

## Kommentar

## Auf dem Rücken der Pflege

Unbestritten: Die rasche Verfügbarkeit der Ergebnisse, der Wegfall des Probenverkehrs und geringere präanalytische Probleme bei instabilen Analyten sind große Vorteile der patientennahen Labordiagnostik.

Dennoch warne ich davor, den Schluss zu ziehen, dass der Zeitgewinn des POCT im Krankenhaus unmittelbar mit medizinischen und ökonomischen Vorteilen einhergehe. Eine mit der Gesamtorganisation eines Krankenhauses unzureichend abgestimmte Einführung von POC-Testverfahren kann sogar zu einer deutlichen Verschlechterung der Wirtschaftlichkeit führen. Neben den höheren Reagenzkosten fällt noch viel stärker der Personalfaktor ins Gewicht, denn Pflegekräfte und Ärzte müssen natürlich in die Bedienung der POCT-Geräte eingewiesen werden.

Gerade dieser Nachteil wird bei Einführung oder Ausweitung von POCT im Krankenhaus oft

nicht angemessen

gewürdigt. Es ist fatal, wenn ökonomische Fehler auf dem Rücken der ohnehin meist stark belasteten Pflegekräfte ausgetragen werden.

Vielmehr muss für jedes Krankenhaus ein integratives Konzept entworfen werden, das unter Beteiligung aller Betroffenen und maßgeblicher Beteiligung der Fachleute aus dem



Prof. Dr. Peter B. Lupp  
Institut f. Klinische Chemie u. Pathobiochemie  
Klinikum rechts der Isar  
der TU München.

Zentrallabor die Standorte koordiniert und die Umsetzung der vorgeschriebenen Qualitätssicherungsmaßnahmen inkl. Fort- und Weiterbildung sicherstellt.

Die „Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ haben in den letzten Jahren den Einfluss des Zentrallabors auf dezentral erbrachte Leistungen gestärkt. Das ist kein Widerspruch, sondern in meinen Augen ein klarer Auftrag an die Laboratoriumsmedizin und Diagnostica-Industrie, die (Weiter-) Entwicklung des POCT im Dialog mit den Anwendern mitzubestimmen.

Kein Patient darf heute bei der Bestimmung von Vitalparametern von den Vorteilen einer schnellen Diagnostik am Ort des Geschehens ausgeschlossen werden, aber die analytische Qualität muss derjenigen im Zentrallabor absolut vergleichbar sein. Hier liegt die Herausforderung für beide Seiten - Zentrallabor und Anwender auf der Station.

## Trend zur Dezentralisierung

# Diagnostik am Ort des Geschehens

Die aktuelle Konsolidierungs- und Zentralisierungswelle der Krankenhäuser warf nicht nur im Labor, sondern in allen diagnostischen Disziplinen lange Schatten voraus. Rückblickend ist bereits seit 1995 ein Trend hin zu immer größeren und komplexeren Einheiten auf technologischer und organisatorischer Ebene erkennbar: Vor allem Großgeräte für die Radiologie und Totalautomationssysteme für die Labordiagnostik erfordern Investitionen im Millionenbereich, was zur Folge hat, dass sie möglichst rund um die Uhr ausgelastet sein müssen.

Dies wiederum können nur große intersektoral agierende Versorgungseinheiten sicherstellen. Nicht einmal Universitätskliniken oder reine Laborketten sind dazu in der Lage, denn ihr Probenaufkommen drängt sich in den Morgen- bzw. Nachmittagsstunden, während in der übrigen Zeit oft Leerlauf herrscht. Erst durch die Konzentration in regionalen Diagnosezentren, möglichst mit angeschlossenen Instituten für klinische Studien, lässt sich das Probenaufkommen einigermaßen „fließbandgerecht“ über 24 Stunden konstant halten.

## Marktprognosen

Der Markt für Großgeräte boomt und erreicht derzeit gerade seinen Höhepunkt. Allerdings besagen Computersimulationen auch, dass die Ära der heutigen „Laborsysteme der dritten Generation“ mit ihren Förderbändern und Robotern etwa 2020 zu Ende gehen wird. Dann also werden keine neuen Laborstraßen mehr verkauft, und die vierte Generation wird bereits Einzug in die Medizin gehalten haben. Wie diese Generation aussehen

wird, zeichnet sich in den Grundzügen bereits ab: Ihre drei Hauptcharakteristika werden Miniaturisierung, Parallelisierung und Datenvernetzung sein.

Noch müssen bis zur Etablierung im Markt technische Probleme gelöst und Fragen des medizinischen Nutzens geklärt werden, aber die Entwicklung ist ebenso unausweichlich wie die Ablösung der Telefonzelle durch das Handy oder des Rechenzentrums durch den Laptop im letzten Jahrhundert. Denkt man diese Analogie zu Ende, so würde es in 15 Jahren keine herkömmliche Blutabnahme mehr geben, stünden hundert und mehr Tests auf Quadratzentimeter großen Chiplabors zur Verfügung und würde der Patient seine selbst gemessenen Laborwerte per Internet rund um die Uhr einem Arzt mitteilen können. Der Name einer amerikanischen Website gibt bereits einen Vorgeschmack auf diese Zukunft; sie heißt „Doc around the Clock“.

## Vorboten der vierten Generation

Solch langfristige Prognosen sind jedoch stets fragwürdig, denn die behandelnden Kräfte in Medizin und Gesundheitspolitik sind bekanntlich stark, und die teuren Maschinenparks werden sicher nicht plötzlich im Jahr 2020 verschrottet werden, sondern weitere 20 bis 30 Jahre mit abnehmender Profitabilität weiter betrieben werden. Das zumindest besagen die Computersimulationen ebenfalls.

Eher im Stillen vollzieht sich der Wandel schon heute durch das patientennahe Point-of-Care-Testing (POCT), denn die Nachteile der Konzentration auf wenige Zentren bekommen Krankenhäuser bereits zu spüren. So bedingen weite Transport-

Obwohl Zentralisierung und Totalautomation in der medizinischen Diagnostik ihren Höhepunkt gerade erst erreichen, zeichnet sich bereits eine Gegenbewegung kleiner flexibler Geräte ab. Sie können in jeden Winkel der Krankenversorgung vordringen und mittlerweile fast alles messen, was die Labordiagnostik zu bieten hat. Sie gelten als erste Vorboten einer neuen Generation der Laborsysteme, die durch Miniaturisierung, Parallelisierung und Datenvernetzung gekennzeichnet sein wird.

wege zwangsläufig geringe Flexibilität und lange Laborantwortzeiten, die im DRG-System bei sinkender Verweildauer viel teurer zu stehen kommen als marginale Einsparungen bei den Labortests.

Umgekehrt ermöglichen kleine Hochleistungsgeräte dem Intensivmediziner seit Jahren, direkt am Ort des Geschehens Elektrolyte und Blutgase, Hb, Harnstoff und Laktat, ja selbst kardiiale Marker und Medikamentenspiegel in Minuten zu messen. Warum sollte er da einen Anforderungszettel ausfüllen, einen Boten bestellen und am Ende auch noch nachtelefonieren, wo der Laborwert bleibt?

Die patientennahe Diagnostik ist deshalb zumindest auf den Intensivstationen nicht mehr wegzudenken und inzwischen ebenso Standard wie die Überwachung von EKG und zentralem Venendruck am Krankenbett. Drei wichtige Technologietrends sind derzeit erkennbar. Vor allem geht es darum, aus herkömmlichen Geräten für Blutgase, Hämatologie oder Klinische Chemie sozusagen „die Luft herauszulassen“, um sie klein und handlich zu machen sowie immer mehr Technologien in einem Gehäuse zu vereinigen, um bestimmte diagnostische Profile aus einem Tropfen Vollblut möglichst komplett abzudecken. Ferner werden die Geräte mit immer mehr Computerleistung ausgestattet, um den Bediener von Kontrolltätigkeiten wie Kalibration und Qualitätssicherung zu befreien. Und nicht zuletzt kommen faszinierende Mikrotechnologien zum Einsatz, die Probenvorbereitung, Analysenprozesse und Datenauswertung komplett automatisieren. Typisch ist das „Wegwerflabor“ in Form von Teststreifen oder Kassetten; das POCT-Gerät selbst dient nur noch als Gehäuse voller Elektronik.

### Innovationsmanagement

Stärker als andere Zweige der Medizintechnologie bekamen die Hersteller von POCT-Geräten allerdings zu spüren, dass Erfindungen noch längst keine Innovationen sind. Bis sich die neuen Produkte im Markt durchsetzen, war es ein weiter Weg, der noch immer nicht abgeschlossen ist. Das hat abgesehen von der technischen Herausforderung vor allem mit Geld und Qualität zu tun.

POCT-Tests sind in der Regel um ein Vielfaches teurer als Bestimmungen, die in großen Serien im Zentrallabor erbracht werden. Eine oft noch größere Hürde für die Einführung ist allerdings die Verschiebung von Einnahmen zwischen Labor und klinischer Abteilung.

Zum anderen werden diese Geräte von Menschen bedient, die für Labordiagnostik nicht ausgebildet sind, was nicht nur zu messtechnischen Problemen führen kann, sondern auch haftungsrechtliche Fragen aufwirft. Ein von Müller-Plathe et al. in J Lab Med 1999 publiziertes Gutachten stellt klar, das POCT jedenfalls juristisch gesehen von MTAs, Ärzten und Naturwissenschaftlern eigenverantwortlich sowie von Medizinstudenten und Pflegepersonal unter Aufsicht und Verantwortung eines Arztes erbracht werden dürfen. Die Haftung für Schäden liegt beim Krankenträger, der jedoch tunlichst dem Zentrallabor die Fachaufsicht übertragen sollte.

Diese kritischen Punkte bewirkten eine lange Vorlaufzeit bei der Marktdurchdringung von POCT, doch vor allem dank der neuen Richtlinien der Bundesärztekammer waren in den letzten Jahren große Fortschritte zu verzeichnen. Auch die RiliBÄK legt es der Klinik implizit nahe, die Qualitätskontrolle in die Obhut eines fachlich geführten Labors zu legen - nicht zuletzt aus wirtschaftlichen Gründen, um die Teilnahme an teuren Ringversuchen zu vermeiden.

Große Verdienste hat sich in diesem Bereich die Arbeitsgruppe POCT der Fachgesellschaft DGKL erworben, deren Vorsitzender Prof. Lupp, München auch dankenswerterweise den Kommentar zu diesem Beitrag schrieb. Die Gruppe ist mit eigener Internetpräsenz unter www.dgkl.de vertreten und veranstaltet alljährlich auf der MEDICA sehr gut besuchte Fortbildungsseminare (s.S. 91).

Zusammen mit dem Verband DIW-MTA und der Fa. Roche rief die Arbeitsgemeinschaft schon vor über zwei Jahren die Funktion eines POCT-Koordinators ins Leben, um eine fachgerechte POCT-Umsetzung unter Beachtung der gesetzlichen und wirtschaftlichen Vorgaben im Krankenhaus zu realisieren. Die Fortbildungsseminare in Mannheim sind mit inzwischen rund 100 zertifizierten POCT-Koordinatoren deutschlandweit ein großer Erfolg.

gh



Das Labor der Zukunft ist derzeit noch ein Puzzle unterschiedlichster Technologien von der Analysenstraße (links oben) bis zum Lab-on-a-Chip (rechts unten). Im Verbund von großen und kleinen Laboratorien für Routine und Forschung hat jede bereits heute ihren Platz.

## Lab-on-Chip-Technologie

# Hightech en miniature

**Dank Mikrofluidik, Chiptechnologie und neuartiger Detektionsverfahren kann man selbst aufwändige Tests und umfangreiche Testprofile in kompakten Geräten direkt vor Ort messen. Einige „Lab-on-Chip-Systeme“ haben bereits Marktreife erlangt oder stehen kurz davor.**

Das Labor auf dem Chip ist keineswegs Zukunftsmusik, vielmehr existieren bereits zahlreiche praktische Anwendungen einschließlich Real-Time-PCR, Immunoassays, Elektrophorese, DNA-Extraktion aus Blutproben und selbst genetische Tests an Einzelzellen. All das sind Bereiche, die der klassischen Point-of-Care-Diagnostik bislang kaum oder überhaupt nicht zugänglich waren.

Die Vorteile der extrem miniaturisierten Systeme liegen in den kleinen Flüssigkeitsvolumina und damit einem sehr geringen Reagenzienverbrauch sowie in den hohen Geschwindigkeiten der Analysen, die durch kurze Diffusionswege bedingt sind. So läuft eine PCR, die im normalen Labormaßstab Zykluszeiten von Minuten erfordert, dank der raschen Temperierbarkeit von Nanolitervolumina in Sekunden ab.

Ein weiterer Vorteil, der vor allem dem absehbaren Trend zu Profiltestungen im Genetik-, Infektions- und Präventionsbereich entgegenkommt, ist die Parallelisierung: Auf engstem Raum kann man zahlreiche Testanordnungen unterbringen, so dass die Bestimmung von zehn bis hundert Tests in sehr kompakten Systemen kein Problem mehr darstellt. Dass der Markt

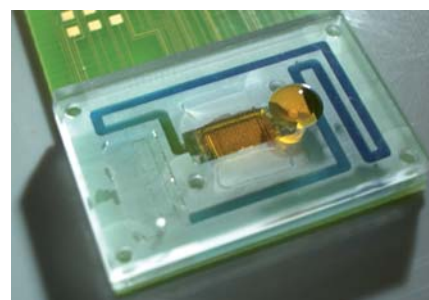
solche Profile schon heute auch tatsächlich verlangt, zeigen die auf S. 84 ff vorgestellten POCT-Systeme für Intensivstationen und Satellitenlaboratorien.

In der Entwicklung sind auch Geräte, die in der Arztpraxis dank schneller und umfassender Analytik eine auf den Patienten abgestimmte Therapieentscheidung noch während der Sprechstunde ermöglichen sollen. Im Rahmen eines Konsortiums mehrere Firmen und Institute wurde beispielsweise das Lab-on-a-Chip-System „quicklab“ entwickelt, das medizinische Diagnostik aus einem Blutstropfen auf einer Art Scheckkarte ermöglicht und 2004 den Deutschen Zukunftspreis erhielt. Allerdings stellte die Firma Infineon, die die Markteinführung übernommen hatte, das Projekt nach kurzer Sondierungsphase wieder ein. Die Kosten waren dem Unternehmen gemessen an den erwarteten Umsätzen und Gewinnen noch zu hoch. Das Beispiel zeigt deutlich den Unterschied zwischen einer Erfindung („Invention“) und ihrer Durchsetzung im Markt, also der eigentlichen Innovation.

Auch für die Lebensmittelkontrolle und Trinkwasserüberwachung werden in den nächsten Jahre handliche Geräte auf den Markt kommen. Siemens-Wissenschaftler arbeiten an einem Minilabor für Bierbrauer, das, im Gegensatz zu heutigen Analysegeräten, ständig Daten liefern und im Prozess integriert arbeiten soll. Das Herzstück dieses Chiplabors, das nach dem Prinzip der Kapillarelektrophorese funktioniert, ist kleiner als eine Scheckkarte, was sehr kurze Analysezeiten ermöglicht.

## Eigene Erfahrungen

Auch der Autor dieses Beitrags hat als Entwickler umfangreiche Erfahrungen mit „Invention und Innovation“ in diesem Bereich gesammelt. Der Ansatz von FRIZ Biochem beruht auf einer Kombination von Mikroarrays, elektrischer Detektion und Halbleitertechnologie, um ein kompaktes Multiplexanalyse-System für die biochemische und diagnostische Routineanalytik bereitzustellen.



*Das Kernstück des Lab on a Chip von FRIZ Biochem ist ein gekapselter CMOS-Chip für die DNA-/Proteinanalytik, an dessen Oberfläche die elektrochemische Reaktion und Detektion stattfindet. Man sieht den Chip (Bildmitte, unter der goldfarbenen Flüssigkeit), gekapselt in ein Fluidiksystem mit laminar-flow Eigenschaften, das sich nach Ablage eines Tropfens aufgrund der Kapillarkräfte selbst befüllt.*

Für Applikationen in der Nukleinsäureanalytik wurde das Messprinzip EDDA® (Electrically Detected Displacement Assay) entwickelt, das auf einem neuartigen elektrochemischen Ausleseverfahren nach

Sprechende Blutzuckermessgeräte

## Spielzeug aus dem Land des Lächelns



China ist die klare Nummer 1 für ausländische Investoren, deren Geld vor allem in die Produktion von Elektronik fließt. Heute kommt von dort bereits jedes dritte Handy, was westliche Konzerne bitter zu spüren bekamen. Allein im Krisenjahr 2001 machten sie im Mobilfunkgeschäft Verluste, deren Höhe dem Umsatz der gesamten Labordiagnostik-Industrie weltweit entsprachen. Also mussten sie sich auf die Suche nach neuen Märkten für Consumer Electronics begeben und machten im Diagnostikbereich eine überraschende Entdeckung: Die kleinen POCT-Geräte zur Patientenselbsttestung sehen Handys zum Verwechseln ähnlich.

Diese Beobachtung erklärt zum Teil, warum Siemens kürzlich Unternehmen wie Bayer Diagnostics und Diagnostic Products Corporation kaufte und warum GE und Philips bald folgen werden. Doch Vorsicht: Auf die Ähnlichkeit von POCT-Geräten und Handys sind die lächelnden Mitbewerber schon längst gekommen.

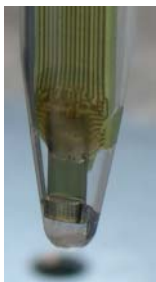
Ein Gang über die MEDICA zeigt jede Menge buntes Spielzeug aus China - auch solches, das Blutzuckerwerte messen und vorlesen kann, was für Sehbehinderte mit diabetischer Retinopathie ein Segen ist. Die cleveren Glukose-Handys aus Fernost sind z.B. am Stand 2B52 zu sehen.

gh

# Vom Vater aller Dinge

dem Verdrängungsprinzip basiert. Der Clou dabei ist die direkte elektrische Detektion ohne aufwändige Prozessschritte wie Waschen oder Markieren mit Farbstoffen.

Neben einem gekapselten System hat FRIZ auch ein System entwickelt, das für den Messvorgang bei kleinsten Analytvolumina geeignet ist. Eintauchen des Sensors in die Messflüssigkeit genügt, um



*Der Sensorstift ist so klein, dass er in ein PCR-Tube mit 10 µl Lösung eingetaucht werden kann. Ohne aufwändige Wasch- und Markierungsschritte ist der Messwert direkt am PC abzulesen. Der eigentliche Chip ist in der Spitze des Stifts zu erkennen.*

das Ergebnis anzuzeigen, ähnlich wie bei einem pH-Meter. Alle Analysen können also ohne den üblichen apparativen Aufwand durch einfaches Eintauchen in PCR-Tubes, Mikrotiterplatten u.ä. durchgeführt und direkt am PC abgelesen werden.

Derzeit sind Tests für Diagnostik- und Life Science-Anwendungen (z. B. der Nachweis diverser Erreger wie HPV, EBV oder Tb) in Entwicklung.

Dr. Gerhard Hartwich  
Friz Biochem GmbH, München  
Gerhard.Hartwich@frizbiochem.de  
Tel. 089 72440925

**Wie viele Technologien kommt auch das „Chiplabor“ aus dem militärischen Bereich, wird aber heute vor allem in Chemie und Medizin eingesetzt.**

Der Begriff Lab-on-a-chip (LOC) steht für Entwicklungen der Elektronik und Mikrofluidik, die vielfältige Laborfunktionen auf einer Fläche von Quadratmillimetern bis Quadratzentimetern integrieren. Die dabei verarbeiteten Volumina liegen im Bereich von Picolitern; verglichen mit dem heute üblichen Mikrolitermaßstab (= millionstel Liter) ist dies noch einmal um den Faktor einer Million weniger.

Das Lab-on-a-Chip fällt in den Bereich der Micro Electro Mechanical Systems (MEMS) und wird auch als „Micro Total Analysis System“ (µTAS) bezeichnet. Starkes Interesse an dieser Technologie kam vor etwa zehn Jahren im militärischen Bereich auf, als man nach kleinen, tragbaren Systemen zur Erkennung von biologischen und chemischen Kampfstoffen suchte. Mit der Anwendung im chemischen und medizinischen Labor wurde später der Begriff Lab-on-a-Chip eingeführt.

Agilent ist mit seinem Bioanalyzer 2100 derzeit Marktführer von kommerziell verfügbaren LOC auf Mikrofluidik-Basis. Der Chip enthält ein Netzwerk von Flüssigkeitskanälen und Vertiefungen, die auf Glas- oder Polymerchips eingearbeitet sind. Druck und elektrokinetische Kräfte bewegen die Flüssigkeiten durch die Kanäle. Das System automatisiert Prozesse wie Mischen, Verdünnen, elektrophoretische

und chromatographische Trennung, Markierung und Detektion. Vorteile für den Anwender sind einfache Handhabung, Geschwindigkeit, geringer Verbrauch von Probenmaterial und Reagenzien sowie gute Reproduzierbarkeit.

Ebenfalls bereits im Markt sind die LOC-Systeme TOPAZ® für Proteinkristallisierung und BioMark™ für qPCR und digitale PCR von Fluidigm. Diese Applikationen sind vor allem für Forschung und Industrie konzipiert. Zusammen mit internationalen Partnern versucht Fluidigm, die Liste der Applikationen zu erweitern.

Mit dem NanoChip® und der NC 400 Workstation ist Nanogen vielen Anwendern in der klinischen Diagnostik und Forschung ein Begriff geworden. Das System beinhaltet 400 Platinelektroden, überzogen mit einem strepdavidinhaltigem Hydrogel in einer 25x16 Matrix. Durch Erzeugung von elektrischen Feldern können entweder biotiniertes, amplifiziertes Probenmaterial oder biotinierte Fängersonden adressiert werden. Dieses flexible Design erlaubt es wahlweise, viele Tests aus einer Probe oder einen Test aus mehreren Proben durchzuführen, bis alle 400 Testplätze aufgebraucht sind. Kits für Erbkrankheiten,



Viren und Pharmakogenetik sind derzeit die wichtigsten Produkte für das medizinische Labor.

Wolfgang Trautwein  
WT Consulting  
Tel. 07024 989598

Mehr Chance als Bedrohung

## Zukunftsmarkt für das Land der Ideen

Durch öffentliche Hightech-Initiativen soll der Standort Deutschland für Investoren attraktiver werden. Unter [www.land-der-ideen.de](http://www.land-der-ideen.de) schreibt die Bundesregierung, Einfallsreichtum, schöpferische Leidenschaft und visionäres Denken spiegeln wesentliche Eigenschaften der Deutschen wider. Zur Fußball-Weltmeisterschaft 2006 habe sich unser Land der ganzen Welt von seiner besten Seite gezeigt, daran müsse man nun anknüpfen. Den auf der Website abgebildeten Mädchen ist der bunte deutsche Ideenreichtum buchstäblich ins Gesicht geschrieben, doch damit allein wird man China wohl nicht aus seiner führenden Position verdrängen können.

Das Reich der Mitte macht durch das Abkupfern von Ideen Negativschlagzeilen, doch es ist eben auch drittgrößter Medizintechnikmarkt der Welt. So kam das Forum MedTech Pharma von Bayern Innovativ (s.S. 73) in einer Analyse Ende März zu dem Schluss, dass China weniger Bedrohung als Chance für deutsche Hightech-Unternehmen sei. Sowohl die Vermarktung deutscher Produkte als auch die Vergabe personalintensiver Entwicklungsaufträge nach China sei lohnend. Man müsse aber profunde Kenntnisse über Marktstrukturen und Patentschutz besitzen und viel Geduld für zeitintensive Zulassungsverfahren mitbringen.

gh

