

# Automatisierte Labordiagnostik - auch für kleine Labore?

*Automatisierung erreicht immer mehr Bereiche unseres Lebens*

■ Waren automatisierte Systeme zunächst nur im Bereich der industriellen Fertigung und Produktion verfügbar, eroberten sie seit Mitte der 90er Jahre auch den Bereich der Wirkstoffentwicklung und -forschung in der pharmazeutischen Industrie. Auch in der klinischen Diagnostik sind heute Automationsstraßen verfügbar, die die Bestimmung unterschiedlichster klinischer Parameter ermöglichen. Die Systeme ermöglichen die Untersuchung von Tausenden Patientenproben, sind aber auch mit hohen Investitionskosten verbunden. Diese Investitionen lohnen sich i.d.R. nicht für kleinere Labore, die ein geringeres Probenaufkommen haben, dafür aber häufig mit wechselnden Analytikanforderungen konfrontiert werden. Auf der anderen Seite unterliegen auch kleinere Labore einer wachsenden Probenanzahl sowie einem sich weiter verschärfenden Preisdruck. Auch der zunehmende Fachkräfteman-



Prof. Dr.-Ing. habil. Kerstin Thurow,  
Center for Life Science Automation, Uni-  
versität Rostock

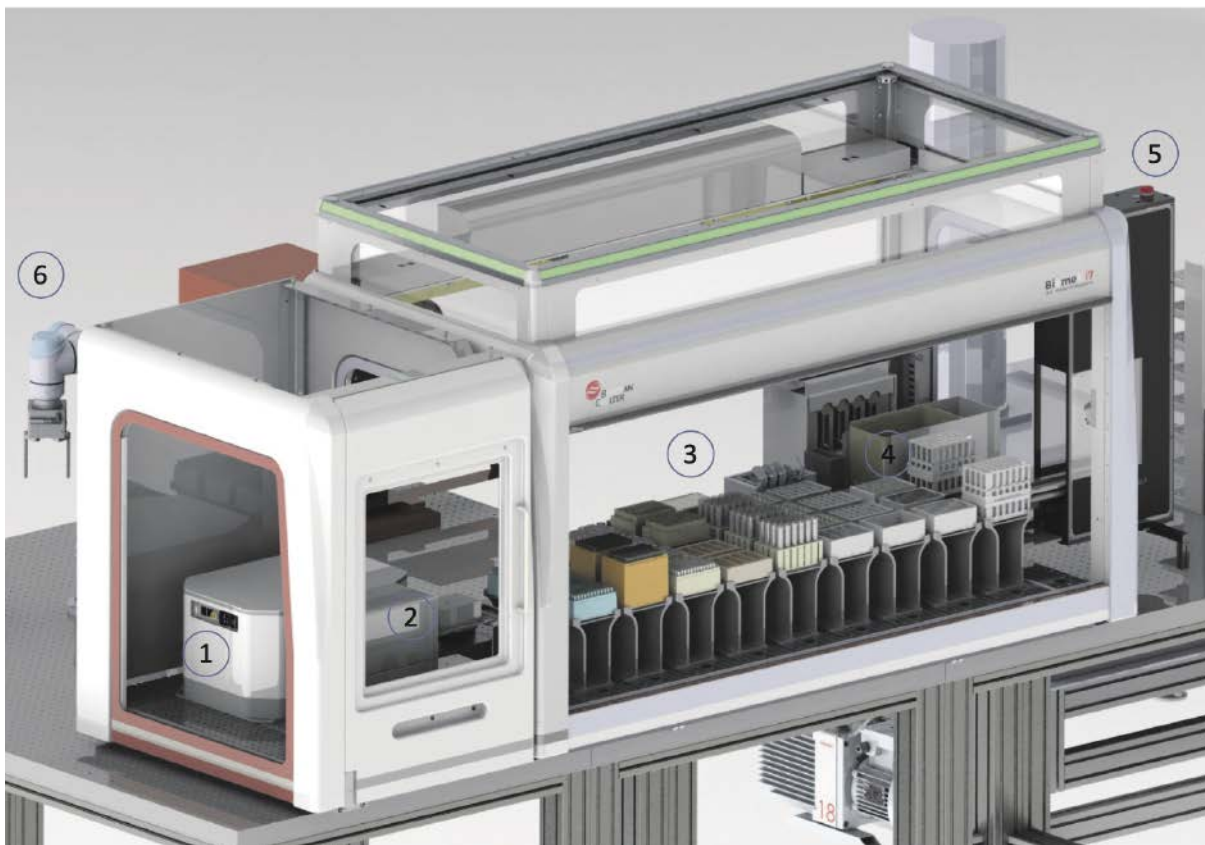
gel verhindert eine einfache Steigerung der Probendurchsätze. Aus den genannten Gründen wächst der Bedarf an Au-

tomationslösungen gerade im Bereich kleiner und mittlerer Labore stetig an.

## Automatisierte Probenvorbereitungsverfahren

Welche Automationskonzepte sind hier verfügbar? Da die im Labor verwendeten Analysegeräte i.d.R. schon automatisiert sind, richten sich die Anstrengungen auf die Automatisierung der Probenvorbereitungsschritte, die je nach zu bestimmendem Analyt und vorhandener Matrix sehr komplex und arbeitsintensiv sein können. Bei Blutproben betrifft dies u.a. eine Proteinfällung zur Abtrennung der Analyten (i.d.R. über Zentrifugation) oder eine erforderliche weitere Aufreinigung, um beispielsweise Phospholipide abzutrennen, die einen Einfluss auf die nachfolgende messtechnische Bestimmung sowie die erreichbaren Nachweisgrenzen haben.

Für die Automatisierung dieser komplexen Probenvorbereitungsverfahren bieten sich kompakte Systemlösungen an. Die Abbildung zeigt ein entsprechendes System. Kernstück ist ein Liquid Handling System, das sowohl die Dosierung von 96 parallelen Proben als auch die Dosierung von Einzelproben mit 1 bis 8 Dosierkanälen ermöglicht (Biomek i7, Beckman Coulter, USA). Damit kann die Dosierung aller während eines Probenvorbereitungsschrittes erforderlichen Lösungen und Medien realisiert werden. Je nach Aufgabenstellung variieren die zuzugebenden Volumina zwischen wenigen µl bis hin zu 1 ml. Dies erfordert für die parallele Bearbeitung entsprechend große Lösungsmittelreservoirs, die Platz auf dem Deck der Workstation blockieren. Eine Alternative stellen selbstfüllende Reservoirs dar, die entweder arithmetisch, gravimetrisch oder durch klassische Füllstandssensoren die permanente Zufuhr von Lösungsmittel ermöglichen. Diese stehen entweder für die Multikanalpipettierung (MRSR, amplius GmbH, Deutschland) oder für bis zu vier unterschiedliche Lösungsmittel zur Verfügung (QRSR, amplius GmbH, Deutschland). Für die Proteinfällung ist eine Zentrifuge integriert (VSpin, Agilent Technologies, USA), die mit Probentrays im Mikrotiterplattenformat (MTP) arbeitet und direkt vom Liquid Handler bestückt werden kann. Nach erfolgter Proteintrennung kann der Überstand entnommen und einer weiteren Aufarbeitung und Reinigung zugeführt werden. Neben klassischen Extraktionsverfahren bewährt sich hier zunehmend der Einsatz der Festphasenextraktion. Hierfür ist eine automatisierte Festphasenextraktionseinheit (PPU, amplius GmbH, Deutschland) in das System integriert. Die Extraktion kann dabei - je nach Probenaufkommen - in Kartuschen oder in Mikrotiterplatten im entsprechenden 96er-Format erfolgen. Je nach Wahl der Kartuschen sind unterschiedliche Adapter verfügbar, bei Bedarf können weitere kundenspezifische Adapter erstellt werden. Nach Abschluss der SPE stehen die Proben in Einzelgefäßen oder in Mikrotiterplatten für die nachfolgende messtechnische Bestimmung bereit. Für weitere Prozessschritte, die eine Inkubation, Schütteln oder auch Kühlen erfordern, sind ein Inkubator sowie Heiz- und Kühlschüttler (Inheco



Liquid Handler Workstation für messtechnische Bestimmung von Analyten in Serum

- 1: Liquid Handler mit 2 Pipettierköpfen (96er Kopf sowie Span-8-Kopf)
- 2: Zentrifuge für Mikrotiterplatten
- 3: On Deck Inkubatoren
- 4: Deckoberfläche mit Positionen für Proben und Labware (Vials, Pipettenspitzen, SPE Säulen)
- 5: Lösungsmittel- und Reagenzienreservoir
- 6: Festphasenextraktionseinheit
- 7: Interfacieroboter zur Proben- und Labwarebestückung sowie Probenüberführung in angeschlossene Analysenmesssysteme

Industrial Heating & Cooling GmbH, Deutschland) integriert. Die Schüttler ermöglichen eine optimale Durchmischung der Proben.

### **Klinische Diagnostik von Einzelproben**

Da es sich in der klinischen Diagnostik um Einzelproben handelt, sind geeignete Proben trays erforderlich, die die Proben dem System zur Verfügung stellen und vom Liquid Handler gehandhabt werden können. Die Trays werden kundenspezifisch je nach Applikation im MTP-Format konstruiert und gefertigt. In Abhängigkeit von der Applikation

sowie der Deckgröße können so bis zu 96 Proben pro Durchlauf bearbeitet werden.

Das so konfigurierte System kann für die Bestimmung unterschiedlichster Analyten aus Blut, Serum, Urin oder Speichel eingesetzt werden. Die Bestimmung von Vitamin D in Serumproben ist mit Nachweisgrenzen von ca. 10 ng/ml möglich. Das System wurde ferner für die Bestimmung von THC und Derivaten aus unterschiedlichen Matrices eingesetzt. Auch die Bestimmung von Benzodiazepinen aus Blut und Serum wurde erfolgreich auf dem System realisiert. Der Zentrifugationsschritt zur Proteinfällung kann durch die Anwen-

dung spezieller Fällungsplatten vor der eigentlichen Festphasenextraktion eliminiert werden (Impact Protein Precipitation Plate, Phenomenex, USA). Eine Kombination aus Proteinfällung und SPE wurde mittels Phree-Kartuschen (Phree Phospholipid Removal Plate, Phenomenex, USA) erfolgreich für die Bestimmung von Vitamin D realisiert; zusätzlich ermöglicht dieses Verfahren eine Entfernung von Phospholipiden.

Eine weitere Automatisierung ist möglich. So kann z.B. über Interfacroboter eine automatische Zu- und Abfuhr von Proben und Labware im System erfolgen. Ferner besteht die Möglichkeit der direkten Integration

analytischer Messverfahren wie Reader oder Massenspektrometer, die ebenfalls über einen Interfacroboter bestückt werden können. Dadurch entfällt das Erfordernis, die Messgeräte auf dem Deck zu positionieren, sodass eine größere Anzahl von Proben bearbeitet werden kann. Darüber hinaus können weitere Peripheriegeräte nach Bedarf integriert werden. ■■

#### **Autor:**

Prof. Dr.-Ing. habil. Kerstin Thurow,  
Center for Life Science Automation,  
Universität Rostock  
Kerstin.Thurow@celisca.de  
www.celisca.de