

# und Wehrpharmazie Wehrmedizin

44. Jahrgang · Nr. 3 · 3. Quartal 2020 · € 8,00



## Der Sanitätsdienst der Bundeswehr Der Weg ins Jahr 2031

Herausforderungen und Chancen

ISSN 0043-2148

**INTERVIEW**

Generaloberstabsarzt  
Dr. Ulrich Baumgärtner

**SCHWERPUNKT**

Sanitätsdienst der  
Bundeswehr 2031+

**IM FOKUS**

InstPharmToxBw



# Virologische Diagnostik mit elektrochemischer Detektion: schnell, empfindlich, kostensparend

Seit globale Pandemien ausgelöst durch Viren mehr zur Regel denn zur Ausnahme werden, ist es unabdingbar empfindliche und kostensparende diagnostische Methoden zu entwickeln, mit denen grosse Bevölkerungsgruppen sicher und schnell getestet werden können. Nur eine konzertierte Testung ermöglicht es, das Infektionsgeschehen effektiv nachzuverfolgen und den Ausbruch einzudämmen, bevor er sich zu einer globalen Pandemie entwickeln kann.

Mit Hilfe gedruckter Dickfilmelektroden (Screen-Printed Electrodes, SPEs) können in sehr kurzer Zeit sehr viele Menschen auf ansteckende Viruserkrankungen getestet werden. Hierzu sind weder hoch qualifiziertes Fachpersonal noch teure Gerätschaften notwendig. Dass es möglich ist, diese patientennahe Labordiagnostik (Point-of-care-testing, POCT) erfolgreich einzusetzen, haben mehrere Studien erst unlängst gezeigt.

Metrohm DropSens ist ein führender Hersteller von SPEs und den dazugehörigen kompakten Messgeräten. Für diagnostische Forschungsprojekte – egal ob im kleinen oder grossen Rahmen – ist Metrohm DropSens damit der richtige Partner. Das nach ISO 13485 zertifizierte Unternehmen hilft bei der Entwicklung vom Design des Laborexperiments bis hin zum Aufbau der Produktion. Dies erleichtert später die Akkreditierung der entwickelten Testverfahren beispielsweise durch die FDA.

Als führender Hersteller gedruckter Dickfilmelektroden bietet Metrohm DropSens individuelle Lösungen an und liefert ausserdem den Support, um anspruchsvollste Entwicklungsprojekte von Anfang bis zur Markteinführung zu begleiten und zum Erfolg zu führen.

## Einführung

In der jüngsten Vergangenheit hat die Menschheit den Ackerbau revolutioniert, die Industrialisierung auf die Spitze getrieben und schickt sich jetzt an, zuletzt auch den Weltraum zu erobern. Dank umfangreicher technologischer, wissenschaftlicher und medizinischer Durchbrüche erfreuen sich die heutigen Generationen wesentlich besserer Gesundheit und damit einhergehend auch einer höheren Lebenserwartung als diese unseren Vorfahren beschert war. Das höhere Durchschnittsalter trägt zur Verschiebung der Alterspyramide zu Gunsten der älteren Bevölkerung und damit zu einem signifikanten Anstieg der Weltbevölkerung bei. Im Jahr 2020 liegt die Weltbevölkerung knapp unter 8 Milliarden und es steht zu erwarten, dass sich diese Zahl bis zum Jahr 2050 um weitere 2 Milliarden erhöht [1].

Mit dem Anwachsen der Bevölkerung rücken die Menschen immer näher zusammen. Im Jahr 2015 lebten bereits 54% der Weltbevölkerung in Städten und es wird vermutet, dass diese Zahl bis zum Jahr 2050 auf 66% weiter ansteigt [2]. Die Entwicklung sogenannter «Megacities» – Städten mit mehr als 20 Millionen Einwohnern – schreitet voran. Ein weiterer Trend ist die Verfügbarkeit günstiger Flugtickets und damit verbunden der extreme Anstieg von Reiseaktivitäten. Die höhere Bevölkerungsdichte, die grössere Nähe und der verstärkte Austausch zwischen den Kontinenten trägt dazu bei, dass sich Viren heute wesentlich schneller verbreiten können, als dies noch vor wenigen Jahren der Fall war.

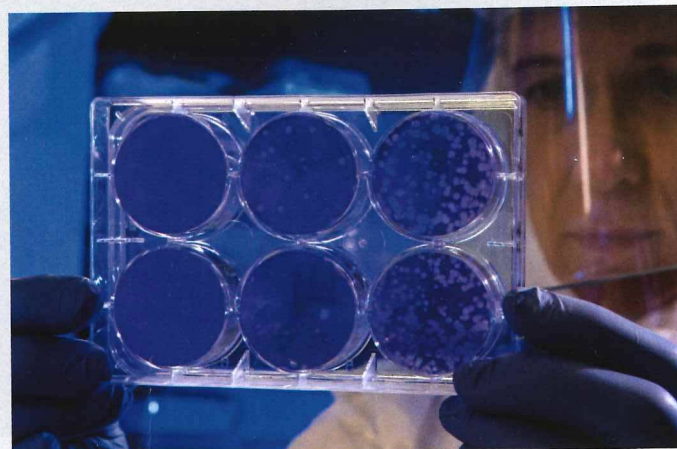


Abb.: CDC, <https://unsplash.com/photos/LiNIONbjm4>

Hoch gefährliche virale Infektionen wie Sars, Mers, Zika, Ebola oder die Vogelgrippe werden aktuell von einer globalen Pandemie in den Schatten gestellt, die durch das «Akute Atemwegssyndrom Corona Virus 2» (SARS-CoV-2) – auch als «COVID-19-Erkrankung» bekannt – verursacht wird. Aus den oben genannten Gründen konnte sich das Virus innerhalb weniger Wochen von Wuhan in China in der ganzen Welt verbreiten.

Die Antwort der einzelnen Länder auf die Pandemie fiel sehr unterschiedlich aus: von Normalität wahren, um damit eine schnelle Herdenimmunität zu erzwingen, über die Verordnung strikter Quarantänemassnahmen vor allem für die ältere Bevölkerung, bis hin zum kompletten Shutdown von Teilen der Industrie und dem kompletten Schliessen von Grenzen. Unabhängig davon, welche Massnahmen ergriffen wurden, hat sich das umfangreiche Testen der Bevölkerung als wichtigste Massnahme zur Eindämmung der weiteren Verbreitung des Virus herausgestellt.

Viele konventionelle Testverfahren zeigen Defizite, wenn es darum geht, die Verbreitung eines hochansteckenden Virus zu kontrollieren. Hohe Kosten erschweren es, die gesamte Bevölkerung oder ärmere Bevölkerungsschichten zu testen. Komplexe Analytik verlangt nach ausgebildetem Personal, das nicht überall verfügbar ist. Der entscheidende Faktor bleibt aber der Zeitverlust zwischen Probennahme und Ergebnis. Häufig entscheidet dabei die Zeit über Leben und Tod.

Einen Lösungsansatz bietet die Patientennahe Labordiagnostik (POCT – Point-of-Care-Testing) mit gedruckten Dickfilmelektroden (SPEs – Screen-Printed Electrodes) und elektrochemischer Detektion. Diese erlaubt die flächendeckende Testungen der Bevölkerung. Die Untersuchungen können ohne komplizierte Analysetechnik von angelerntem Personal durchgeführt werden. Die Kosten für diese Reihenuntersuchungen sind niedrig. Die verwendeten SPEs können vom Anwender absolut flexibel an die jeweiligen Anforderungen der diagnostischen Analytik angepasst und in Zusammenarbeit mit Metrohm DropSens produziert werden. Diese hohe Flexibilität ist ein entscheidender Vorteil und wird von Forschenden weltweit sehr geschätzt.

Metrohm DropSens – der weltweit führende Hersteller von SPEs – ist ISO 13485 zertifiziert. Testprozeduren, die mit den Produkten von Metrohm DropSens entwickelt werden, können so schnell die Genehmigung durch die FDA erhalten. Metrohm DropSens



Abbildung 1: Verschiedene gedruckte Dickfilmelektroden, wie sie von Metrohm DropSens erhältlich sind.

ist die sichere kommerzielle Quelle für individuell entwickelte und hergestellte Elektroden, ganz unabhängig davon, wie gross die geforderten individuellen Losgrößen sind.

### Virusinfektionen und menschliche Gesundheit

Im Gegensatz zu Bakterien verursachen die meisten Viren Krankheiten. Viren aber brauchen einen Träger zum Überleben. Deshalb verbreiten sie sich vor allem in dicht besiedelten Gebieten. Während bakterielle Infektionen mit unterschiedlichen Antibiotika bekämpft werden können, braucht es zur Bekämpfung von Viren spezielle Impfstoffe. Deren Herstellung ist kompliziert, langwierig und teuer.

Ansteckende Krankheiten sind ein gesellschaftliches Problem. Wenn es zu Epidemien oder Pandemien kommt, müssen nicht nur regionale oder nationale Organisationen einschreiten, sondern es ist eine multinationale Reaktion gefordert, um die Verbreitung in der Bevölkerung wirksam zu verhindern.

In der Vergangenheit gab es immer wieder Ausbrüche von Krankheiten, die durch Viren verursacht waren. Damit einher ging der Ruf nach schnellen und einfach zugänglichen Testverfahren z. B. für Ebola [3], Vogelgrippe (H5N1, H1N1, und weitere) [4,5], Hepatitis [6], Malaria [7], Noroviren [8,9], Dengue-Fieber [10], Adenoviren [11], SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome – akutes Atemwegssyndrom) [12], HIV (human immuno deficiency virus –

AIDS) [13], und auch HPV (Human Papilloma Virus – menschlicher Papilloma Virus) [14]. Einige dieser Infektionen können in sehr kurzer Zeit tödlich verlaufen, während andere über Jahre schlummern, ohne sofort eine gefährliche Wirkung zu zeigen. Die Gemeinsamkeit zwischen den erwähnten Krankheiten ist, dass sie alle mit den von DropSens individuell angepassten Einweg-Dickfilmelektroden erfolgreich nachgewiesen werden können [3 - 14].

### Allgemeine virologische Testmethoden

Die Bedeutung virologischer Analysen kann nicht genug betont werden. Um die Verbreitung gefährlicher und hochansteckender Viren zu verhindern, müssen die Testungen akkurat, zuverlässig, schnell, bezahlbar und allgemein verfügbar sein.

Es gibt unterschiedliche Verfahren für virologische Bestimmungen. Hierzu gehören das Ansetzen von Kulturen, Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), molekulare Methoden wie die Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction – PCR) und Reverse-Transkriptase Polymerase-Kettenreaktion (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction – RT-PCR). Diese Methoden haben unterschiedliche Vor- und Nachteile: Sie benötigen sperrige und grosse Gerätschaften, spezielle Laboratorien, teure Spezialchemikalien und nicht zuletzt: ausgebildetes und erfahrenes Personal. Die Verfahren sind meist zeit- und kostenintensiv.

### Vorteile elektrochemischer Testverfahren

Unlängst haben Organisationen, wie z. B. die WHO, Initiativen auf den Weg gebracht, die es zum Ziel haben, schnellere, akkuratere und günstiger Testmethoden zu entwickeln. Diese sollen vor allem auch in Weltgegenden mit geringen Ressourcen erfolgreich eingesetzt werden können. Vor diesem Hintergrund und mit diesen Anforderungen sind die elektrochemischen Testmethoden für Einweg-Dickfilmelektroden (SPE) von Metrohm DropSens entwickelt worden. Sie garantieren schnelle, kostengünstige und präzise Testresultate für die patientennahe Virendiagnostik (POCT – Point-of-Care-Testing). [3 - 14].

#### – Geschwindigkeit

Die Geschwindigkeit, mit der elektrochemische Biosensoren ansprechen, ist einer der grössten Vorteile. Unabhängig davon, ob bereits vor dem Auftreten erster Symptome getestet wird oder ob die Patientin / der Patient bereits das Krankheitsbild ausgeprägt oder die Krankheit bereits überwunden haben, liefert der Test auf das Virus oder auf die gebildeten Antikörper schnelle und belastbare Ergebnisse. Zeit kann hier Leben retten.

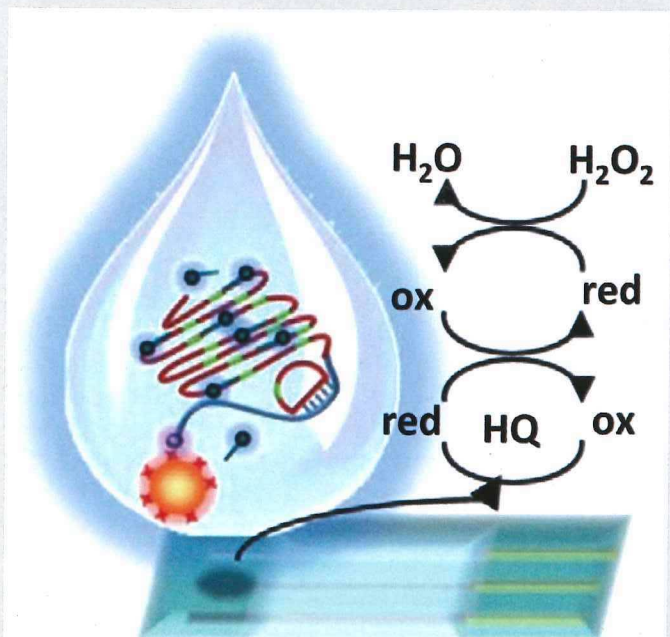


Abbildung 2. Schematische Darstellung der elektrochemischen Messung des Ebola-Virus in einer auf die DropSens Dickfilmelektrode (SPE) aufgegebenen Probe [3].

Die Ergebnisse liegen innerhalb weniger Minuten vor. Dies steht im Gegensatz zu den klassischen Verfahren, bei denen Stunden oder gar Tage vergehen können, bis das Ergebnis vorliegt. Wichtige Zeit, die später fehlt, um die Verbreitung des Virus unterbinden oder bereits Infizierte richtig behandeln zu können. Schnelles Handeln ist hier entscheidend.

#### - Bestimmungsgrenzen

Schon die spezifischen elektrochemischen Bestimmungstechniken (z. B. Voltammetrie oder Amperometrie) erlauben die Messung niedriger Analytkonzentrationen. Die Absorptionsfähigkeit speziell dotierter kohlenstoffbasierter Arbeitselektroden spielen eine Schlüsselrolle für die weitere Verbesserung der Empfindlichkeit. Das Messsignal wird durch chemische oder katalytische Reaktionen an der Elektrodenoberfläche verstärkt und damit die Nachweisgrenze noch weiter herabgesetzt.

#### - Bedienkomfort

Die kompakte Größe des elektrochemischen Messgerätes und vor allem der gedruckten Dickfilmelektroden selbst, qualifizieren die Methode für den mobilen Einsatz. Dies erlaubt schnelle und akkurate Durchführungen von Tests in beinahe jeder Situation am «Point of Care», auch in entlegenen Gebieten ohne jedwede Laborlogistik: Eine kleine Menge Probe wird auf dem Sensor aufgebracht, der Sensor wird in das Messgerät eingeschoben und das Ergebnis, ob eine Infektion mit dem betreffenden Virus vorliegt, ist in nur wenigen Minuten verfügbar.

Diese ist vor allem in Entwicklungsländern ohne ausgefeilte Laborlogistik und ohne qualifiziertes Fachpersonal von erheblichem Vorteil gegenüber den allgemein üblichen «konventionellen» virologischen Testmethoden.

#### - Kosten

Die geringen Kosten pro Analyse sind der grosse Vorteil bei der Verwendung von gedruckten Dickfilmelektroden in der virologi-



Abbildung 3. Metrohm DropSens Kit mit dem DRP-STAT200 tragbaren Bipotentioostat und DRP-110 SPEs, wie sie in Ebolastudien Verwendung finden [3].

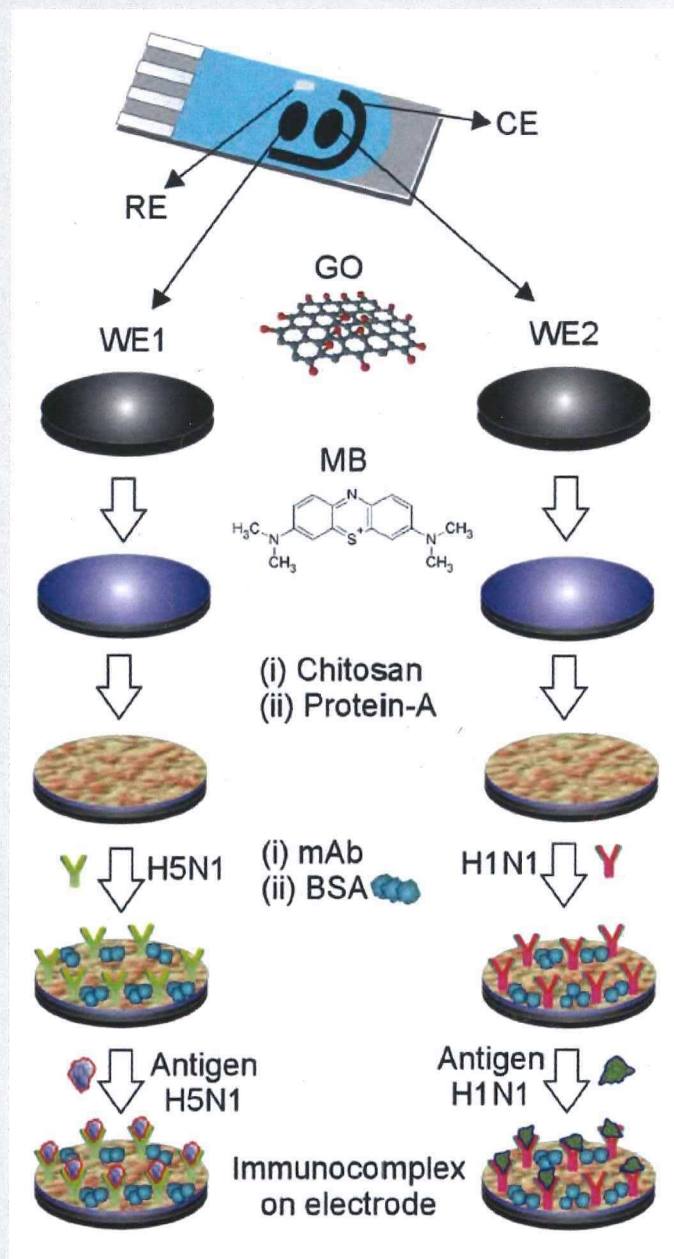


Abbildung 4. Modifikation der Elektrodenoberfläche für die Analyse von H1N1 und H5N1. WE: Arbeitselektrode, CE: Hilfselektrode, und RE: Referenzelektrode [5].

schen Diagnostik. Die günstigen Dickfilmelektroden sind für den Einmalgebrauch bestimmt. Für jede neue Probe steht damit frisches Substrat zur Verfügung.

Die geringen Kosten für Messgerät und gedruckte Dickfilmelektroden sowie die Anwendbarkeit ohne komplexe Labordiagnostik durch «angelerntes» Personal machen die elektrochemische virologische Diagnostik zur Methode der Wahl.

#### - Zulassung durch die Aufsichtsbehörden

Metrohm DropSens ist nach ISO 13485 «Design und Herstellung von Medizinprodukten» zertifiziert. Dies erleichtert die Zertifizierung von Entwicklungen durch die Aufsichtsbehörden, wie z. B. der FDA und ermöglicht eine schnelle Kommerzialisierung der validierten Testungen im diagnostischen Bereich.



Abbildung 5: Mit minimalem Laboraufwand zu belastbaren Ergebnissen: Das Metrohm DropSens Kit im Einsatz. (Abb.: Metrohm)

### – Individuelle Anpassungen

Metrohm DropSens besitzt die Technologie, um gedruckte Dickfilmelektroden basierend auf den individuellen Kundenanforderungen herzustellen. Die Konfiguration und Dimensionen werden an die speziellen Anforderungen angepasst. Hierfür können verschiedene Elektrodenmaterialien miteinander kombiniert werden: u. a. Kohlenstoff, Gold, Platin, Silber, Silber/Silberchlorid. Diese werden, wie eine Tinte auf den Elektrodenträger gedruckt, daher auch der Name: «gedruckte Dickfilmelektroden».

### – Verfügbarkeit

Die umfangreichen Produktionskapazitäten bei Metrohm DropSens sind die zuverlässige Quelle für die Produktion gedruckter Dickfilmelektroden. Mit jahrzehntelanger Erfahrung, globalem Vertrieb und weltweitem After-Sales-Support ist der globale Vertrieb der Testungen gewährleistet. Ihr Ansprechpartner in Deutschland ist die Deutsche Metrohm Ionenanalytik in Filderstadt: info@metrohm.de.

### Metrohm DropSens: Lösungen aus einer Hand

Als Marktführer in der Herstellung von zuverlässigen gedruckten Dickfilmelektroden und den dazu gehörigen Messgeräten ist Metrohm DropSens der ideale Partner für virologische Studien basierend auf elektrochemischer Detektion.

Mit der ausgewiesenen Erfolgsbilanz in der Entwicklung individueller Lösungen für Laboratorien in der virologischen Diagnostik [3 – 14] auf Metrohm DropSens Produkten und der Zertifizierung nach ISO 13485, passieren neu entwickelte Biosensoren den Zertifizierungsprozess schnell und mit weniger Schwierigkeiten als bei anderen Herstellern.

Ein zusätzlicher Vorteil ist der geringe Preis für Messgeräte und Sensoren im Verhältnis zu alternativen Technologien. Dies minimiert die Kosten für Diagnostische Labore wie auch Entwicklungslabore.

Diagnostik mit gedruckten Dickfilmelektroden kann beinahe überall durchgeführt werden. Die einfache Anwendung und der geringe Aufwand für die Messung erlauben den mobilen Einsatz und die Ausführung der Messung durch angelerntes Personal.

Die Ergebnisse sind beides: reproduzierbar und genau. Das schnelle Vorliegen belastbarer Ergebnisse ergibt sehr kurze Reaktionszeiten

sowohl für die Behandlung Erkrankter als auch für das Erkennen der Infektionswege. Damit kann konzentriert reagiert werden, bevor die Situation mehr und mehr ausser Kontrolle gerät.

### Für weitere Informationen

Besuchen Sie die Website von Metrohm DropSens auf [www.drop-sens.com](http://www.drop-sens.com), um eine Übersicht der Produkte und analytischen Möglichkeiten zu erhalten. Hier finden Sie auch Übersichtsartikel und Literatur, die sich auf die Verwendung der gedruckten Dickfilmelektroden und die elektrochemische Detektion stützt. Auf [www.metrohm.com/en/industries/defense-and-security/](http://www.metrohm.com/en/industries/defense-and-security/) finden Sie weitere Informationen aus dem Bereich «Defense & Security» von Metrohm.

### Referenzen

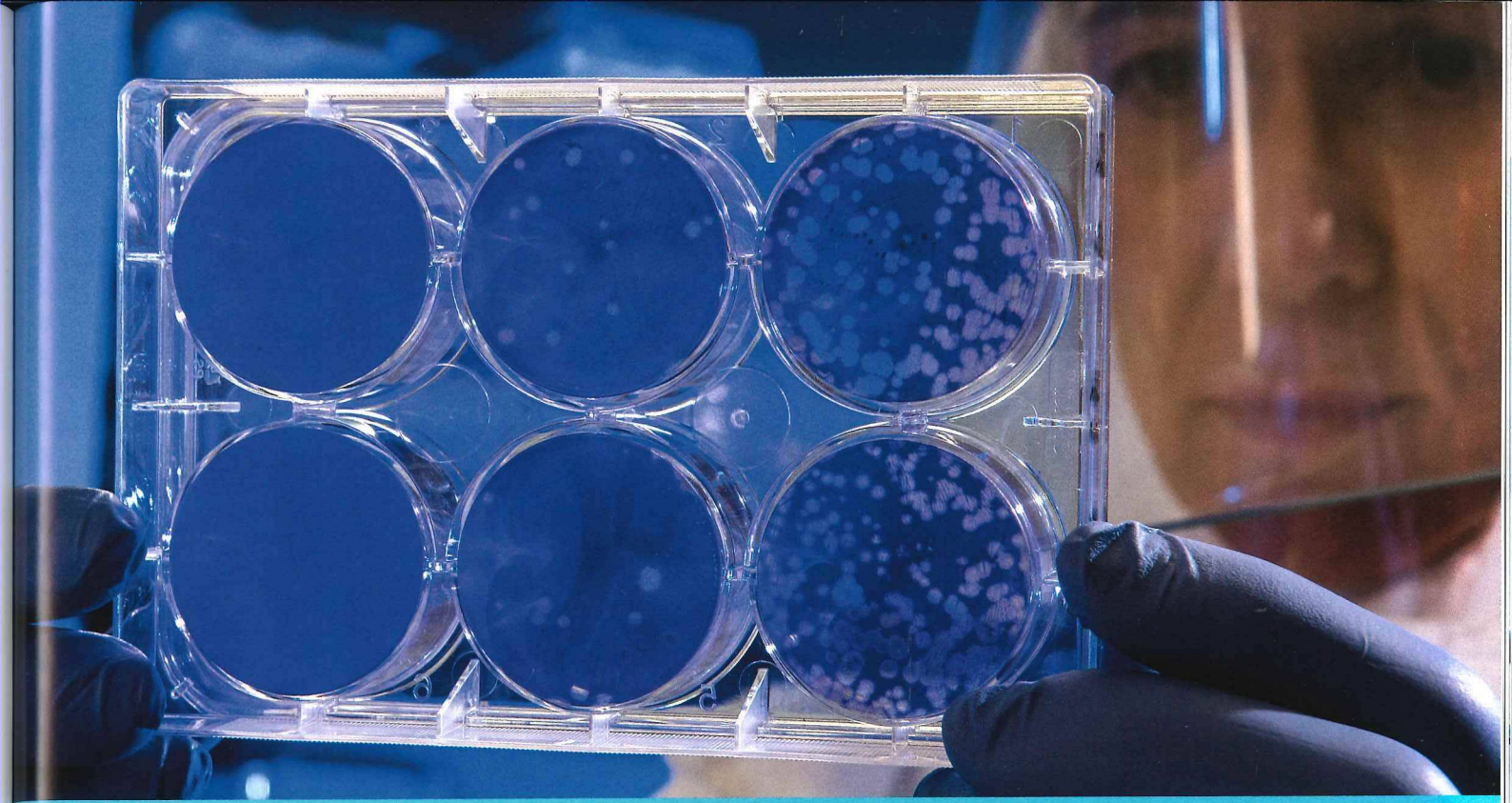
1. United Nations. Population. <https://www.un.org/en/sections/issues-depth/population/index.html>
2. (Accessed May 4, 2020).
3. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data.
4. [https://www.who.int/gho/urban\\_health/en/](https://www.who.int/gho/urban_health/en/) (Accessed May 4, 2020).
5. Carinelli, S.; Kühnemund, M.; Nilsson, M.; Pividori, M. I. Yoctomole electrochemical genosensing of Ebola virus cDNA by rolling circle and circle to circle amplification. *Biosensors and Bioelectronics* 2017, 93, 65 – 71. doi:10.1016/j.bios.2016.09.099
6. Jarocka, U.; Sawicka, R.; Góra-Sochacka, A.; Sirko, A.; Dehaen, W.; Radecki, J.; Radecka, H. An electrochemical immunosensor based on a 4,4'-thiobisbenzenethiol self-assembled monolayer for the detection of hemagglutinin from avian influenza virus H5N1. *Sensors and Actuators B: Chemical* 2016, 228, 25 – 30. doi:10.1016/j.snb.2016.01.001
7. Veerapandian, M.; Hunter, R.; Neethirajan, S. Dual immunosensor based on methylene blue-electroadsorbed graphene oxide for rapid detection of the influenza A virus antigen. *Talanta* 2016, 155, 250 – 257. doi:10.1016/j.talanta.2016.04.047
8. Manzano, M.; Viezzi, S.; Mazerat, S.; Marks, R. S.; Vidic, J. Rapid and label-free electrochemical DNA biosensor for detecting hepatitis A virus. *Biosensors and Bioelectronics* 2018, 100, 89 – 95. doi:10.1016/j.bios.2017.08.043
9. Ruiz-Vega, G.; Arias-Alpizar, K.; de la Serna, E.; Neves Borghetti-Cardoso, L.; Sulleiro, E.; Molina, I.; Fernández-Busquets, X.; Sánchez-Montalva, A.; Javier del Campo, F.; Baldrich, E. Electrochemical POC device for fast malaria quantitative diagnosis in whole blood by using magnetic beads, Poly-HRP and microfluidic paper electrodes. *Biosensors and Bioelectronics* 2020, 150, Article 111925. doi:10.1016/j.bios.2019.111925
10. Chand, R.; Neethirajan, S. Microfluidic platform integrated with graphene-gold nanocomposite aptasensor for one-step detection of norovirus. *Biosensors and Bioelectronics* 2017, 98, 47 – 53. doi:10.1016/j.bios.2017.06.026
11. Shionoiri, N.; Nogariya, O.; Tanaka, M.; Matsunaga, T.; Tanaka, T. Capsid protein oxidation in feline calicivirus using an electrochemical inactivation treatment. *Journal of Hazardous Materials* 2015, 283, 410 – 415. doi:10.1016/j.jhazmat.2014.09.049
12. Cheng, M. S.; Lau, S. H.; Chan, K. P.; Toh, C.; Chow, V. T. Impedimetric cell-based biosensor for real-time monitoring of cytopathic effects induced by dengue viruses. *Biosensors and Bioelectronics* 2015, 70, 74 – 80. doi:10.1016/j.bios.2015.03.018
13. Caygill, R. L.; Hodges, C. S.; Holmes, J. L.; Higson, S.; Blair, G. E.; Millner, P. A. Novel impedimetric immunosensor for the detection and quantitation of Adenovirus using reduced antibody fragments immobilized onto a conducting copolymer surface. *Biosensors and Bioelectronics* 2012, 32, 104 – 110. doi:10.1016/j.bios.2011.11.041
14. Martínez-Paredes, G.; González-García, M.; Costa-García, A. Genosensor for SARS Virus Detection Based on Gold Nanostructured Screen-Printed Carbon Electrodes. *Electroanalysis* 2009, 21, 379 – 385. doi:10.1002/elan.200804399
15. Gan, N.; Luo, N. X.; Li, T. H.; Zheng, L.; Ni, M. J. A Non-enzyme Amperometric Immunosensor for Rapid Determination of Human Immunodeficiency Virus p24 Based on Magnetism Controlled Carbon Nanotubes Modified Printed Electrode. *Chinese Journal of Analytical Chemistry* 2010, 38, 1556 – 1562. doi:10.1016/S1872 – 2040(09)60076 – 1
16. Bartosik, M.; Durikova, H.; Vojtesek, B.; Anton, M.; Jandakova, E.; Hrstka, R. Electrochemical chip-based genomagnetic assay for detection of high-risk human papillomavirus DNA. *Biosensors and Bioelectronics* 2016, 83, 300 – 305. doi:10.1016/j.bios.2016.04.035

### Ihre Ansprechpartner

Alyson Lanciki, Ph.D., Metrohm International Headquarters;  
Herisau, Schweiz, info@metrohm.com

Sandro Haug, Dipl.-Ing. (FH)

Deutsche Metrohm Ionenanalytik; Filderstadt, Deutschland  
sandro.haug@metrohm.de



# Neuen Bedrohungen begegnen

Innovative Ansätze für das wehrmedizinische Labor

Wir sind ein weltweit führender Hersteller von Analysengeräten zur Qualitätsprüfung von Pharmazeutika, Wirk- und Hilfsstoffen. Mit Raman-Spektroskopie und gedruckten Dickfilmelektroden entwickeln wir neue Lösungen für die Diagnostik von viralen Infektionen am Point of Care (POC). Unsere Geräte finden sich in den wehrmedizinischen Laboren zahlreicher Streitkräfte. Auch für den teilmobilen und mobilen Einsatz bieten wir Lösungen, die alle Anforderungen im Feld erfüllen.

Erfahren Sie mehr unter

[www.metrohm.com/Defense](http://www.metrohm.com/Defense)

 **Metrohm**