

Die digitale Schweißanalyse

Eine Chance mit Herausforderungen

Bis heute wurden zahlreiche Proteine, Peptide, Metaboliten und Medikamente im Schweiß nachgewiesen (1–5). Schweiß wird nicht invasiv gewonnen und kann somit repetitiv abgenommen werden. Die fortschreitende technologische Entwicklung auf dem Gebiet der Sensorik ermöglicht es in naher Zukunft, die digitale und laborunabhängige Schweißanalyse direkt auf der Haut durchzuführen (6). Somit verspricht die digitale Schweißanalyse, einen wichtigen Beitrag zur Patientenversorgung der Zukunft zu leisten.

Foto: zVg



Noé Brasier

von Noé Brasier^{1,2}

Die menschlichen Schweißdrüsen teilen sich grob in ekkrine und apokrine Schweißdrüsen auf (7). Ekkrine Schweißdrüsen kommen an den meisten Stellen der Haut vor, die apokrinen Schweißdrüsen sind meist axillär und perianal lokalisiert (7, 8). Die ekkrinen Schweißdrüsen sezernieren einen primär wässrigen, die apokrinen Drüsen einen viskösen und lipidreichen Schweiß (9). Die ekkrinen Schweißdrüsen dienen primär der Thermoregulation, während die apokrinen Schweißdrüsen im Rahmen der Kommunikation von Gerüchen am ehesten eine soziale Funktion einnehmen (7). Eine Veränderung der Schweißproduktion tritt bekanntermassen im Rahmen verschiedener Erkrankungen auf. Es kommt zu Nachtschweiß im Rahmen von akuten Infektionen, aber auch bei onkologischen Tumorleiden. Ein exzessives oder vermindertes Schwitzen wird zudem im Rahmen von Stoffwechselerkrankungen im Zusammenhang mit der Schilddrüse beschrieben. Klinische Schweißtests existieren nur wenige. Der bekannteste Test erfolgt zur Diagnose der Mukoviszidose bei Säuglingen (10). Dabei werden die Chloridkonzentrationen im Schweiß zur Detektion einer Störung der Chloridkanäle exokriner Drüsen untersucht (11). Der thermoregulatorische Schweißtest (TST) dient dagegen zum Nachweis von Veränderungen des Schwitzens mittels eines auf die Haut aufgetragenen Indikatorpulvers nach Aufenthalt in einer Wärmekammer (12). Bei Patienten mit einer Small-Fiber-Neuropathy (SNF) kann somit eine eingeschränkte sudoromotorische Funktion im TST nachgewiesen werden (13).

¹ Institut für Translationale Medizin, ETH Zürich

² Department für Digitalisierung & ICT, Universitätsspital Basel

Schweissmessung

Schweiß wird derzeit entweder passiv mit Filterpapier oder aktiv durch Stimulation der Schweißdrüsen gesammelt (2, 14). Die passive Schweißsammlung erfolgt durch Auflegen des Filterpapiers auf die entsprechende Hautstelle über mehrere Minuten beziehungsweise Stunden. Der gewonnene Schweiß repräsentiert dabei eine Summe über die Zeit, während der die Schweißrate stark schwanken kann. Die aktive Induktion der Schweißsekretion führt zu einer konstanten Schweißabgabe (15). Das Prozedere der Induktion ist relativ komplex, da neben einer lokal chemischen Stimulation ein lokaler elektrischer Strom zum Einsatz kommt (Dauer total ca. 1 h) (14). Die Bestimmung der optimalen Methode zur Schweißentnahme ist noch Gegenstand wissenschaftlichen Diskurses (7). Nach passiver oder aktiver Schweißsammlung müssen die Proben heutzutage entweder direkt verarbeitet oder entsprechend gelagert werden (bei Proteinanalysen meist bei -80°C). Die Analysen werden dann meist mit Massenspektrometrie in spezialisierten Einrichtungen durchgeführt (2, 16).

Die digitale Schweißanalyse (internetfähige Sudorologie)

Die internetfähige (mit dem Internet verbindbare) Sudorologie, die auch als digitale Schweißanalyse bezeichnet wird, beruht auf der Analyse von Schweiß direkt auf der Haut durch mit dem Internet verbundene Biosensoren (Abbildung) (17). Verschiedene auf Mikrofluidik basierende Schweißbiosensoren sind in Entwicklung. Die selektive und quantitative Bindung von Biomarkern im Schweiß basiert unter anderem auf Aptameren (kurze Nukleinsäuresequenz) oder auf einem chemisch basierten Farbumschlag (18, 19). Die beschriebenen Biosensoren verbinden sich dank Bluetooth, oder Near Field Communication (NFC) mit Appli-

kationen auf einem Smartphone. Diese Applikationen verarbeiten den Biosensorinput zu einem verständlichen und ablesbaren Datenpunkt. Mithilfe künstlicher Intelligenz können diese Werte zudem automatisiert in einen komplexen Zusammenhang gestellt und interpretiert werden (20). Dank cloudbasierten Netzwerken können diese Daten sofort auf sicheren Datenspeichern hinterlegt und/oder mit dem behandelnden Arzt geteilt werden (21, 22). Die internetfähige Sudo-rologie eröffnet somit die Möglichkeit für eine digitale, nicht invasive und molekulare Diagnostik der Zukunft.

Ein erster kommerziell käuflicher Sensor lieferte bereits Einsichten in Schweißrate und Chloridkonzentrationen bei Athleten im Rahmen der Überwachung ihrer Hydratierung (23). Der Nachweis von Antibiotikaspiegeln im Schweiß stellt eine weitere vielversprechende Anwendung der digitalen Schweißanalyse der Zukunft dar (24). Die Veränderungen der Antibiotikakonzentrationen könnten zur Überwachung von therapeutischen Antibiotikaspiegeln bei Gewebeeinfektionen genutzt werden (3, 25, 26). Aufgrund der einfachen Platzierung des Sensors in unmittelbarer Nähe zum Infektionsgebiet ist die Schweißanalyse somit eine grosse Chance, um die Frage zu klären, wie gut das Antibiotikum durch das Gewebe zum Ort der Infektion penetriert. Das ist unter anderem bei kritischen oder chronisch kranken Patienten für die optimale Therapieeinstellung entscheidend (27, 28).

Die Herausforderungen

Die Sensortechnologie ist noch nicht bereit für den breiten Einsatz, zudem werden die Biomarkerkonzentrationen durch die starke Dynamik der Schweißsekretion beeinflusst.

Die Technologie konnte durch die Entwicklung von Sensoren für komplexere Moleküle wie die Harnsäure kürzlich entscheidend vorangebracht werden (29). Mit der Normierung der Biomarkerkonzentrationen mittels Schweißrate wurden ausserdem wichtige Informationen für die Standardisierung gewonnen (30). Die Wahl der besten Vorgehensweise zur Schweißsammlung ist weiterhin unklar und noch nicht abschliessend definiert. Voraussichtlich sind beide Arten, die aktive und die passive Methode, je nach Indikation von Nutzen.

Korrespondenzadresse:

Dr. Noé Brasier
 Institut für Translationale Medizin
 Leopold-Ruzicka-Weg 4
 8093 Zürich
 E-Mail: noekarl.brasier@hest.ethz.ch

Merkpunkte:

- Im Schweiß sind verschiedene Biomarker nachweisbar, die nicht invasiv gewonnen werden können.
- Schweiß kann in Zukunft durch tragbare Biosensoren (wearables) direkt auf der Haut untersucht und mit Smartphones vor Ort analysiert und interpretiert werden.
- Verschiedene Herausforderungen wie die noch unreife Technologie, die ausstehende Standardisierung der Biomarkerkonzentrationen sowie die Bestimmung der besten Art der Schweißsammlung müssen noch gemeistert werden.



Abbildung: Farbumschlag-basierter Biosensor für die Schweißanalyse auf der Haut
 (Bildquelle: Reprinted from (19). © The Authors, some rights reserved; exclusive licensee American Association for the Advancement of Science. Distributed under a Creative Commons Attribution Non-Commercial License 4.0 (CC BY-NC) <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

Referenzen:

1. Yu Y et al.: Proteomic and peptidomic analysis of human sweat with emphasis on proteolysis. *J Proteomics*. 2017;155:40-48.
2. Brunmair J et al.: Finger sweat analysis enables short interval metabolic biomonitoring in humans. *Nature Communications*. 2021;12(1):5993.
3. Brasier N et al.: Non-invasive drug monitoring of beta-lactam antibiotics using sweat analysis – a pilot study. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:476.
4. Pearson IB et al.: Lithium in psychiatry. *Nature*. 1971;232(5312):532-533.
5. Baker LB et al.: Body map of regional vs. whole body sweating rate and sweat electrolyte concentrations in men and women during moderate exercise-heat stress. *J Appl Physiol*. 2018;124(5):1304-1318.
6. Gao W et al.: Fully integrated wearable sensor arrays for multiplexed in situ perspiration analysis. *Nature*. 2016;529(7587):509-514.
7. Baker LB: Physiology of sweat gland function: The roles of sweating and sweat composition in human health. *Temperature (Austin)*. 2019;6(3):211-259.
8. Smallegange RC et al.: Sweaty skin: an invitation to bite? *Trends in Parasitology*. 2011;27(4):143-148.
9. Sato K et al.: Morphology and development of an apoeccrine sweat gland in human axillae. *Am J Physiol*. 1987;252(1 Pt 2):R166-180.
10. Rosenstein BJ et al.: The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic fibrosis foundation consensus panel. *J Pediatr*. 1998;132(4):589-595.
11. Naehrig SC et al.: Mukoviszidose-Diagnose und Therapie. *Dtsch Arztebl International*. 2017(114):564-574.
12. Hilz MJ et al.: Methoden zur quantitativen Untersuchung des autonomen Nervensystems. *Der Nervenarzt*. 2005;76(6):767-780.
13. Low VA et al.: Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve*. 2006;34(1):57-61.
14. Macroduct Sweat Collection System – Applications Manual 2020. Letzter Zugriff am 24. April 2022. <https://macroduct.com> – Letzter Abruf 7.9.22
15. Drexelius A et al.: A simple non-contact optical method to quantify in-vivo sweat gland activity and pulsation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2022;69(8):2638-2645.
16. Yu Y et al.: Proteomic and peptidomic analysis of human sweat with emphasis on proteolysis. *J Proteomics*. 2017;155:40-48.
17. Brasier N et al.: Sweat as a Source of Next-Generation Digital Biomarkers. *Digit Biomark*. 2019;3(3):155-165.
18. Zhou W et al.: Aptamer-based biosensors for biomedical diagnostics. *Analyst*. 2014;139(11):2627-2640.
19. Reeder JT et al.: Waterproof, electronics-enabled, epidermal microfluidic devices for sweat collection, biomarker analysis, and thermography in aquatic settings. *Sci Advances*. 5(1):eaau6356.
20. Jin X et al.: Artificial intelligence biosensors: Challenges and prospects. *Biosensors and Bioelectronics*. 2020;165:112412.
21. Bahmani A et al.: A scalable, secure, and interoperable platform for deep data-driven health management. *Nature Communications*. 2021;12(1):5757.

22. Brasier N et al.: Device- and analytics-agnostic infrastructure for continuous inpatient monitoring: a technical note. *Digit Biomark.* 2020;4(2):62-68.
23. Baker LB et al.: Skin-interfaced microfluidic system with personalized sweating rate and sweat chloride analytics for sports science applications. *Sci Advances.* 6(50):eabe3929.
24. Brasier N et al.: Digital biomarkers from sweat analysis for therapeutic drug monitoring in soft tissue infections. Proceedings of the 2021 workshop on future of digital biomarkers; virtual event, Wisconsin: Association for Computing Machinery. 2021;45-50.
25. Brasier N et al.: The Detection of vancomycin in sweat: a next-generation digital surrogate marker for antibiotic tissue penetration: a pilot study. *Digit Biomark.* 2021;5(1):24-8.
26. Brasier N et al.: Next-generation digital biomarkers for tuberculosis and antibiotic stewardship: perspective on novel molecular digital biomarkers in sweat, saliva, and exhaled breath. *J Med Internet Res.* 2021;23(8):e25907.
27. Ray A et al.: Antibiotic tissue penetration in diabetic foot infections: a review of the microdialysis literature and needs for future research. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2015;105(6):520-531.
28. Roberts JA et al.: DALI: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clinical Infectious Diseases.* 2014;58(8):1072-1083.
29. Yang Y et al.: A laser-engraved wearable sensor for sensitive detection of uric acid and tyrosine in sweat. *Nature Biotechnology.* 2020;38(2):217-224.
30. Harshman SW et al.: Rate normalization for sweat metabolomics biomarker discovery. *Talanta.* 2021;223:121797.