

Low-Cost Diagnostiksysteme für Entwicklungsländer



Von

Meral Bozkirac, Fabienne Vannay, David Schlatter

LST 08 VZ

Basel, 4.Juni 2010

Modul Mikrosystemtechnik MIS

Dozent

Dr. Marc Dusseiller

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
2. Nano/Mikrofluidische Diagnostik und POC-Testing in Entwicklungsländern	2
3. POCs für die Infektionskrankheiten Malaria, Tuberkulose und HIV	4
3.1. POC-Tests für die Malaria-Parasiten	5
3.2. POC-Tests für bakterielle Tuberkulose.....	6
3.3. POC-Tests für das HIV.....	8
4. Mobiles Diagnostik Labor an einem kommerziellen Beispiel.....	9
4.1. Mobiles AIDS, Malaria und Tuberkulose Labor.....	9
4.2. Der Durchflusszytometer	9
4.3. Das Fluoreszenz Mikroskop CyScope	10
5. George Whitesides – ein Revolutionär in der Diagnostikmedizin	11
6. Ausblick	12
7. Quellenverzeichnis.....	13
8. Abbildungsverzeichnis	14

Abstrakt

Ziel dieser Arbeit war es, verschiedene Diagnose-Methoden vorzustellen, die speziell in Entwicklungsländern verwendet werden können. Durch die oft erschwerten Bedingungen wie mangelnde Infrastruktur, extreme klimatische Verhältnisse und mangelhaft ausgebildetes Personal, müssen speziell einfache und robuste Technologien und Geräte entwickelt werden. Zu dem ist der Preis eine entscheidende Frage. Sogenannte Low-Cost Diagnostik spielt hier eine extrem wichtige Rolle, da sie den Zugang für selbst die ärmste Bevölkerung zu geeigneten Diagnosemethoden darstellt. In dieser Arbeit werden die Fortschritte in Nano- und Mikrotechnologiediagnostik für Infektionskrankheiten beschrieben. Speziell wird der Fokus auf die drei am weitesten verbreiteten Infektionskrankheiten Malaria, Tuberkulose und Aids gerichtet.

Ein wichtiger Bestandteil der Low-Cost Diagnostik stellt das sogenannte POC-Testing (Point of Care) dar. Es bezeichnet jene Tests, welche schnell, einfach und kostengünstig durchgeführt werden können, und keine aufwendigen Krankenhausaufenthalte nötig machen. Diese POC-Tests beruhen meist auf der auf nano-und mikrofluidischen Technologien und spielen bei der Low-Cost Diagnose von Malaria, Tuberkulose und Aids eine Rolle. Für die Diagnose von Malaria werden z.B. sogenannte Lateral Flow ICT verwendet, für Tuberkulose gibt es spezielle auf der Mikrofluidik beruhenden NMR-Biosensoren und zur Diagnose von HIV-Antikörper kann ein mikrofluidisches System namens „POCKET“ verwendet werden.

Des Weiteren wird eine weitere Methode zur Diagnose von HIV Erkrankungen an einem speziellen Beispiel vorgestellt, welche in einer mobilen Diagnoseplattform in Form eines Geländewagens angewandt wird. Dieses ist in Afrika unterwegs und bietet vor Ort Low-Cost Diagnostik an. Der Pionier in Sachen Low-Cost Diagnostik ist wohl George Whitesides. Der Professor der Chemie schaffte es in seinen Paper Chips, ist die Simplizität und Effektivität zu vereinen, welche nötig war um die perfekte Diagnose-Methode zu kreieren. Die Technologie steckt zwar noch in den Kinderschuhen, ist aber definitiv zukunftsweisend.

1. Einleitung

Mehr als 13 Millionen Menschen sterben jährlich an armutsbedingten Krankheiten. Infektionskrankheiten wie AIDS, Malaria, Tuberkulose, Lungenentzündungen und Durchfall, sind dabei weltweit die häufigsten Todesursachen. Jede dieser Erkrankungen erfordert eine andere Medikation und um dies schnell genug zu diagnostizieren, braucht es Schnelltests. Für eine wirksame Behandlung ist die Diagnose entscheidend. Eines der grössten Probleme ist die richtige Diagnose, um mit einer effektiven Behandlung zu beginnen. Mit schnellen, kostengünstigen und genauen Diagnostiktests von Krankheiten, können die Behandlungen beschleunigt und die Überlebenschancen verbessert werden. Doch viele Menschen in Entwicklungsländern leben in entlegenen Gebieten, was die schnelle und genaue Diagnose für Kranke erschwert. Krankheiten wie Malaria und Tuberkulose, die mit heutigen verfügbaren Behandlungen geheilt werden können, sind oft tödlich. Laut einer Studie, könnten mehr als 100'000 Menschenleben mit einem geeigneten Malaria-Test gerettet und 365 Mio. falsche Behandlungen gespart werden. Dies würde die Resistenz gegen die Medikamente eindämmen, Kosten senken und Medikamente für jene liefern, die sie wirklich brauchen. Diagnose-Tests in Industriestaaten werden in hochwertigen Laboratorien und von sehr gut ausgebildetem Personal durchgeführt. Dies ist verbunden mit hohen Kosten und häufigen Patientenbesuchen beim Arzt oder im Krankenhaus. Die Herausforderung, eine Low-Cost-Diagnostika zu entwickeln, besteht darin die Bedingungen an ärmeren Ländern anzupassen. Weltweit machen Forscher Fortschritte bei der Entwicklung wirksamer, kostengünstiger Diagnostika. Zum Beispiel stehen neue, empfindliche Tests auf Tuberkulose kurz vor Einführung in den Entwicklungsländern. Die neuen Tests zeigen auch, ob der Patient mit einem resistenten Stamm des Bakteriums infiziert ist. Mit diesem schnellen und effizienten Test, haben die Patienten eine bessere Chance zum Überleben.^{1 2}

2. Nano/Mikrofluidische Diagnostik und POC-Testing in Entwicklungsländern³

Das reguläre Model eines Diagnostiklabors, welches in höher entwickelten Staaten üblich ist, kann normalerweise nicht auf Entwicklungsländern adaptiert werden. Fliessend Wasser und eine zuverlässige Stromversorgung sind unter Umständen nicht gegeben. Die Temperaturen können die 40°C Grenze übersteigen, hohe Luftfeuchtigkeit und Staub erschweren zusätzlich das Arbeiten und schaden den Geräten. Zudem ist das Personal oft mangelhaft ausgebildet. Einfache Verfahren und Technologien wie z.B. ein Mikroskop zu benutzen, sowie wenig komplexe Verfahren der Blutchemie, resp. Zellbiologie können dennoch angewandt werden.

Welche Verfahren auch angewendet werden, sie sollten so einfach wie möglich aufgebaut und robust sein. Geräte sollten Batterie-betrieben sein, unempfindlich gegen Staub und Hit-

¹ <http://www.videodienst.ch/news/100504002/diagnostik-in-entwicklungslaendern-verbessern/>

² <http://www.ghtcoalition.org/diagnostics.php>

³ Microfluidic diagnostic technologies for global public health

ze oder Kälte. Testresultate sollten möglichst einfach interpretierbar sein, idealerweise mittels einer Ja/Nein Darstellung.

In den letzten zehn Jahren fand das sogenannte POC-Testing (Point of Care-Testing) grosse Anwendung. Dies beschreibt die Durchführung von Laboruntersuchungen in unmittelbarer Nähe zum Patienten, das heisst ausserhalb eines Zentrallabors. Normalerweise ist keine komplizierte Probenvorbereitung nötig, das Untersuchungsmaterial ist also meist Vollblut, Urin oder Speichel. Einsatzbereite Reagenzien und Messgeräte, die nur für Einzelprobenmessung vorgesehen sind, werden verwendet. Des Weiteren ist oft keine eingehende medizinisch-technische Weiterbildung zur Nutzung notwendig. Die Resultate sind meist sehr schnell verfügbar und es wird unmittelbar eine diagnostische oder therapeutische Konsequenz gezogen.

Solche Technologien sind auch für Entwicklungsländer geeignet, da sie unkompliziert in Aufbau und Anwendung sind. Die Nano/Mikrofluidik spielt bei solchen POC-Tests eine grosse Rolle, da sie oft das bei solchen Tests angewandte Prinzip darstellt.

Infektionskrankheiten sind eine der häufigsten Todesursachen in den Entwicklungsländern. Über 95% dieser Todesfälle werden durch das Fehlen von richtiger Diagnose, Behandlung und Gesundheitsversorgungsinfrastruktur verursacht. Mit solchen mikrofluidischen POC-Tests können routinemässig Infektionskrankheiten diagnostiziert werden. Die gleiche Test-Plattform, je nach dem mit welchen Reagenzien ausgerüstet, kann sich wiederum zur Diagnose anderer Krankheiten eignen.

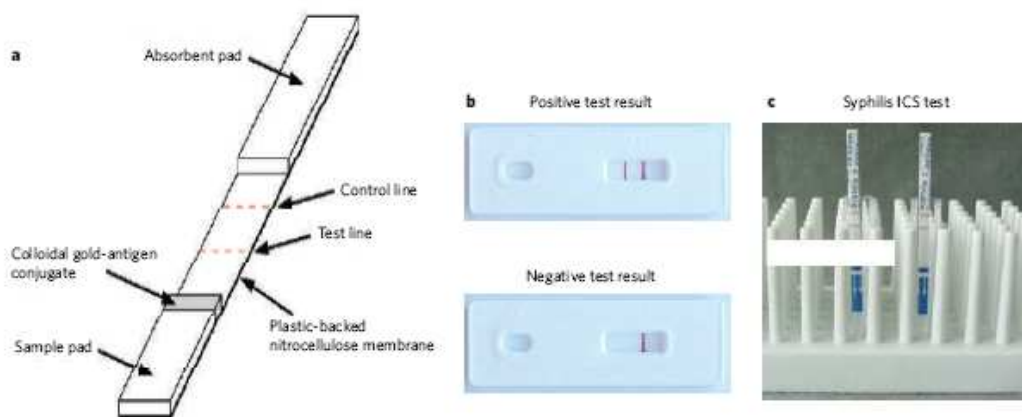


Abbildung 2: Beispiel Mikrofluidik-Diagnostik: Rapid immunochromatographic strip (ICS). Testsystem für sexuell übertragbare Krankheiten. a) Schema ICS Test b) Interpretation c) Syphilis ICS Test

Eines der wichtigsten Parameter sind die Kosten für die Diagnostik für die weltweite Gesundheitsanwendung. Für den Rückgang der Kosten für POC-Diagnostik müssen mehrere Aspekte betrachtet werden, wie minimaler Einsatz von teuren Reagenzien, kostengünstige Fertigung für die Massenproduktion, die Qualitätskontrolle und Miniaturisierung. Nano/Mikrofluidische Technologien ermöglichen On-Chip-POC Diagnostika und Echtzeit-Überwachung von Infektionskrankheiten durch einen kleinen Volumen der Körperflüssigkeiten. Die Kosten für mikro/nanofluidischen Technologien können minimiert werden durch Massenproduktion mittels einfachen Kunststoffherstellungstechniken.⁴

⁴ Nano/Microfluidics for diagnosis of infectious diseases in developing countries

3. POCs für die Infektionskrankheiten Malaria, Tuberkulose und HIV ⁵

Trotz erheblicher Fortschritte im vergangenen Jahrhundert durch Antibiotika-Behandlung und verbesserter Diagnose-Techniken, sind die Infektionskrankheiten durch Viren (HIV, Hepatitis C und Dengue-Fieber), Parasiten (Malaria) und Bakterien (Tuberkulose und Cholera) Hauptursachen von Morbidität und Mortalität in den Entwicklungsländern. Zwar sind die ersten Ausbrüche von Infektionskrankheiten geographisch lokalem Raum angesiedelt, doch durch die Globalisierung kann es eine rasche Ausbreitung rund um die Welt führen. Als Beispiel zeigt die Abb. X die Ausbreitung von HIV, Tuberkulose und Malaria auf der ganzen Welt.

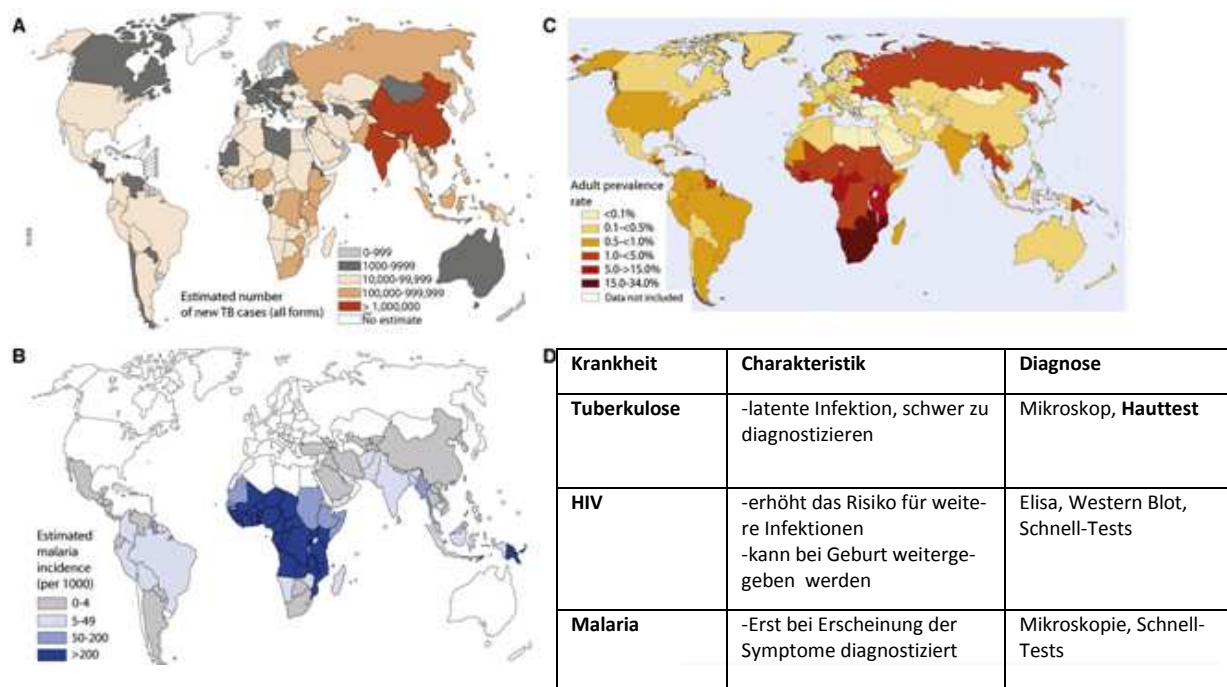


Abbildung 3: Verteilung von HIV, Tuberkulose und Malaria in der Welt

Diese Krankheiten haben besonders hohe Inzidenz und Prävalenz in den Entwicklungsregionen wie Afrika und Südostasien. Karte angepasst von der Weltgesundheitsorganisation (WHO). (A) Geschätzte TB-Inzidenzrate nach Land, 2007. (B) Die geschätzte Häufigkeit von Malaria pro 1000 Einwohner, 2006. (C) Eine globale Sicht auf die HIV-Infektion (39,5 Millionen Menschen, die mit HIV im Jahr 2006 lebten). (D) Key diseases and specific concerns with these diseases. Zu beachten ist, dass die Schnelltests sich auf die immunochromatographischen Methoden oder die Teststreifen beziehen.

Zur Bekämpfung der Ausbreitung von Infektionskrankheiten benötigen Forscher genaue Geräte für die Identifizierung von Krankheitserregern. Trotz der Bedeutung der richtigen Diagnose, hat sich die Diagnostik von Infektionskrankheiten in den letzten fünfzig Jahren wenig verändert. Zu den Goldstandard-Techniken in Diagnostik von Infektionskrankheiten gehören Mikroskopie, Gewebekultur, Lateral-Flow-Immunoassays (auch als Teststreifen oder immunochromatographischer Tests bekannt - ICTs) und Enzym-Immuntests (ELISA). Diese Tech-

⁵ Nanotechnology diagnostics for infectious diseases prevalent in developing countries

niken sind teuer, haben begrenzte Fähigkeit zur Differenzierung zwischen mehreren Erregern, sind langsam und haben eine schlechte Nachweisgrenze. Kürzlich wurde das Polymerase-Kettenreaktion (PCR) Verfahren so angepasst, so dass man damit Erreger nachweisen kann. Doch auch PCR wird von den gleichen Problemen wie die häufig verwendeten diagnostischen Techniken begrenzt (z.B. hohe Anlagenverfügbarkeit und Reagenzkosten und Erfordernis der qualifizierten Techniker).

Das ideale Diagnosegerät für Entwicklungsländer muss ein kostengünstiges, tragbares Point-of-care-Erkennungssystem sein, das hochempfindlich, genau und mehrere Erreger unterscheiden kann.

3.1. POC-Tests für die Malaria-Parasiten

Malaria ist eine Tropenkrankheit und wird von einzelligen Parasiten der Gattung *Plasmodium* hervorgerufen, von denen *P. falciparum* die tödlichste ist und *P. vivax*, *P. malariae* und *P. ovale* weniger schwerwiegend sind. Die Krankheit wird durch die Stechmücke (Moskito) der Gattung *Anopheles* übertragen.

Weltweit sind 2,3 Milliarden Menschen von Malaria bedroht, davon über 900 Millionen ernsthaft gefährdet. Davon erkranken jährlich etwa 300 Millionen. An Malaria sterben in den armen Regionen der Tropen und Subtropen jährlich über 18 Millionen Menschen.⁶

Schnelle Erkennung und Behandlung spielt eine wichtige Rolle in Verhinderung der Ausbreitung von Malaria. In den 1880er Jahren beobachtete man erstmals eine Malaria-Infektion im menschlichen Blut war und Mikroskopie wurde als Goldstandard für die Diagnose von Malaria in Betracht gezogen. Allerdings erfordert mikroskopische Diagnose gut ausgebildetes Personal und hat zudem noch eine geringe Sensitivität. Zur Überwindung der Bedarf an gut ausgebildeten Fachkräften und Einrichtungen, können nano/mikrofluidische Technologien dazu beitragen, POC-Geräte für schnelle und genaue Malaria-Diagnose zu entwickeln.⁷

In den letzten 15 Jahren standen sogenannte „Lateral Flow“ immunchromatographische Tests (ICT) für die Point-of-Care-Erkennung von Malaria zur Verfügung. Sie beruhen auf den Nachweis parasitenspezifischer Antigene. Die Abbildung 4 zeigt die schematische Darstellung des lateralen Flow-Streifen-Chips für die Diagnose von Malaria-Infektion.

⁶ <http://nobilabswiss.ch/pages/de/moreinfo/general/globaldisease.php>

⁷ Nano/Microfluidics for diagnosis of infectious diseases in developing countries

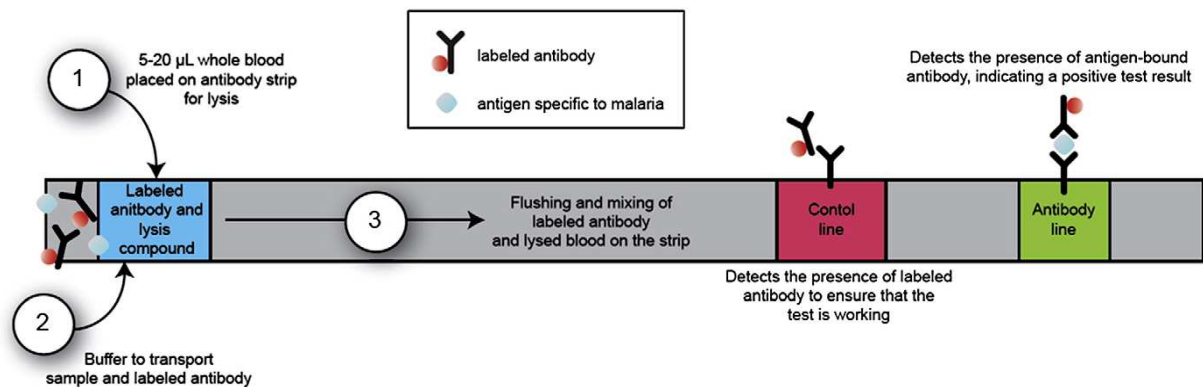


Abbildung 4: Immunchromatographische Methode zur schnellen Test-Kits

Diese Art von Lateral-Flow-diagnostischer Test ist bereits im Einsatz als Schnelltest für Malaria. Vollblut wird auf einem Antikörper- und Lyse-Streifen platziert(1), wo Antikörper-Antigen-Kontakt gekennzeichnet wird, wenn es im Blut vorhanden ist. (2) Puffer wird zugegeben und transportiert die markierten Antikörper zu zusätzlichen Antikörper-Linien (4) und (5). Linie (4) ist eine Kontrolllinie, um sicherzustellen, dass der Test funktioniert, und (5) ist ein spezifischer Antikörper an das Ziel-Antigen, wodurch ein Sandwich-Assay entsteht, wenn das Antigen vorhanden ist. Die visuelle Beobachtung von zwei Linien zeigt ein positives Testergebnis.

z.B. kann der Schnelltest-Streifen-Chip Proteine detektieren, die aus dem Blut von Malaria-Parasiten stammen. Dies geschieht mittels mikrofluidischer Technologie und kann auch als kommerzielles Produkt realisiert werden. Zur Diagnose wird auf dem Chip eine Reihe von sichtbaren Linien erzeugt, die auf das Vorhandensein von spezifischen Antigenen im Blut deuten. Die sind tatsächlich mit dem bloßen Auge deutlich sichtbar, wenn Antikörper der Testlinie kumuliert sind.

Diese Tests sind relativ preiswert, geeignet für Vor-Ort-Analysen von Patientenproben und erfordern ein kleines Volumen von Vollblut. Einige dieser Tests sind in der Lage zwischen *P. falciparum*-Infektionen und den weniger gefährlichen *P. vivax*, *P. malariae* und *P. ovale*-Infektionen zu unterscheiden. Obwohl POCTs für Malaria vergleichbare Sensitivität und Selektivität wie zum Goldstandard-Analyse Mikroskopie gezeigt haben, bleiben trotzdem Bedenken über das Risiko der Fehlanalysen. Es besteht die Besorgnis, dass viele POCTs nicht die Spezifität und Empfindlichkeit von 90% zeigen.

3.2. POC-Tests für bakterielle Tuberkulose

Tuberkulose wird durch *Mycobacterium tuberculosis* verursacht, die am häufigsten die Lungen befällt. Der häufigste Übertragungsweg ist die Einatmung infektiöser Tröpfchen (Aerosole). Tuberkulose ist eine der tödlichsten Infektionskrankheiten und die Wahrscheinlichkeit des Ausbruchs einer Tuberkuloseerkrankung erhöht sich enorm, wenn eine HIV-Infektion vorliegt. Durch HIV geschwächtes Immunsystem führt bei einer Tuberkulose-Routineuntersuchung oft zu negativen Ergebnissen, obwohl die Krankheit vorliegt. Bei diesen Tuberkulin-Hauttests (Tine-Test), wird die immunologische Reaktion auf Erregerbestandteile geprüft, doch diese ist durch AIDS gehemmt. Damit wird der Verlauf der Tuberkulose erheblich beschleunigt.⁸

Jährlich infizieren sich weltweit neu 9,2 Millionen Menschen und rund 1,7 Millionen sterben an Tuberkulose. Die Länder mit den höchsten Fallzahlen sind Indien, China, Indonesien, Süd Afrika und Nigeria in dieser Reihenfolge. Die höchste pro Kopf Rate verzeichnet Afrika mit

⁸ <http://de.wikipedia.org/wiki/Tuberkulose>

363 Infizierten auf 100000 Einwohner. An der gefährlichen Verbindung von Tuberkulose mit Aids sind sterben jährlich 200000 Menschen. Die Tendenz für diese Zahlen ist steigend.⁹

Ein Forscherteam (Lee et al.) (H. Lee, E. Sun, D. Ham, R. Weissleder, Chip-NMR biosensor for detection and molecular analysis of cells, Nat. Med. 14 (2008) 869–874.) entwickelte kürzlich einen portablen mikrofluidischen Kernspinresonanz (NMR) Biosensor für schnelle, quantitative und Multiplex-Detektion von biologischen Targets, wie Bakterien, Krebs-Biomarker und Tuberkulose. In Abbildung 5 ist eine Darstellung zu sehen.¹⁰

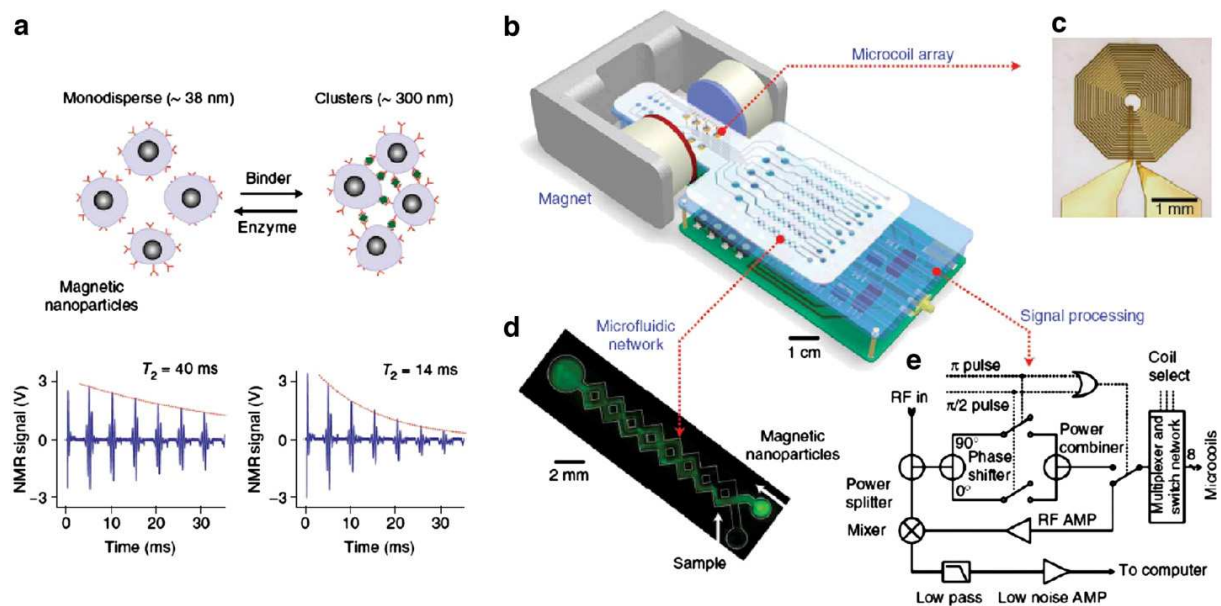


Abbildung 5: Mikrofluidik-NMR-Biosensor mit magnetischen Nanopartikeln für potentielle Anwendungen in der Tuberkulose-Tests mit begrenzten Ressourcen Einstellungen kombiniert

(A) Prinzip der Nähe Test mit magnetischen Partikeln (oben) und Signalerkennung (unten). (B) Eine schematische Darstellung des Gerätes. (C) Ein Foto von einer tatsächlichen MicroCoil das Radio Frequenz (RF) erzeugt Magnetfelder zu erregen Proben und erhält die daraus resultierenden NMR-Signal. (D) Ein Bild von einem mikrofluidischen Netzwerk. (E) Eine schematische Darstellung der NMR-Elektronik.

Der Biosensor enthält auf PMMA (Polymethylmetacrylat)-basierte mikrofluidische „Mischer“, sogenannte MicroCoil Arrays, eine bedruckt Leiterplatte und permanentes Dipol-Magnet. Die Herstellungsprozesse beruhen auf der Photolithographie und der Galvanik.

Der Biosensor basiert auf einem Selbst-Verstärkung-Annäherungs-Prinzip durch magnetische Nanopartikel. Die magnetischen Nanopartikel fungieren als ein Näherungssensor, welcher an Ziel-Biomoleküle bindet und anschliessend lösliche Nanoscale-Cluster formt, die eine Änderung des NMR-Signals verursachen. Die Daten können elektronisch ohne teure optische Komponenten gewonnen werden. Dieses schnelle, einfache High-Throughput-Gerät ist besonders nützlich in ressourcen-limitierten Gebieten. Dieser Biosensor demonstriert die jüngsten Fortschritte in der Technologie von nano/mikrofluidischen POC-Tests und zeigt grosses Potenzial, die klinischen und technischen Anforderungen für globale Gesundheitsversorgung zu erfüllen.

⁹ http://de.wikinews.org/wiki/Tuberkulose_bleibt_eine_globale_Herausforderung

¹⁰ Nano/Microfluidics for diagnosis of infectious diseases in developing countries

3.3. POC-Tests für das HIV

Weltweit gibt es rund 33 Millionen Menschen mit einer HIV/ Aids-Erkrankung, 2008 infizierten sich 2,7 Millionen neu mit dem Virus. Im selben Jahr starben rund 2 Millionen Menschen an Aids. Insgesamt sind gegen 28 Millionen Menschen daran gestorben. Über 65% der infizierten Menschen leben in Afrika, südlich der Sahara. 70% der Menschen die eine Therapie benötigen haben keinen Zugang zu medizinischer Behandlung.¹¹

Das HI-Virus gehört zur Familie der Retroviren. Nach einer meist mehrjährigen Inkubationszeit, führt die Ansteckung mit dem HIV zu derzeit noch unheilbare Immunschwächekrankheit AIDS. Durch Kontakt mit den Körperflüssigkeiten Blut, Sperma, Vaginalsekret und Muttermilch wird HIV übertragen. Für die Vermehrung benötigt das Virus Wirtszellen, welche den CD4-Rezeptoren auf der Oberfläche haben. Diese Wirtszellen sind dann meist die CD4-tragenden T-Lymphozyten (T-Helferzellen), sie haben eine wichtige Funktion in der zellulären und in der humoralen Immunabwehr und unterstützen die Antikörperbildung im Körper. Das HI-Virus hat eine hohe Mutationsrate, womit die Behandlung und die Diagnose erschwert werden.¹²

Derzeit ist der Goldstandard für die HIV-Erkennung der HIV-Antikörper-Nachweis durch ein Enzym Immunoassay (EIA), kombiniert mit der sogenannten Western Blot Methode. Western Blot (auch Immunblot) bezeichnet die Übertragung von Proteinen, die anschliessend über unterschiedliche Reaktionen nachgewiesen werden können, auf eine Trägermembran. Anwendung findet der Western Blot in der molekularbiologischen und medizinischen Forschung sowie in der Diagnostik. Diese Art der Diagnostik erfordert aber zwei Krankenhausbesuche (einmal zur Abgabe der Blutprobe und einmal um das Resultat zu erhalten) und professionell ausgebildetes Personal, da die Tests nicht einfach durchführbar sind. Ausserdem besteht erst ab 3-6 Woche nach einer Infektion. Schnelle Point-of-Care Tests sind für HIV-Antikörper-Nachweis vorhanden und beruhen auf dem gleichen Verfahren.

Hier ein Beispiel für HIV-Diagnostik. Kürzlich wurde ein mikrofluidischer Immuntest zum Nachweis von HIV-Antikörper entwickelt, welcher „POCKET (portable and cost-effective)“ genannt wird. Bei dieser Methode wird das HIV-Antigen auf einer auf einem Streifen einer Polystyren-Oberfläche nachgebildet und eine PDMS (Polydimethylsiloxan) Platte mit Mikrokanälen wird orthogonal zum Streifen platziert. Das Patientenserum kann direkt in die Mikrokanäle eingeführt werden, um die HIV-Antikörper zu quantifizieren.¹³

¹¹ <http://www.aids.ch/d/fragen/zahlen.php#FAQ2>

¹² http://de.wikipedia.org/wiki/Humanes_Immundefizienz-Virus

¹³ Nano/Microfluidics for diagnosis of infectious diseases in developing countries

4. Mobiles Diagnostik Labor an einem kommerziellen Beispiel

4.1. Mobiles AIDS, Malaria und Tuberkulose Labor



Abbildung 6: Mobiles Diagnostik Labor

Die ersten mit einem Labor ausgerüsteten Geländefahrzeuge der Partec GmbH starteten ihren Betrieb 2002, fünf Monate nachdem sie am Weltaidkongress in Barcelona veröffentlicht wurden, in afrikanischen Ländern südlich der Sahara. Mit der günstigsten und präzisesten Diagnosetechnik für das HIV-Monitoring auf den Fahrzeugen können sofort bis zu 10'000 Patienten mit Therapie und Therapiekontrolle ausgestattet werden. Diese Zahlen erreicht man mit einem auf den Fahrzeugen installierten Durchflusszytometer.

Mit diesem neuartigen Diagnosekonzept könnten die Kosten massiv reduziert werden. Die Kosten von 40 Euro pro Patientenprobe, die therapiebegleitend entstehen, werden auf 2 Euro gesenkt.¹⁴

Aufgerüstet mit dem Fluoreszenz Mikroskop „CyScope“ wird die Diagnosemöglichkeit für das mobile Labor ab 2007 auf Malaria und Tuberkulose erweitert. Das äusserst robuste Mikroskop ist mit dem Preis von 1000 Euro im Vergleich auch äusserst günstig.

4.2. Der Durchflusszytometer

Bei der therapiebegleitenden Analyse mit dem Durchflusszytometer werden insbesondere die sogenannten CD4 und T-Zellen bestimmt, deren Anzahl ein Indikator für die Immunabwehr ist.

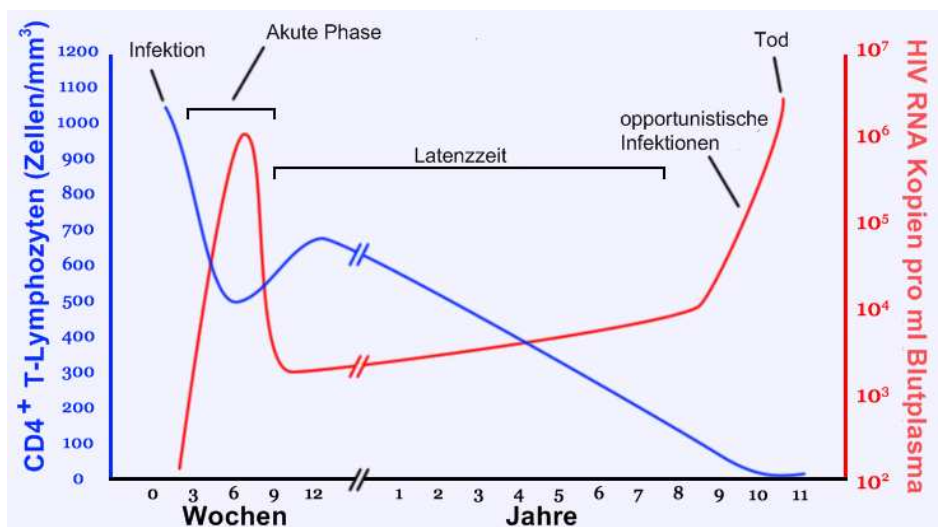


Abbildung 7: Verlauf HIV Erkrankung

¹⁴ http://www.presseportal.de/pm/44047/401807/partec_gmbh

Anhand der Streuung der optischen Signale der Zellen, welche sie beim passieren eines Sensors auslösen, werden sie nach ihrer Grösse und Komplexität definiert. Als Beispiel streuen Granulozyten mit ihrer rauen Oberfläche und den Vesikeln im Inneren deutlich mehr Licht als eine sehr glatte T-Zelle. Zusätzlich werden mit Hinzufügen von Farbstoffen die Fluoreszenzfarben gemessen. Durch diese Methoden werden die DNS-Menge in Zellen und Antikörper analysiert.

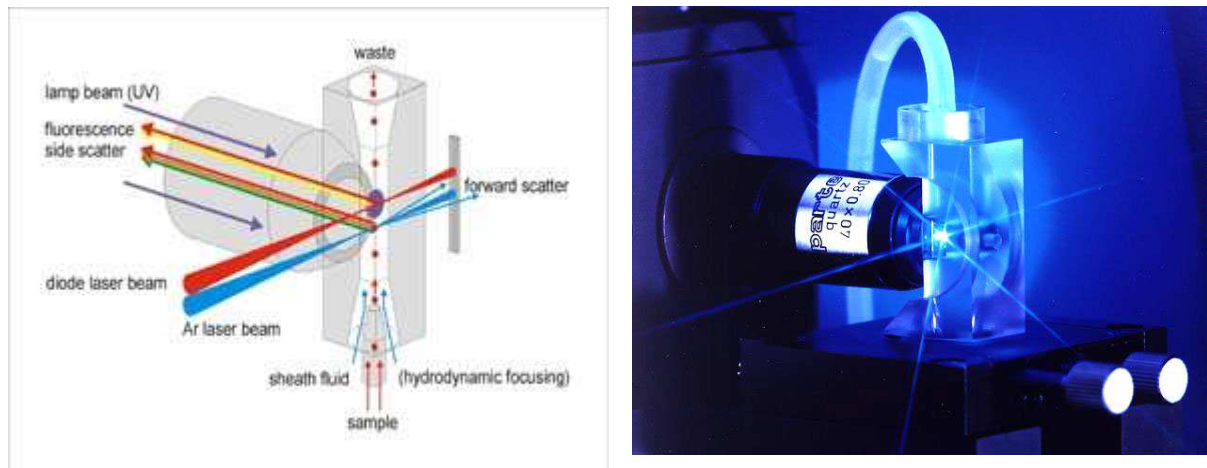


Abbildung 8: Ein Durchflusszytometer

Der Durchflusszytometer für die mobilen Labors hat eine wartungsfreie und sehr robuste Bauart. Er kann fernab von medizinischen Zentren betrieben werden. Dieses Gerät erlaubt eine präzise Differenzierung und Zählung von Untergruppen von weissen Blutkörperchen.¹⁵

4.3. Das Fluoreszenz Mikroskop CyScope

Die bereits auf einem Teststreifen eingetrockneten Reagenzien erleichtern die Durchführung der Tests. Durch das Mikroskop betrachtet sind die Kerne der Parasiten schliesslich auf dem Teststreifen unter UV-Lichtanregung bei einer Wellenlänge von 365nm gut sichtbar. Das CyScope eignet sich sehr für Einsätze in verarmten und abgelegenen Gebieten mit schlechter Infrastruktur, da es sehr robust ist, eine lange Lebensdauer hat, mit Batterien betrieben werden kann und somit auch portabel ist. Mit einem Computer der per USB am Mikroskop anschliessbar ist werden Diagnosen in kürzester Zeit erstellt. Der Preis von 0.50 Euro pro Teststreifen ermöglicht das Finanzieren von zahlreichen Diagnosen in armen Teilen der Welt.¹⁶

¹⁵ <http://de.wikipedia.org/wiki/Durchflusszytometrie>

¹⁶ http://www.partec.com/cms/front_content.php?idcat=55

1. Blutropfen von der Fingerkuppe entnehmen
2. Blutropfen auf Teststreifen auftragen
3. Den Blutropfen mit einem Glasstreifen abdecken und Flachdrücken.
Die Probe wird nun analysiert.
4. Die Malaria Parasiten sind als schwache kleine Flecken neben zwei menschlichen weissen Blutkörperchen sichtbar.



Abbildung 9: Verlauf einer Diagnose

5. George Whitesides – ein Revolutionär in der Diagnostikmedizin

George Whitesides ist Professor der Chemie an der Harvard Universität und seine momentane Arbeit scheint Potential zu haben, einen grossen Wandel in der Welt der Diagnostikmedizin herbeizuführen. Dr. Whitesides und sein Team haben kürzlich einen Prototyp eines sogenannten „Paper Chip“ entwickelt, welcher in der Lage ist verschiedene Krankheiten zu diagnostizieren, mit Hilfe von nur einem einzigen Tropfen Blut.

Das Stück Papier, von der Form einer Münze, hat ungefähr die Eigenschaften eines Fliesspapiers (auch Löschpapier genannt). Wenn ein Tropfen Blut auf das Papier gelangt, wird dieser aufgesaugt und füllt die aufgedruckte Struktur aus, die eine Baum-ähnlich Form hat. Je nachdem welche Farben nun auf dem „Baum“ erscheinen, kann eine Diagnose gestellt werden. Die Position und die Schattierung der Farbe sagt etwas darüber aus, ob jemand krank ist. Krankheiten, welche diagnostiziert werden können, rangieren von HIV zu Malaria über Tuberkulose zu Hepatitis oder Magen-Darm-Grippe. Und das Beste daran ist: die Kosten betragen ungefähr einen Rappen! Und dies ist definitiv essentiell für die Diagnose von Krankheiten in Entwicklungsländern.

Obwohl diese neue, simple Technologie sehr vielversprechend ist, gibt es noch einige Faktoren, welche berücksichtigt werden müssen. Zum Beispiel kann sehr heisses oder feuchtes Klima die Chips verformen, was die Interpretation des Ergebnisses erschweren oder verfälschen könnte. Und Dr. Whitesides betont, dass trotz der einfachen Handhabung und der normalerweise genauen Diagnose, das Personal dennoch eine professionelle Ausbildung erhalten sollte.¹⁷



Abbildung 10: „Paper Chip“

¹⁷ Zero-Cost Diagnostics: A New Revolution in Diagnostic Medicine

6. Ausblick

Inzwischen gibt es viele Möglichkeiten, um die Krankheiten in den Drittweltländern einzudämmen. Das Ziel ist jedoch noch längst nicht erreicht. Die Lab on a Chip Methode zeigt, dass genaue Diagnosen noch schneller und noch günstiger erstellt werden können. Um dort zu helfen wo die finanziellen Möglichkeiten sehr begrenzt sind, muss man bei der Forschung den humanitären Gedanken verfolgen und die wirtschaftlichen Aspekte zurückstufen. Nur so kann man den Menschen helfen, die auf uns angewiesen sind und nur so könne Krankheiten wie Aids, Malaria und Tuberkulose weltweit ausgerottet werden.

Immerhin ist man heute schon so weit, dass man manche vielversprechende Technologien entwickelt hat, welche grosses Potential zeigen und in der Zukunft wohl noch laufend verbessert werden können.

7. Quellenverzeichnis

1 Diagnostik in Entwicklungsländern verbessern

<http://www.videodienst.ch/news/100504002/diagnostik-in-entwicklungslaendern-verbessern><http://www.ghtcoalition.org/diagnostics.php>

4. Juni 2010

2 Diagnostics that find disease fast

<http://www.ghtcoalition.org/diagnostics.php>

4. Juni 2010

3 Microfluidic diagnostic technologies for global public health

<http://www.gene-quantification.de/nature-review-2-lab-on-chip-2006.pdf>

Autoren: Paul Yager, Thayne Edwards, Elain Fu, Kristen Helton, Kjell Nelson, Milton R. Tam & Bernhard H. Weigl

27. Juli 2006

4, 7, 10 & 13 Nano/Microfluidics for diagnosis of infectious diseases in developing countries

www.elsevier.com/locate/addr

Autoren: Won Gu Lee, Yun-Gon Kim, Bong Geun Chung, Utkan Demirci, Ali Khademhosseini

30. November 2009

5 Nanotechnology diagnostics for infectious diseases prevalent in developing countries

www.elsevier.com/locate/addr

Autoren: Tanya S. Hauck, Supratim Giri, Yali Gao, Warren C.W. Chan

24. November 2009

6 globale Seuchen

<http://nobilabswiss.ch/pages/de/moreinfo/general/globaldisease.php>

4. Juni 2010

8 Tuberkulose

<http://de.wikipedia.org/wiki/Tuberkulose>

4. Juni 2010

9 Tuberkulose bleibt eine globale Herausforderung

http://de.wikinews.org/wiki/Tuberkulose_bleibt_eine_globale_Herausforderung

4. Juni 2010

11 Zahlen zu HIV/Aids

<http://www.aids.ch/d/fragen/zahlen.php#FAQ2>

4. Juni 2010

12 Humanes Immundefizienz-Virus

http://de.wikipedia.org/wiki/Humanes_Immundefizienz-Virus

4. Juni 2010

14 Mobiles AIDS-Labor erfolgreich im Einsatz

http://www.presseportal.de/pm/44047/401807/partec_gmbh, 1. Dezember 2002

http://www.presseportal.de/pm/44047/361184/partec_gmbh, 30. Dezember 2002

http://www.presseportal.de/pm/44047/1083860/partec_gmbh, 14. November 2007

15 Durchflusszytometrie
<http://de.wikipedia.org/wiki/Durchflusszytometrie>
4. Juni 2010

16 CyScope Malaria
http://www.partec.com/cms/front_content.php?idcat=55
4. Juni 2010

17 Zero-Cost Diagnostics: A New Revolution in Diagnostic Medicine
<http://blog.ziggytek.com/2010/03/07/zero-cost-diagnostics-a-new-revolution-in-diagnostic-medicine/>
7. März 2010

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mit Malaria infiziertes rotes Blutkörperchen	0
http://www.biology.ccsu.edu/doan/ProjectHope/Malaria%20red.jpg	
Abbildung 2: Beispiel Mikrofluidik-Diagnostik: Rapid immunochromatographic strip (ICS). Testsystem für sexuell übertragbare Krankheiten. a) Schema ICS Test b) Interpretation c) Syphilis ICS Test	3
http://www.gene-quantification.de/nature-review-2-lab-on-chip-2006.pdf	
Abbildung 3: Verteilung von HIV, Tuberkulose und Malaria in der Welt	4
Nanotechnology diagnostics for infectious diseases prevalent in developing countries	
Abbildung 4: Immunchromatographische Methode zur schnellen Test-Kits	6
Nano/Microfluidics for diagnosis of infectious diseases in developing countries	
Abbildung 5: Mikrofluidik-NMR-Biosensor mit magnetischen Nanopartikeln für potentielle Anwendungen in der Tuberkulose-Tests mit begrenzten Ressourcen Einstellungen kombiniert	7
Nano/Microfluidics for diagnosis of infectious diseases in developing countries	
Abbildung 7: Verlauf HIV Erkrankung.....	9
http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Verlauf_einer_HIV-Infektion.png&filetimestamp=20090423083844 , 01.06.2010	
Abbildung 6: Mobiles Diagnostik Labor	9
http://213.155.70.239/products/CyLab.pdf	
Abbildung 8: Ein Durchflusszytometer	10
213.155.70.239/de/partec/flowcytometry.html	
Abbildung 9: Verlauf einer Diagnose.....	11
http://www.partec.com/cms/front_content.php?idcat=55	
Abbildung 10: „Paper Chip“	11
http://blog.ziggytek.com/2010/03/07/zero-cost-diagnostics-a-new-revolution-in-diagnostic-medicine/	