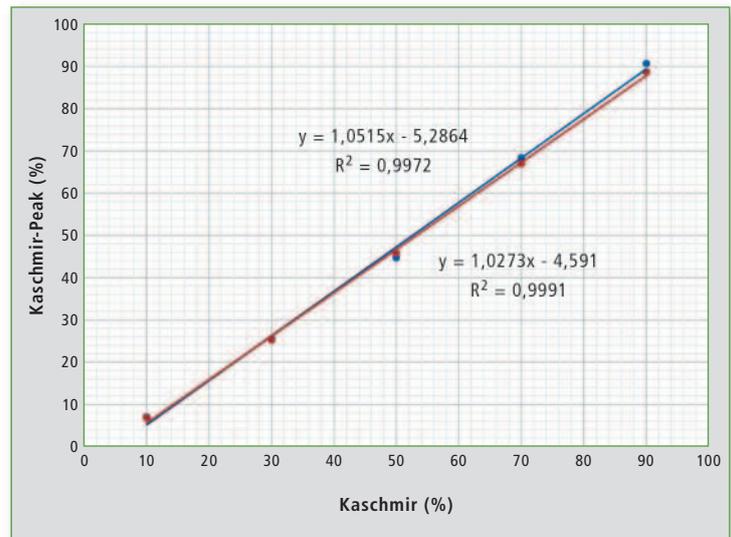


Abbildung 4: Relative Quantifizierung von Mischgeweben aus Kaschmir und Schafwolle mit verschiedenen Mischungsverhältnissen

spezifisch für verschiedene Organismen sind. Einzig Kamel und Alpaka lassen sich wegen ihrer engen Verwandtschaft nicht voneinander trennen.

Relative Quantifizierung ermöglicht Identifizierung von Mischgeweben

Die gleiche Methode erlaubt es auch, Mischgewebe zu identifizieren. Abbildung 3 zeigt beispielhafte Massenspektren von Mischgeweben aus Schafwolle und Kaschmirhaar. Das Verhältnis der Höhen der verschiedenen spezifischen Signale von Kaschmir (m/z 2.691) und Schafwolle (m/z 2.664) gibt das Verhältnis der verschiedenen verwendeten Fasertypen im Mischgewebe wieder.

Aus diesen Daten lässt sich eine Kalibrationskurve (Abbildung 4) ableiten. Dazu werden die Signalintensitäten der beiden spezifischen Signale betrachtet und der Anteil des Kaschmir-Signals an der Summe dieser beiden Intensitäten berechnet. Die Auftragung ergibt eine gute lineare Abhängigkeit.

Fazit

Mit der MALDI-MS Methode lassen sich die Angaben auf dem Etikett auf ihren Wahrheitsgehalt überprüfen. Sie bietet qualitative und quantitative Analysen. So lässt sich nachweisen, ob generell Kaschmir enthalten ist, ebenso, wie groß dessen Anteil im Mischgewebe ist. Die technische Ausstattung sorgt für eine hohe Analysegeschwindigkeit.

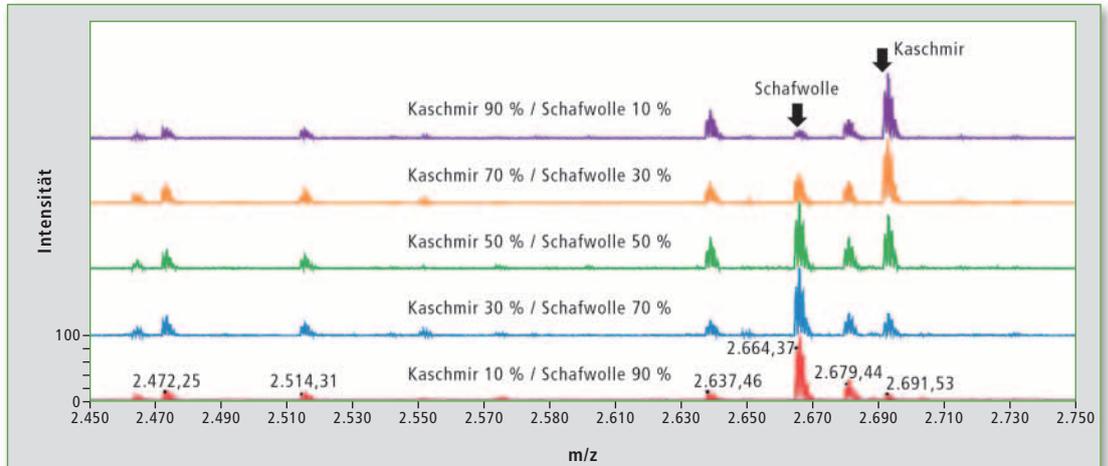


Abbildung 3: Relative Quantifizierung von Mischgeweben aus Kaschmir und Schafwolle mit verschiedenen Mischungsverhältnissen

Organismus	Keratin Typ I Protein	Aminosäuresequenz	[M + H] ⁺ Molmasse *1
Kaschmir	Keratin 33A [Capra hircus]	YSCQLNQVQSLIVNVESQLAEIR	2.692,38
Yak	Keratin Typ I microfibrillar, 47,6 kDa-like [Bos mutus]	YSSQLAQVQGLIGNVESQLAEIR	2.504,81
Schaf	Keratin 33B [Ovis aries]	YSCQLSQVQSLIVNVESQLAEIR	2.666,03
Kamel/Alpaka	Keratin, Typ I microfibrillar, 47,6 kDa [Camelus dromedaries]	YGSQLSQVQGLITNVEHQLAEIR	2.584,90
Pferd	Keratin 33A [Equus caballus]	YSSQLSQVQGLITNVESQLAEIR	2.564,86
Kaninchen	Keratin, Typ I cuticular Ha3-1 [Oryctolagus cuniculus]	YSSQLSQVQCMISNVESQLGEIR	2.657,99
Hund	Keratin 33A [Canis lupus familiaris]	YSSQLNQVQCMITNVESQLAEIR	2.713,07
Ratte	Keratin 31 [Rattus norvegicus]	YSSQLSQVQCLITNVESQLGEIR	2.653,98
Mensch	KRT34 protein [Homo sapiens]	YSSQLSQVQSLITNVESQLAEIR	2.594,89

Tabelle 1: Spezifische Aminosäure-Sequenzen der verschiedenen Organismen. *1 Die Molmasse der Cysteinreste wurde nach Carbamidomethylierung mit Iodacetamid berechnet

Weitere Informationen zu diesem Beitrag:

- Application news LAAN-A-TM-E065 und LAAN-A-TM-E073





Wissenschaft und Shakespeare

Experimentieren außerhalb des Labors: Nah-Infrarotspektroskopie zur Messung kortikaler Aktivität

Bilder aus dem Gehirn zu erfassen, was passiert, wenn Menschen im sozialen Austausch sind, verlangte bisher von den Versuchsteilnehmern, sich in einem kontrollierten Umfeld, einem Labor aufzuhalten. Mit einer neuen Technologie von Shimadzu zeigen Forscher vom University College London, dass sich Versuche dieser Art jetzt auch außerhalb des Labors durchführen lassen, etwa auf einer Theaterbühne.

Es waren nur noch wenige Tage bis zum ersten Auftritt vor Live-Publikum. Während einer Probe beobachtete Antonia Hamilton, Professorin am Institut für kognitive Neurowissenschaften des University College London (UCL), die Schauspieler bei den Proben eines Stücks von Shakespe-

peare. Normalerweise ziehen Neurowissenschaftler Bücher mit „Neuron“ und „Wahrnehmung“ im Titel gegenüber „Hamlet“ oder „Mitsommernachtstraum“ vor, aber Hamilton ist überzeugt, dass die Darsteller zu studieren, neue Erkenntnisse über die menschliche Wahrnehmung und Kognition sozialer Interaktion bringen und die Unterschiede zur Informations- und Wahrnehmungsverarbeitung von autistischen Personen aufzeigen könnte.

Autismus-Spektrum-Störung (Autism spectrum condition = ASC) ist eine Neuroentwicklungsstörung, die die Sozial- und Kommunikationskompetenzen beeinflusst. In den Vereinigten Staaten wird derzeit bei einem von 68 Kindern ASC [1] diagnostiziert, aber es bleibt ein dringender



Dr. Ilias Tachtsidis und Prof. Antonia Hamilton

Bedarf für verbesserte Diagnosen; es werden effektive Wege gesucht, diesen Kindern beim Erlernen sozialer Fähigkeiten zu helfen.

Die Idee, Schauspieler zur Untersuchung von ASC einzusetzen, kam Hamilton, als sie fünf Jahre zuvor von der Theaterdirektorin und Schauspielerin Kelly Hunter kontaktiert wurde, die Aufführungen in die Therapie für Autisten einbezog. Hamilton besuchte Hunters Arbeit und erkannte einen möglichen wissenschaftlichen Ansatz, insbesondere durch ihren Zugang zur funktionellen Nah-Infrarotspektroskopie von Shimadzu, speziell fNIRS (functional near infrared spectroscopy). fNIRS ist eine nicht-invasive Methode, die Infrarotlicht nutzt, um kortikale Aktivität zu messen, die sich im autistischen Gehirn anders darstellen könnte.

»Ein Schauspieler ist berufsbedingt darauf trainiert, gleiche Interaktionen immer wieder vorzuführen. Das bedeutet, dass wir die Hirnaktivitätsmuster dieser Interaktionen über viele Wiederholungen messen können, um ein valides Hirnsignal zu erhalten«, sagt Hamilton.

Nach Beobachtung von Hunters Arbeit, schloss Hamilton: **»Ich erkannte, dass es ein guter experimenteller Impuls sein würde, den wir mit einer Bildgebung des Gehirns kombinieren könnten. Da ich Zugang zum fNIRS System von Shimadzu und zu Ilias hatte, dachte ich: ‚Lasst es uns zusammenfügen.‘**

fNIRS und Sauerstoffanreicherung im Blut

„Ilias“ ist Dr. Ilias Tachtsidis, außerordentlicher Professor am UCL im Fachbereich für medizinische Physik und Biomedizintechnik und ein Wellcome Trust Senior Fellow, der fNIRS für den klinischen Einsatz entwickelt. Vor der Anwendung von fNIRS auf ASC hat Tachtsidis ihre Vorteile in neonatalen Einrichtungen gezeigt, mit der Ärzte einen schnellen Zugang zum Zustand reaktionsarmer Säuglinge haben [2]. In diesen

Fällen ist eine der dringenden Schlussfolgerungen, ob das Gehirn genügend mit Sauerstoff versorgt wird.

»Der offizielle Fachbegriff lautet, hypoxisch-ischämischer Vorfall, oft auch bezeichnet als ‚Geburtsasphyxie.‘ Säuglinge mit einer schweren Geburtsasphyxie werden an einer



»In der Maske« des UCL (University College London)



erheblichen Hirnschädigung leiden und zeigen im späteren Leben wahrscheinlich ernsthafte Entwicklungsstörungen des Nervensystems«, sagt Tachtsidis.

»Es gibt wichtige Hinweise, die das medizinische Personal solche Vorfälle vermuten lassen: Der Säugling ist blau. Er atmet nicht gut. Er ist reaktionslos. Aber die Ärzte besitzen keine direkte Gehirn-Messmethode.«

Nah-Infrarotlicht kann gerade tief genug ins Gehirn eindringen, um Ereignisse etwa 20 mm unterhalb der Kopfhaut zu messen. Da sauerstoffreiches und sauerstoffarmes Hämoglobin unterschiedliche Farben haben, können Messungen der Lichtabsorption im Kortex eine quantitative Hämoglobinanalyse liefern. Daher ist fNIRS ein starkes Forschungswerkzeug, um

»Sie müssen die Menschen in einen Scanner stecken, zumeist im Keller, und sie müssen dort ruhig ausharren. Es ist eine sehr künstliche Umgebung. Nicht jeder Patient reagiert positiv auf eine fMRI, und nicht jeder Patient sollte in einen MRI-Scanner gesteckt werden«, sagt Tachtsidis.

Demgegenüber sind Geräte wie das fNIRS von Shimadzu transportabel und erlauben Messungen, die außerhalb des Labors stattfinden; zudem werden andere Vitalwerte gleichzeitig erfasst, wie Blutdruck, Herzschlag und Körpertemperatur. In der neuesten Version, LIGHTNIRS*, geht die Transportierbarkeit noch einen Schritt weiter; sie erlaubt es Wissenschaftlern, Menschen bei normalen sozialen Interaktionen zu beobachten.

Beispiellose Mobilität

Tachtsidis sagt, dass LIGHTNIRS eines der höchstentwickelten kommerziellen Geräte für den Forschungseinsatz in Rehabilitation und Robotik ist.

»Das Gerät ist vollkommen neuartig. Es nutzt drei Wellenlängen des Lichts. Wenn man zwei Moleküle auflösen will, benötigt man mindestens zwei Wellenlängen. Je mehr Wellenlängen zur Verfügung stehen, desto besser ist die Quantifizierung,« sagt er.

Die neu hinzugefügten Geräte-Eigenschaften überraschen Tachtsidis nicht angesichts seiner Erfahrung mit Shimadzu und der fNIRS-Industrie.

»In unserer Wissenschaftsgemeinschaft kennen wir Shimadzu. Es war eines der ersten Unternehmen, das diese Technologie kommerzialisiert hat. Das zeigt uns, wie Innovation in diesem Unternehmen umgesetzt wird. Ich konnte erkennen, dass Shimadzu frühzeitig ein hohes Risiko eingegangen ist«, sagt er. ♦



Vorhang auf! »Rucksack« und »Badekappe« bereit zum Einsatz

LIGHTNIRS besteht aus einer Kopfhülle, ähnlich einer schwarzen Badekappe, und einem kleinen Rucksack, wie ihn auch Langstreckenläufer tragen [3]. Die Kopfbedeckung ist flexibel, so dass sie sich allen Größen anpasst, vom Kind bis zum Erwachsenen. Die Messsonden lassen sich an unterschiedlichen Positionen setzen. Diese Ausstattung erlaubt fNIRS-Experimente außerhalb des Labors, also auch auf einer Theaterbühne. Um die erfassten Daten in Hamiltons Projekt nutzbar zu machen, ist eine Reproduzierbarkeit der Versuche unerlässlich. Tachtsidis und Shimadzu haben Datenerfassung und Analysesoftware angepasst, um für Hamilton sicherzustellen, dass die Daten so zuverlässig sind, als hätte sie sie in ihrem Labor erhoben.

»Wir brauchen reproduzierbare Interaktionen. Wir haben unsere Darsteller die gleichen Szenen

8- bis 10-mal spielen lassen. Das gibt uns einen ausreichenden Signalfang, um das Muster der Hirnaktivität zu erkennen«, sagt sie.

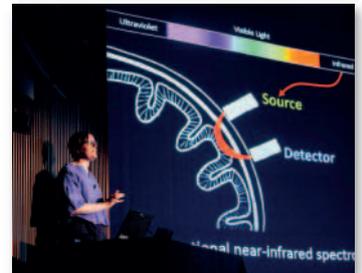
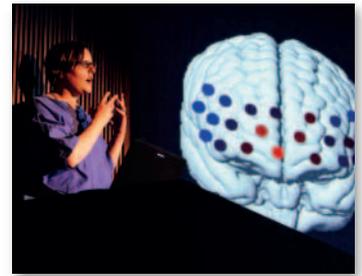
Da Schauspieler darin außergewöhnlich sind, Handlungen selbstständig zu wiederholen, erhofft sich Hamilton, eine Datenbank aufbauen zu können, die das Verhalten des Gehirns im Verlauf bestimmter sozialer Wechselwirkungen dokumentiert. Diese kann dann als Basis genutzt werden, Hirnanomalien bei Menschen mit sozialen Defiziten zu erkennen.

Hamilton beurteilt ihren Ansatz als einzigartig. **»Soweit ich weiß, hat weltweit niemand bildgebende Hirndaten vor Publikum erfasst«,** sagt sie. Gleichwohl bleibt das Hauptanliegen des Projektes eindeutig:

»Anhand von Beobachtungen, wie sich ein Gehirn bei bestimmten sozialen Interaktionen verhält, wollen wir Verhaltenstherapien finden, die es für autistische Kinder angenehmer machen, mit Menschen zu interagieren.«

* LIGHTNIRS ist ein transportables funktionelles Nah-Infrarotsystem für die Forschung
https://www.shimadzu.com/an/lifescience/imaging/nirs/light_top.html

• Die Information inklusive Partner und Titel von Personen in diesem Artikel entsprechen dem Zeitpunkt der Interviews (Mai 2019).



Prof. Hamilton erklärt dem Publikum fNIRS

Literatur

- [1] Baio, J. et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. MMWR Surveill Summ 67, 1-23, doi:10.15585/mmwr.ss6706a1 (2018).
- [2] Bale, G. et al. Oxygen dependency of mitochondrial metabolism indicates outcome of newborn brain injury. J Cereb Blood Flow Metab, 271678X18777928, doi:10.1177/0271678X18777928 (2018).
- [3] Pinti, P. et al. Using Fiberless, Wearable fNIRS to Monitor Brain Activity in Real-world Cognitive Tasks. J Vis Exp, doi:10.3791/53336 (2015).



Schauspieler im Dienst der Wissenschaft

Lernen in neuem Glanz

Social Day 2019: Shimadzu-Mitarbeiter erneuern Außenbereich einer Förderschule



Außenbereich in neuem Glanz

Für eine angenehmere Atmosphäre unterstützten die Helfer bei der Neugestaltung des Außenbereichs der Eingangsklassen. Bauen, Pflastern, Jäten und Streichen standen auf der Tagesordnung. Die Schule freut sich nun über ein neues Gartenhaus zur Aufbewahrung von Spiel- und Bewegungsmaterialien sowie über eine neugepflasterte Fläche. Auch der Weidezaun der Tiere wurde ausgebaut. Bei sonnigem Wetter befreiten die Teilnehmer des Social Days den Außenbereich von Unkraut, sodass das Gelände der Schule nun in neuem Glanz erstrahlt. Während ihrer Zeit vor Ort erhielten die Shimadzu-Mitarbeiter außerdem einen guten Einblick in die Herausforderung und Vielseitigkeit einer Förderschule.

»Wir haben uns sehr über das Engagement der Mitarbeiter von Shimadzu gefreut«, teilte Schulleiterin Sirka Justus mit. »Vielen Dank für die Unterstützung und Hilfe von allen Schü-



lerinnen und Schülern sowie Lehrkräften. Darüber hinaus habe ich mich auch sehr über das Interesse gefreut, dass die Shimadzu-Mitarbeiter an unserer Arbeit in der Schule gezeigt haben.«

Zusammen Verantwortung übernehmen

Für Shimadzu gehört es zum unternehmerischen Selbstverständnis, auch gesellschaftlich Verantwortung im nahen Umfeld zu übernehmen. Neben der Philosophie, „der Gesellschaft durch Wissenschaft und Technik zu nützen“, zählt auch gegenüber der Umwelt und den Mitmenschen einen Beitrag für die Gemeinschaft zu leisten. Shimadzu bedankt sich bei den 25 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern von der Deutschland- und Europa-Organisation und blickt gespannt auf zukünftige Projekte.

Förderung durch Tiere und Pflanzen – unter diesen Schwerpunkten stand der 6. Social Day von Shimadzu. Im September 2019 trafen sich 25 freiwillige Helfer aus dem gesamten Unternehmen für einen Tag, um sich gemeinsam in der Duisburger Nachbarschaft sozial zu engagieren. Mit Unterstützung der Stadt haben Shimadzu-Mitarbeiter geholfen, die städtische Förderschule „Am Rönbergshof“ in Duisburg-Beeck zu renovieren.

»Es war uns eine besondere Freude, die Duisburger Schule mit dem individuellen Schwerpunkt 'Pflanzen und Tiere' durch den Bau eines Gartenhauses und Arbeiten am Außengelände der Tiere zu unterstützen«, erklärte Jürgen Semmler, Geschäftsführer Shimadzu Deutschland.

Fähigkeiten unterstützen, das Leben aktiv zu gestalten

Die Ganztagschule, die auf geistige Entwicklung ihrer Schülerinnen und Schüler spezialisiert ist, bietet verschiedene Unterrichts- und Förderangebote. In kleinen

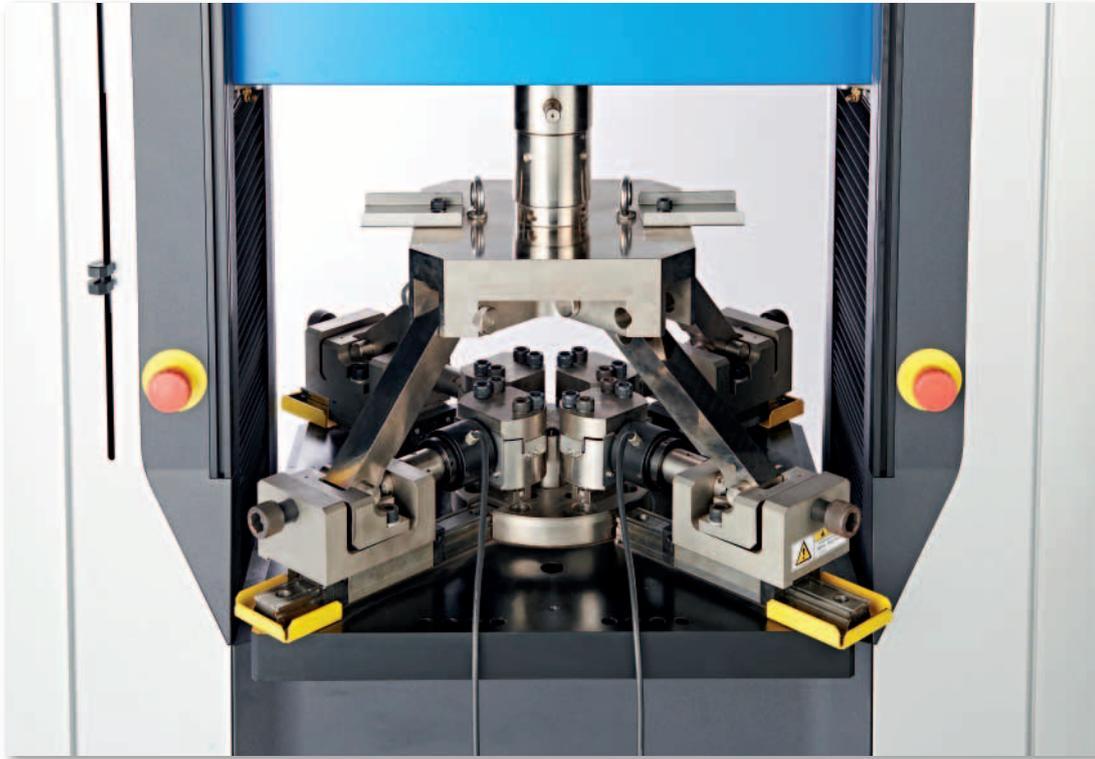
Klassen erlernen die Kinder und Jugendlichen Fähigkeiten, um ihr zukünftiges Leben aktiv und vielfältig zu gestalten. Auch die zusätzliche Arbeit mit den schuleigenen Schafen und Eseln sowie im Pflanzgarten trägt zur individuellen Förderung bei. Durch den Einsatz von mindestens zwei Lehrkräften pro Klasse erhalten die Schülerinnen und Schüler die Aufmerksamkeit, die sie brauchen.





Ihre Testmaschine nach Wunsch

Neuer Testmaschinen-Konfigurator stellt die individuelle Maschine zusammen



Man kennt es von Autos, man kennt es von Müsli, von Kosmetik, Mode, Möbeln und mehr – die individuelle Konfiguration von Produkten und Merkmalen, die die eigenen Wünsche bedienen und den Bedarf im täglichen Einsatz abbilden.

Besonders in B2B-Welten unterstützen applikationsspezifische Produkte, die Effizienz von Arbeitsschritten und Prozessen zu verbessern und so die Produktivität am Arbeitsplatz zu erhöhen.

Shimadzu hat nun den TM-Konfigurator auf seine Website gestellt, ein Tool für Nutzer, ihre eigene Testmaschine nach Wunsch zusammenzustellen. Unter <https://www.shimadzu.com/an/test/tmc/> werden die Nutzer schrittweise durchs Konfigurationsmenü geführt; am Ende erhalten sie die Testmaschine entsprechend der benötigten Aufgaben und Einsätze. Sie können per Mausklick aus einer Bandbreite von Möglich-

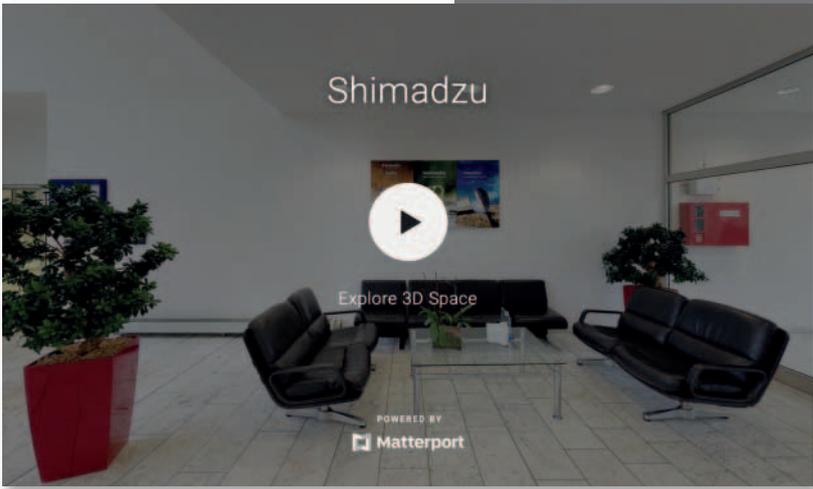
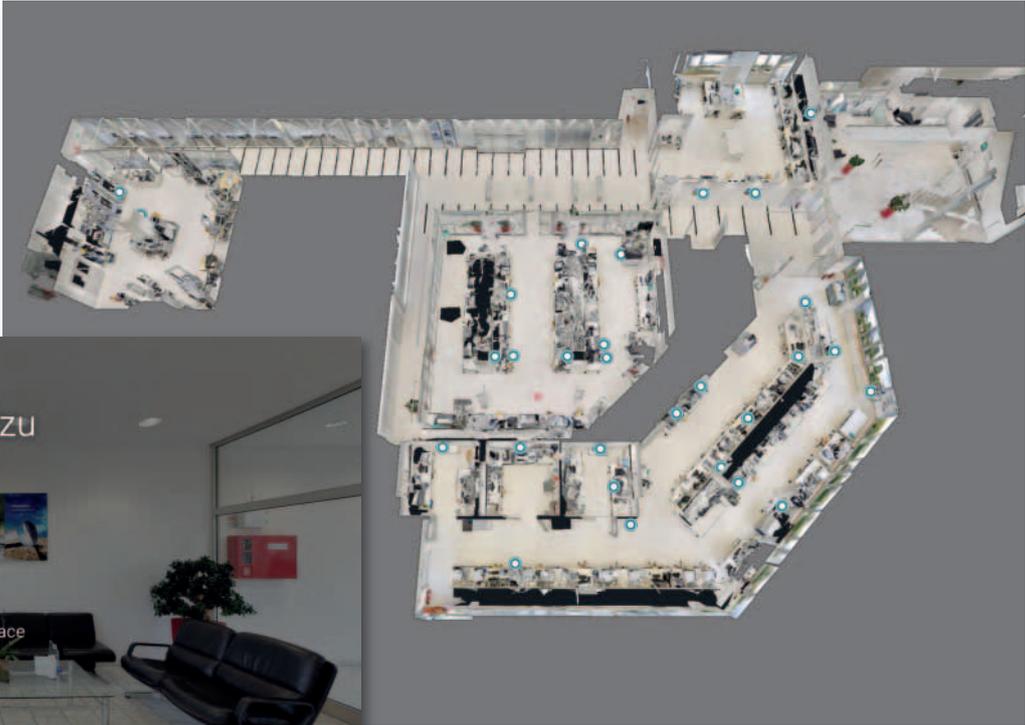
keiten das zu testende Material auswählen, die Testmethode, die Abmessungen der Probe, die Leistungskraft der Testmaschine, die Temperatur der Testumgebung, die Griffe und die Extensometer.

Zusätzlich wird das Wunschsystem mit Spezifikationen in

einer Zusammenfassung hinterlegt.

Der TM-Konfigurator erlaubt, sich seiner maßgeschneiderten Testmaschine zu nähern und auch Alternativen auszuprobieren, um gezielt mit der Produktberatung von Shimadzu in die Details einzusteigen.





Excellence in Science im Raum erleben

Virtueller Rundgang durch die Shimadzu Laborwelt

Wer noch nicht die Shimadzu Laborwelt in Duisburg persönlich besucht hat, der kann diese nun virtuell in der brandneuen 3D-Panoramatour erleben.

Unter <https://www.shimadzu.eu/virtual-3d-tour> können Sie die Tour starten. Von dort geht es direkt in die Laborwelt, wo sich

auf über 1.500 qm realem Raum Testflächen für das gesamte Produktsortiment öffnen – von Chromatographie, über Spektroskopie, Summenparameter (TOC), Massenspektrometrie bis hin zu Materialprüfmaschinen.

Von der Lobby aus lassen sich per Mausklick komfortabel alle Labore betreten. Knapp 30 Sta-

tionen laden dazu ein, Instrumente, Poster und das Unternehmen kennenzulernen. Hinter den Touchpoints verbergen sich kurze Videos und Detailansichten. Die Shimadzu Laborwelt wird auch für Trainings und Weiterbildungen genutzt sowie für Demo-Möglichkeiten. Außerdem entwickelt Shimadzu dort Lösungen für die wachsenden Herausforderungen der Kunden.



Einfach QR-Code scannen und die Laborwelt virtuell erleben.





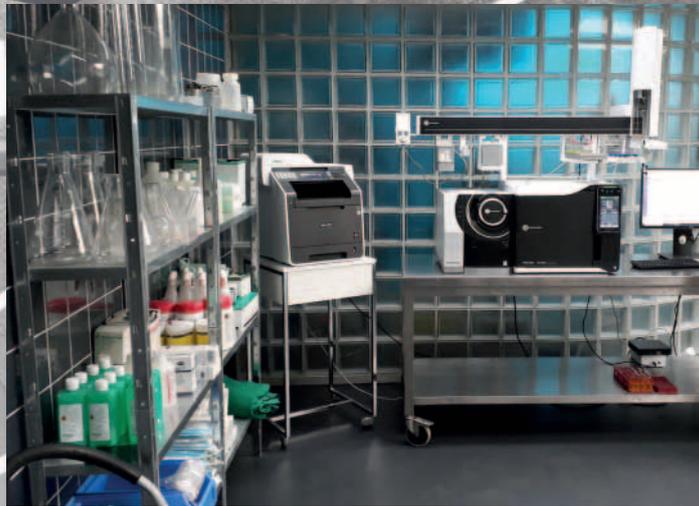
Mit Shimadzu auf Verbrecherjagd

GCMS assistiert Ermittlerduo im »Tatort« aus Münster

Selbstmord oder Mord? In der populärsten Krimiserie Deutschlands half ein GCMS-QP2020 NX zwei mysteriöse Todesfälle aufzuklären. Kommissar Thiel und der Rechtsmediziner Prof. Boerne aus Münster bewegen sich in ihrem 36. Fall in den Koordinaten zwischen Mafia, Geheimdienst und Edelsteinschieberei.

Wurde ein Münsteraner Globetrotter und Diamantenschmuggler wirklich erwürgt, wie die Spuren am Hals vermuten ließen? Und beging später seine Schwester tatsächlich Selbstmord – oder war beides nur inszeniert, weil die Opfer zuvor mit Geheimdienstmethoden durch eine Injektion umgebracht wurden?

Weit über 10 Mio. Zuschauer sind regelmäßig dabei, wenn das beliebte Ermittlerduo aus Münster mit Esprit und Sprachwitz seine Fälle löst. Es ist eines von 23 Teams, die in verschiedenen Großstädten in Deutschland, Österreich und der Schweiz 35 Mal pro Jahr auf Verbrecherjagd gehen – immer sonntags, zur besten Sendezeit. Seit 1970 läuft die Tatort-Serie, und seit 2002 ermitteln Thiel und Boerne.



GCMS – der wissenschaftliche Assistent

Eine Blutanalyse brachte diesmal die Fahnder auf die Spur des Täters. 20 Sekunden im Fokus des Films, zeigte der GCMS-QP2020 NX, was er kann. Im Knochenmark der Toten ließen sich „Metaboliten einer raffiniert pharmakologisch-modifizierten Variante des Wirkstoffs Ketamin nachweisen“, wie Boerne Thiel mitteilte. Dieser Arzneistoff für Human- und Tiermedizin, wissenschaftlich: ein chirales Arylcyclohexylamin, wird vor allem in der Anästhesie und

bei der Schmerzbehandlung genutzt.

Unter anderem die forensische Toxikologie sowie die Analyse von Stoffwechselprodukten (Metabolomik) sind die Domänen der neusten Generation der Quadrupol- und Triple-Quadrupol-Systeme GCMS-QP2020 NX und GCMS-TQ8040 NX. Das jüngste Mitglied der Produktfamilie, das GCMS-TQ8050 NX, wurde speziell für die Ultra-Spurenanalytik entwickelt und ermöglicht Analysen im Femtogramm-Bereich (Teile per Billiarde). Der automatische

Probengeber AOC-6000 als multifunktionales Tool unterstützte Prof. Boerne in der Analyse, sodass der Forensiker schnell und produktiv das entscheidende Ergebnis erzielen konnte.

Mitarbeiter von Shimadzu Deutschland haben den GCMS-QP2020 NX im Dezember 2018 an den Drehort gebracht. Zu dieser Zeit wurde die Folie gedreht, die dann zwölf Monate später kurz vor Weihnachten auf den Bildschirm ging.

Während eines kompletten Drehtags konnten die Mitarbeiter hinter die Kulissen der Filmproduktion blicken und den technischen, personellen und organisatorischen Aufwand beobachten, der notwendig ist, um wenige Minuten Film zu drehen. „Ein Drehtag für 2-3 Minuten Film“ ist eine Faustregel für Spielfilme. Sie gilt auch für eine Tatort-Folge: 25-30 Drehtage sind pro Produktion vorgesehen.

Der Showdown am Filmende fand dann in einer Mühle statt. Viel Mehl, viel Staub, ein Bluff, und dann der Schusswechsel. Der Täter hatte keine Chance und wurde verdient abgeführt.

Shimadzu live

107. Brau- und maschinentechnische Arbeitstagung
Leipzig, Deutschland
9. - 11.3.2020
vlb-berlin.org/frueh2020

ECR
Wien, Österreich
11. - 14.3.2020
www.myesr.org/congress

Food Integrity
London, Großbritannien
18. - 19.3.2020
foodintegrityevent.com/

Bioprocessing Summit Europe
Barcelona, Spanien
24. - 26.3.2020
bioprocessingeurope.com/

5th Iberian Conference on Structural Integrity
Coimbra, Portugal
25. - 27.3.2020
ibcsi.pt/

13th Annual Proteins & Antibodies Congress
London, Großbritannien
27. - 29.4.2020
oxfordglobal.co.uk/biologics-series/proteins/

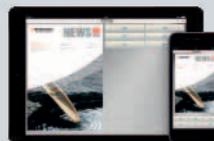


@ShimadzuEurope

NEWS – gedruckt und digital



Printversion: Wenn Sie die Shimadzu NEWS regelmäßig erhalten wollen, senden Sie uns einfach Ihre Post-Adresse an folgende E-Mail: shimadzu-news@shimadzu.eu



Auch als App: Die Shimadzu NEWS gibt es auch als WebApp unter www.shimadzu-webapp.eu



Registrieren Sie sich für unseren Newsletter:
www.shimadzu.eu/newsletter