

Analytická a perianalytická automatizace a robotizace

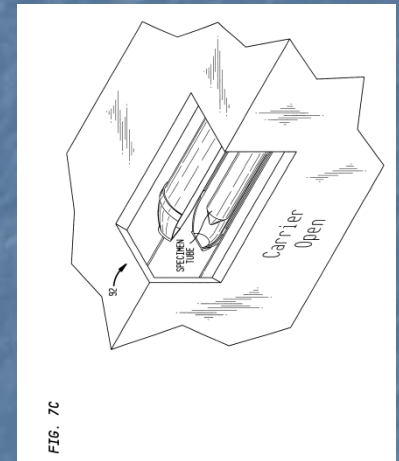
Miroslava Beňovská

Laboratorní proces

- **Preanalytická fáze** - příprava vzorku k analýze
- **Analytická fáze** - stanovení jednotlivých parametrů
- **Postanalytická fáze** – uskladnění vzorků, interpretace výsledků

Mimolaboratorní proces

- Příprava pacienta
- Odběr biologického materiálu
- Elektronické zadání požadavků
- Označení vzorků
- Transport vzorku - potrubní pošta, elektrická vozítka, výtahy, roboti (ultrazvukové mapování překážek)



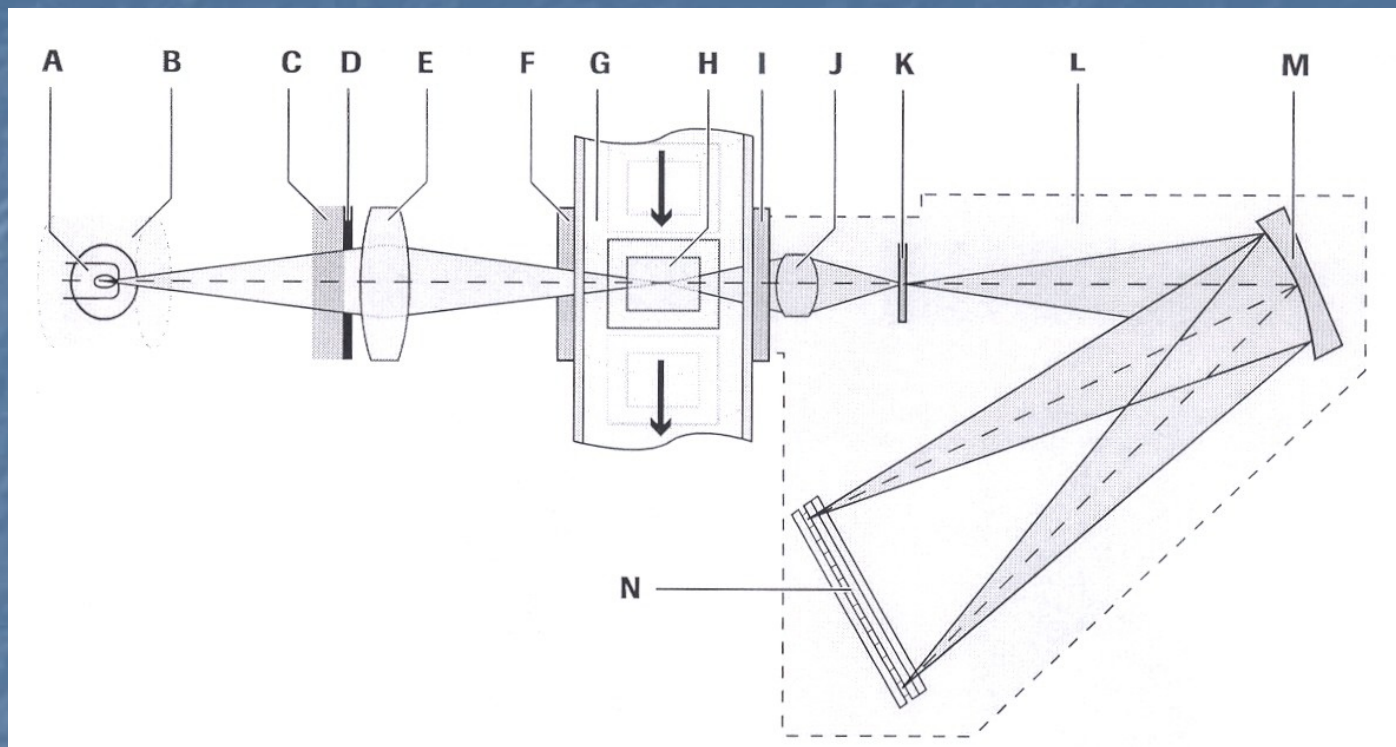
Automatické biochemické analyzátořy

- do praxe v 60.-70. letech minulého století
- prvky mechanizace a automatizace - pístové pipety a dávkovače
- bez zásahu obsluhy - jednotlivé kroky analýzy dle naprogramovaného algoritmu
- transport vzorku, pipetování, dávkování reagensů, promíchání, inkubace, měření změn absorbance, výpočet koncentrace, zobrazení a tisk výsledku, případně jeho přenesení do LIS

Automatické (biochemické) analyzátory

- Princip –
1. fotometrie, (imuno)turbidimetrie
 2. potenciometrie (ISE)
 3. chemiluminiscence, fluorrescence
(<konc.)

1. Princip analyzátoru - fotometr



Obr.1 *Optická dráha fotometru modulu c501 systému Cobas 6000, Roche*

A Lampa fotometru
B Vodní plášť
C Filtr k eliminaci IČ
D Maska
E Čočky kondenzoru

F Štěrbina (vstupní)
G Reakční lázeň
H Reakční kyveta s obsahem
I Štěrbina (výstupní)
J Zobrazovací čočka

K Štěrbina
L Fotometr
M Mřížka
N Detektor
diod. pole

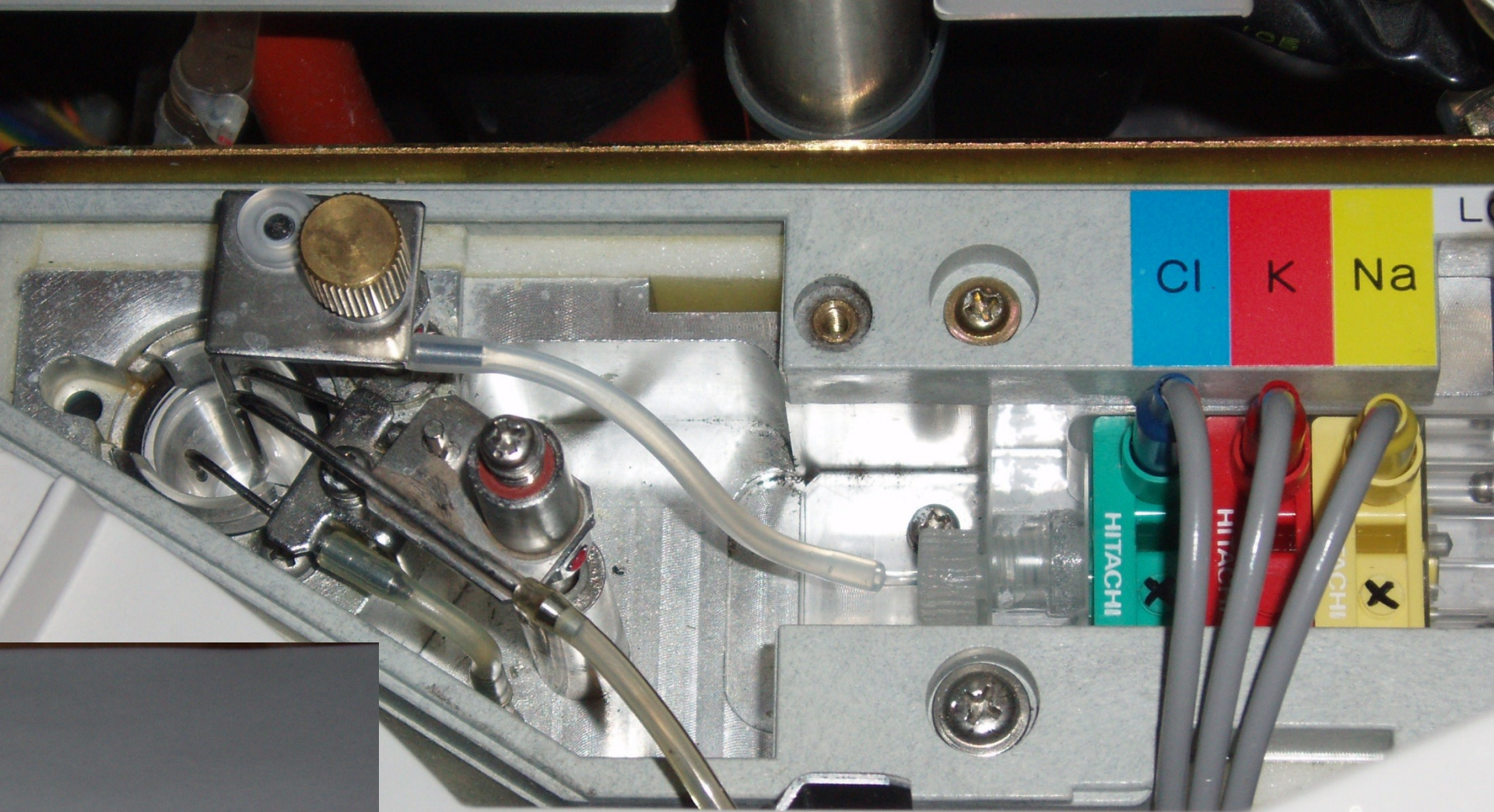
Princip analyzátoru - fotometr

Zdroj světelného záření-monochromátor-absorpční prostředí-detektor

- zdroj - **halogenová lampa** nebo xenonová výbojka
- Světelný paprsek spojitého spektra je po průchodu absorpčním prostředím (**kyvetou**) rozložen monochromátorem (optická mřížka)
- paprsky s definovanou vlnovou délkou (monochromatické záření)
- **detektor - diodové pole** (diode array)
- změny absorbance zaznamenány

2. Princip analyzátoru - Iontově selektivní elektrody (**potenciometrie**)

- Jednotlivé ISE elektrody
- Elektrody integrované - integrovaná chipová technologie
- diluent s hovězím albuminem – proteinová chyba konstantní
- Výhodou je: diluent s hovězím albuminem – proteinová chyba konstantní (Siemens)



Aeroset – firma Abbott:

Integrated Chip Technology™

New Benchmark in Effectiveness and Efficiency

Up to 2,000 tests per hour with Integrated Chip Technology ISE Module

- ▶ Up to 600 ISE tests (200 samples) per hour; Na⁺, K⁺, Cl⁻

Performs ISE tests on serum, urine, or plasma

Capable of running 15,000 samples, with a total of up to 45,000 tests per chip

- ▶ Advanced technology saves time and resources
- ▶ Superior cost efficiencies
- ▶ Integrated thick layering ionophore technology
- ▶ Indirect methodology - superior correlation to flame reference method

Small sample volume: 15 μ L

Longer ICT™ life

Improved urine applications

Fully random, discrete ISE sampling

- ▶ No continuous pumping - positive displacement pipetting
The system only aspirates what is needed



3. Princip analyzátoru – chemiluminiscence

Automatické imunochemické analyzátory

- Spojení **luminiscenčních technik a imunoanalýzy**
- Na nich většina imunoanalytických metod v laboratorní medicíně - biochemie, sérologie, transfúzní stanice
- Automatizace koncem 80. let
- Pro analyty s nízkou koncentrací (nmol/l, pmol/l)
- Využití reakce antigen – protilátka
- Značená protilátka (případně antigen)
- Většinou heterogenní imunoanalýza (pevný povrch – paramagnetické částice, kulička)
- Doba analýzy 15 – 60 min
- Detekce s vysokou citlivostí (chemiluminiscence, elektrochemiluminiscence, fluorescence..)
- Kazetový systém reagensů
- Cena imunochemických vyšetření poměrně vysoká - řádově mezi 50 – 200 Kč

Automatické analyzátory - diskrétní

- Napodobení jednotlivých kroků manuální analýzy
- V současnosti – diskrétní selektivní „random access“ analyzátory – výběr z řady metod

Kontinuální analyzátory - procesy kontinuálně v hadičkovém systému, oddělení vzorku a reagensů bublinami, v místě rozšíření hadičky smíchání a start reakce, měření v průtokové kytvě, pouze po metodách – vývoj nepokračuje

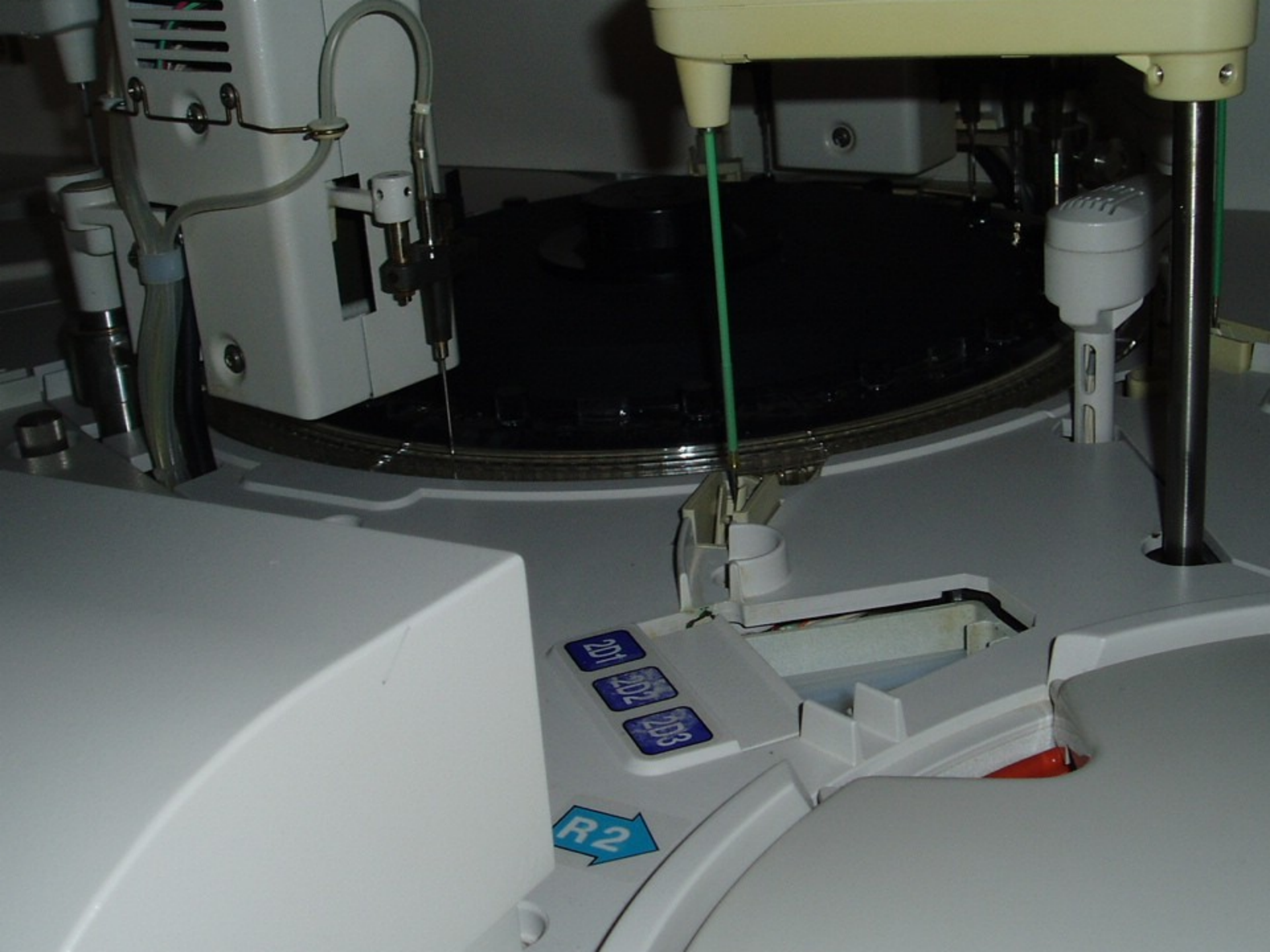
Hlavní součásti automatického analyzátoru

Transportní systém

- dopravuje vzorky ze vstupu analyzátoru do pracovního prostoru a na výstup z analyzátoru (posun stojánek se vzorky lineárním nebo otáčivým pohybem)
- na vstupu laserová čtečka čárových kódů

Pipetor vzorků

- zajišťuje pipetování vzorku do kyvety, je z inertního materiálu
- při kontaktu se vzorkem hladinový senzor zastaví pohyb pipetoru, nasátí vzorku těsně pod hladinou
pipetovací objemy 1-20 ul
- detekce sraženiny
při ucpání se zvýší podtlak - systém detekuje chybu pipetování
- Zabránění kontaminaci (carry over) – omytí pipetovací jehly zevně i vnitřně, případně využití pipetovací špičky (imunoanalýza)





Cell Wash Solution I / NaOH-I

Roche/Hitachi

11551540 316

Cont. 1800 ml

IVD CE 15 - 25°C

LOT 653 870-01 2005 - 12

For USA

Cont. Contents of bid
NaOH 3.7%

Lot Batch code

Use by

Store at

Manufacturer

For in vitro
diagnostic use



Roche Diagnostics GmbH
D-68298 Mannheim
Distributors in USA:
Roche Diagnostics Corporation,
Indenassett, NJ, USA
Made in Germany



Hlavní součásti automatického analyzátoru

Inkubační lázeň

- umístěny reakční kyvety
- 37 °C s přesností $\pm 0,1$ °C (enzymy)
- teplotní prostředí zajišťuje cirkulující voda, olej nebo vzduch

Hlavní součásti automatického analyzátoru

Dávkovače reagensů

- pracují na stejném principu včetně hladinových senzorů a oplachu
- objemy např. 20-200 μl (reakční kyveta)
- Přesné odměřování objemu vzorku a dávkování reagensů zajišťují pístové dávkovače, s koncovými pipetory jsou spojeny hadičkami naplněnými vodou

Reakční kyvety

- objem (asi 100 μl)
- jednorázové
 - opakovaně používané po automatickém vymytí
- propustnost materiálu pro UV záření (340 nm)
 - syntetické materiály, křemenné sklo

Hlavní součásti automatického analyzátoru

Reagencie

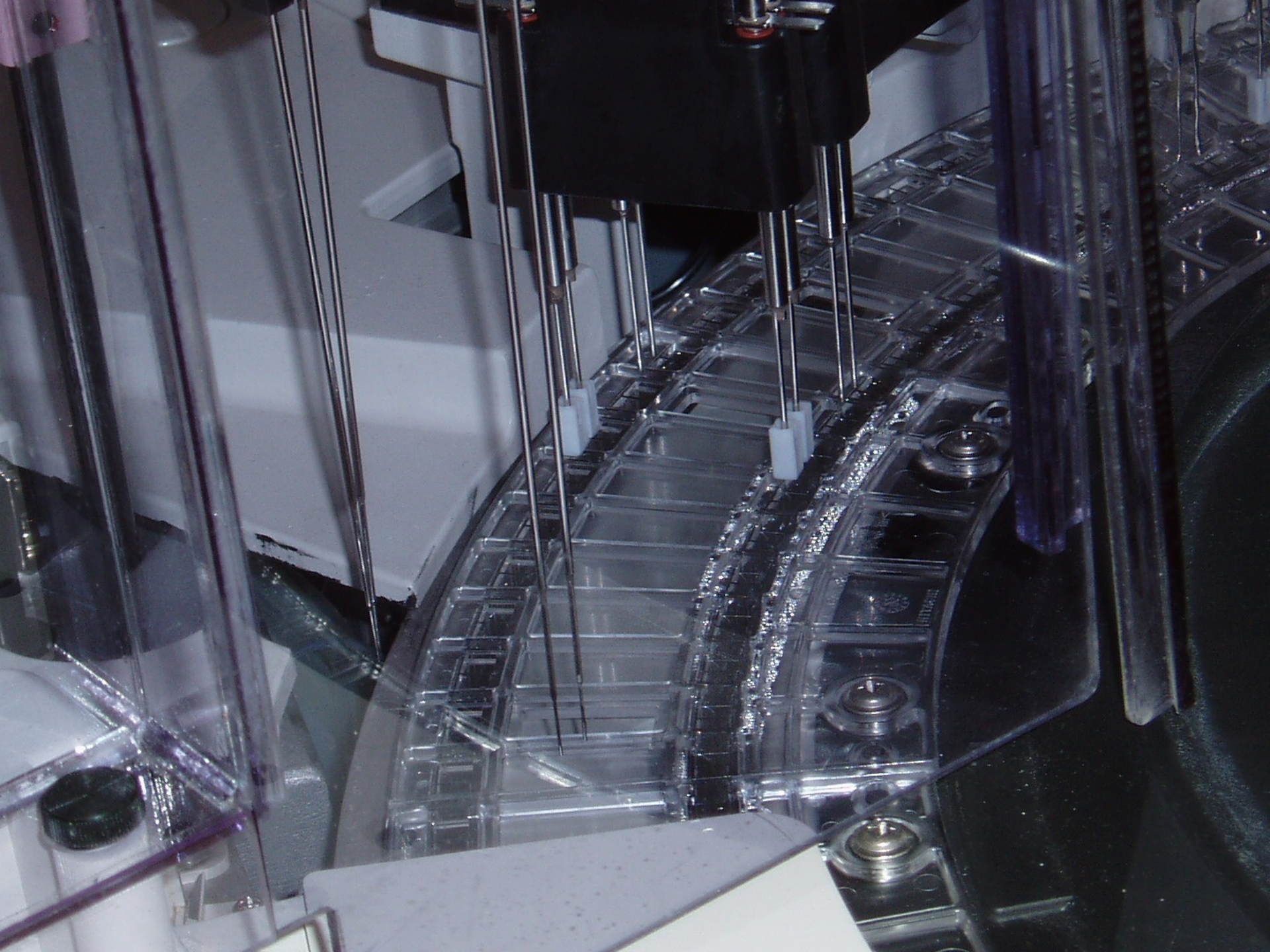
- běžně dvě reagencie na jednu metodu (často v kazetě)
- tekuté (ready to use)
- chlazené (stabilita)
- označeny čárovým kódem nebo RFID
- otáčení reag. kruhu před pipetováním

Míchadlo

- zajišťuje promíchání reakční směsi v kyvetě rotačním pohybem lopatky míchadla, **ultrazvuk**, probubláním vzduchovými bublinami aj.

Mycí stanice

- po měření odsává reakční směs, myje a suší kyvety



Hlavní součásti automatického analyzátoru - software

Parametry-definice metod

- způsob měření, vlnové délky
- objem pipetovaného vzorku a dávkovaných reagensů
- měřící body - měření vzestupu nebo poklesu absorbance
- hodnoty pro opakování analýzy s větším nebo menším objemem

Zobrazení a přenos výsledků

- výsledky v databasi na obrazovce
- možnost tisku
- přenášeny do LIS a NIS do dokumentace pacienta

Hlavní součásti automatického analyzátoru - software

Průběh reakce

- Změny absorbance reakční směsi v kyvetě průběžně monitorovány a graficky zaznamenány (enzymy)

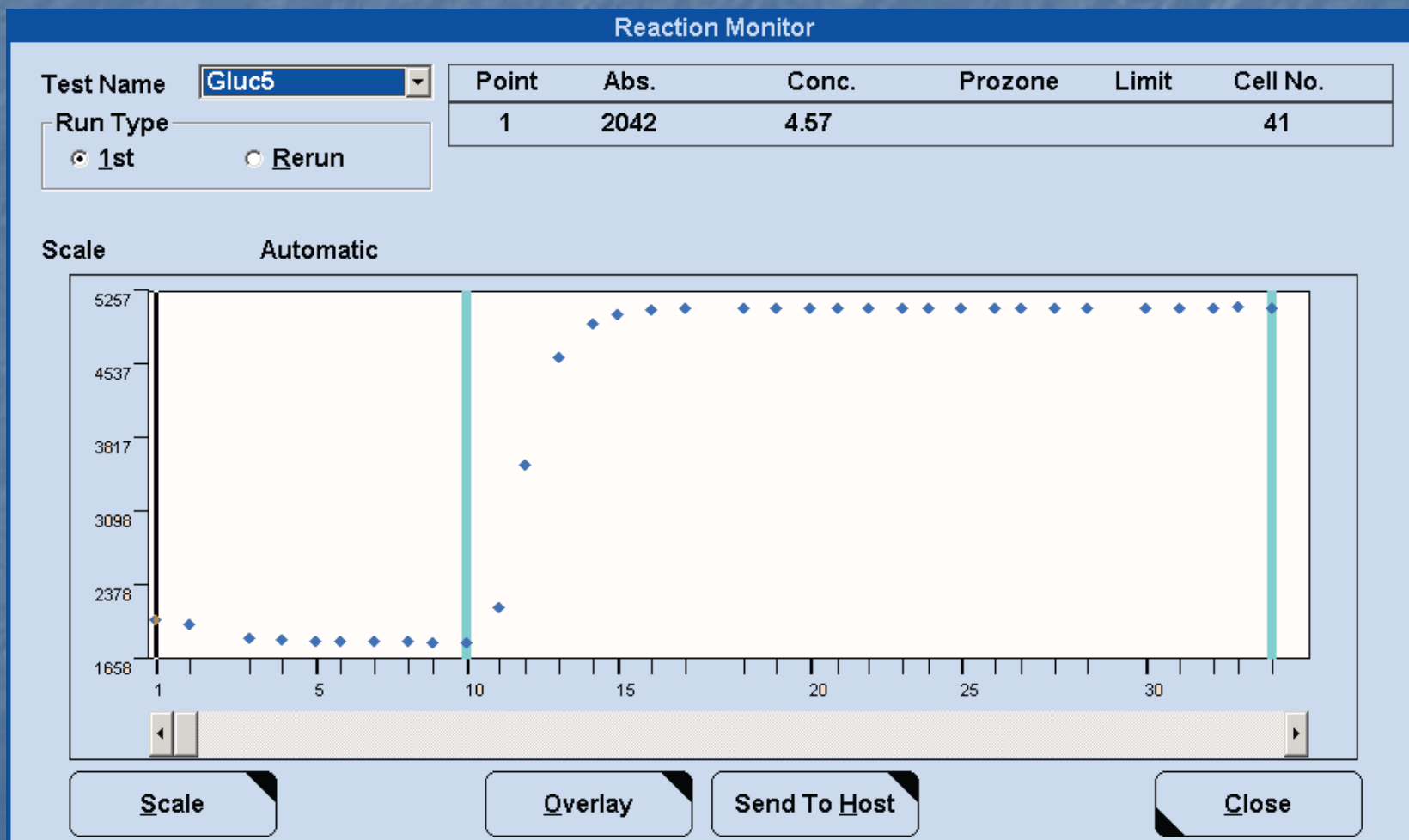
Chybová hlášení, autodiagnostika

- Všechny činnosti analyzátoru naprogramované v řídicím PC
- pohyb pohyblivých součástí zajišťují krokové motory
- funkce pohyblivých součástí - monitorována pomocí speciálních čidel - kontrola koncové polohy i času dosažení
- při nedodržení se analyzátor **zastaví s chybovým hlášením**

Interní kontrola kvality

- správnost kontrolována pravidelně

Reakční průběh



Zavedení automatických analyzátorů do klinické laboratorní praxe umožnilo:

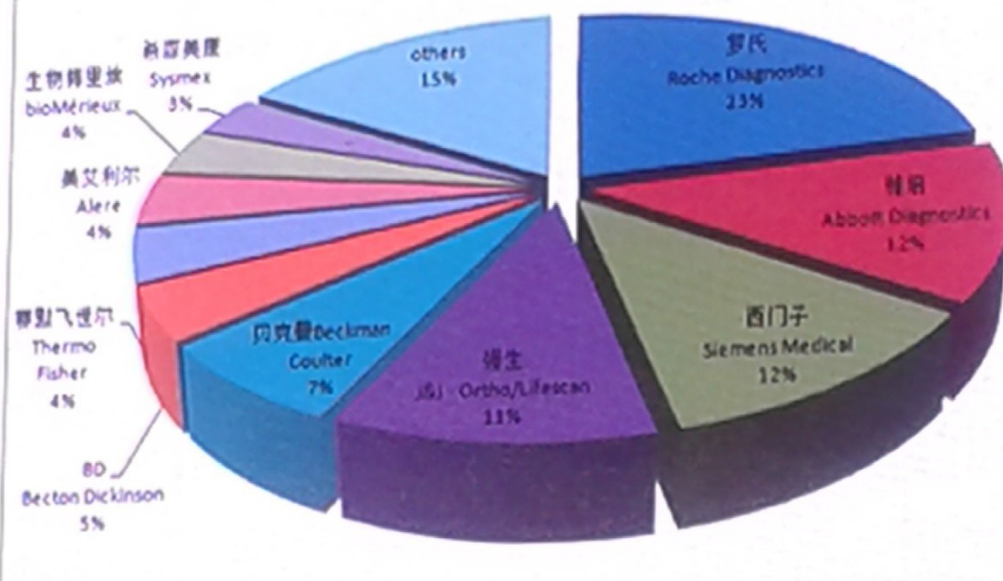
- Zvládnutí enormního nárůstu požadavků
- Zkrácení časové odezvy (TAT) - statim desítky minut, vysoce speciální metody hodiny
- Zajištění vyhovující přesnosti a správnosti analýz
- Snížení spotřeby reagensů - zavedení mikrometod - náklady, životní prostředí
- Snížení potřeby biologického materiálu
- Zvýšení hygienického standardu
- Elektronické zpracování získaných dat

Global distribution of diagnostic industry

IVD Industry market development analysis

DIRUI

The Market Structure of Global Diagnosis Industry In 2014
2014年全球诊断行业市场格局



1. IVD industry is highly integrated which displayed oligopoly competition structure.
2. Top three: Roche Diagnostics, Abbott, Siemens Medical. And the sum of shares for the top 10 companies' shares is 88%.

Integrace

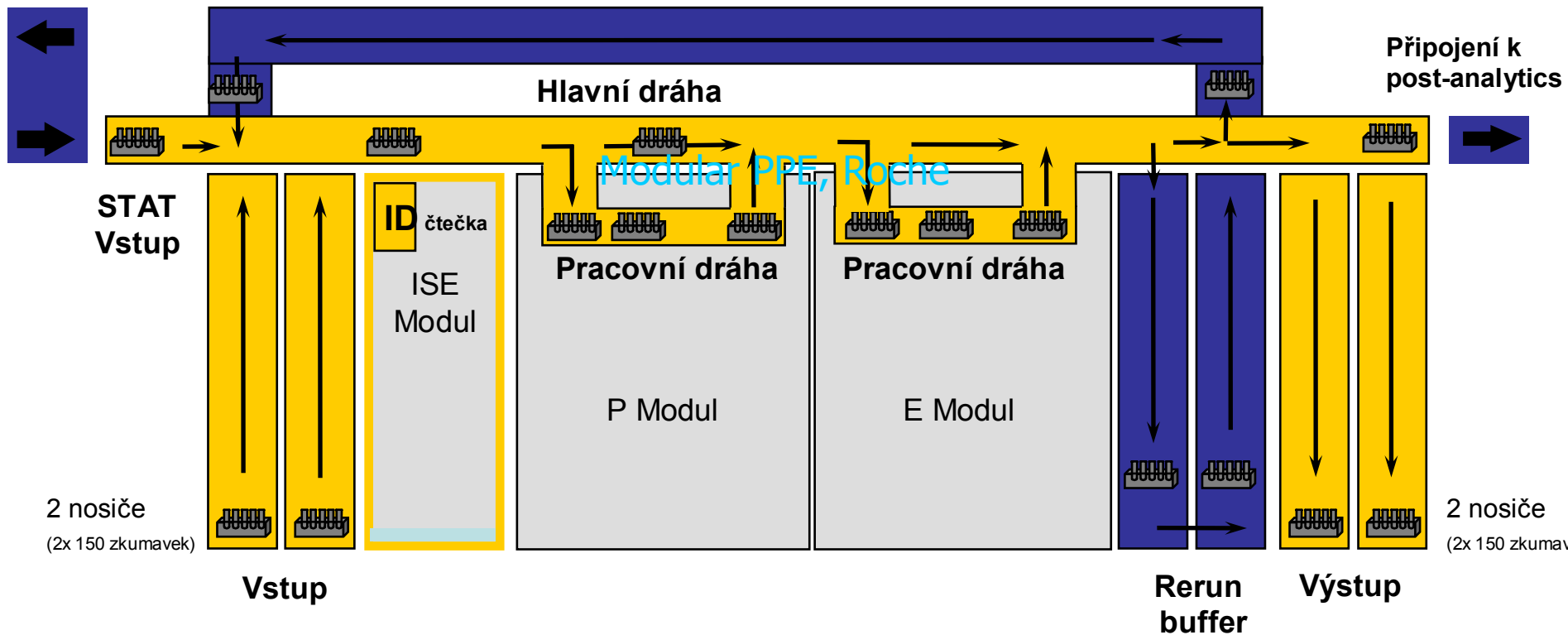
- Spojení přístrojů (modulů) pracujících na různém principu
- Nejčastěji přístroje (moduly) na **klinickou chemii a imunochemii**
- **Spojení analytické a preanalytické techniky**

Modular PPE, Roche – první rozšířený integrovaný analyzátor

Připojení k pre/post-analytics

Zpětná dráha

Připojení k post-analytics



Cobas 6000 , Roche



Cobas 8000, Roche

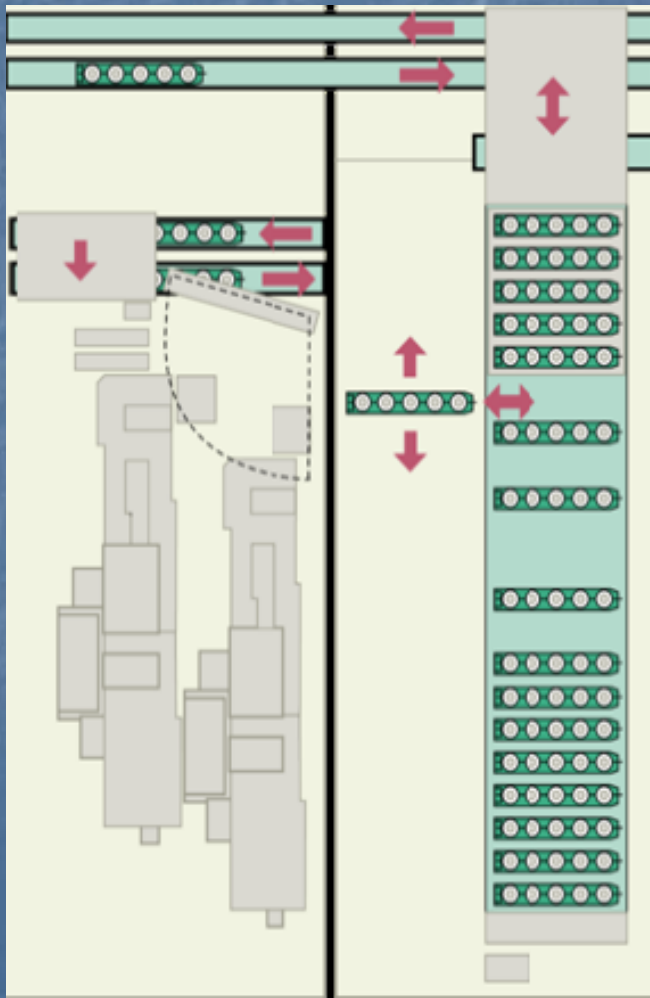
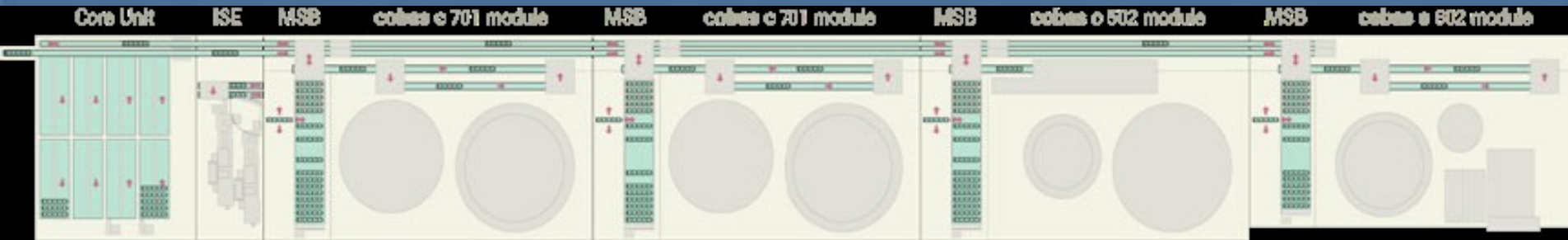


Cobas 8000, Roche

- **Kombinace klinických a imunochemických testů**
- **Multimodularita**
- **Klinický modul – 2000 testů/hod.**
- **Dynamika pohybu vzorků**
- **Software detailně plní akreditační požadavky**



Zásobník vzorků - Sample Buffer



Cobas 8000, Roche – modul c 702

- Automatické vkládání a odstraňování reagensů za chodu
- Automatické odzátkování reagensů



cobas® 8000 modular analyzer series
Intelligent LabPower

Up to 15 mio tests per year

Modul e801, Roche

- Imunochemický modul série cobas 8000
- 48 pozic pro reagentie
- Výkon až 300 testů/hod.
- Doplnování reagentů za provozu



Cobas pro

- Na trhu od konce roku 2018
- Složení: ISE, c503 (1000 testů/hod), e801
- C503 – 60 reagenčních pozic
 - stabilita kazet 6 měsíců na palubě
 - některé údržbové kroky na pozadí
 - ultrazvukové mytí vzorkového pipetoru
 - menší pipetovací objemy
 - nový způsob kalibrace



Cobas pro – v 8/2024 rozšířen o vysokokapacitní modul c 703 + ISE neo

C703

- 2000 testů/hod
- Minimální čas na údržbu, běží na pozadí
- 5 kazet vkládá současně
- Vyšší stabilita reagensií, více testů, méně výměn
- Nový koncept kalibrace (i pro ISE neo)



cobas pure

- Na trhu od 2022
- Integrované řešení i pro malou řadu analyzátorů (na 2m²) ----->



- **Klinický modul c 303**
 - 750 testů/hod
 - Nabídka >120 metod
 - Stabilita reagensů 6 měsíců
 - Moderní kalibrace



ADVIA® 2400 , Siemens



ADVIA® 2400, Siemens

- *Biochemický analyzátor*
- *2400 tests/hod*
- *Fotometrie, turbidimetrie, ISE*
- *Univerzální pětipoziční stojánek*
- *Reflex Testing - provádět testy na základě výsledků*
- *Detekce sraženiny, sérové indexy*
- *Předředění vzorků 1:5*
- *Objem reagensů 80-120 μ L / test*
- *Plastové kyvety*
- *14 vlnových délek*

Advia Centaur XP (Siemens)



- **Imunochemický analyzátor**
- Stroj se nemusí zastavovat pro doplnění reagensů a vzorků
- 240 stanovení za hodinu

Dimension RxL Max – Integrovaný System , Siemens



- Klinické a imunochem. testy – široké spektrum léků a drog
- 800 testů/hod
- Zatavené kyvety na jedno použití
- Reagencie bez přípravy
- Doplnování reagentů za chodu
- Minimální údržba

Dimension Vista 1500 - Inteligentní Lab Systém, Siemens



- **Integrovaný systém - kombinuje princip fotometrie, turbidimetrie, nephelometrie, IMT (integrované multisenzorové technologie) a LOCI(moderní homogenní chemiluminiscence)**
- **Všechny testy v jednom systému**
- **1500 testů/hod**
- **Možnost spojení dvou systému – 3000 testů/hod**
- **2 hod uchovává alikvoty, které lze využít pro doordinovaná vyšetření (aliquotační destičky)**

Attelica, Siemens



Atellica, Siemens

- **Integrovaný systém pro imuno i klinickou chemii** – nová řada Siemens, jméno Atellica pro všechny analyzátory (hematologie, močová analýza)
- Posun vzorků (Sample Handler) pomocí patentované Atellica Magline™ - **posun vzorků na magnetickém polštáři**
- Kontroly a kalibrátory jsou chlazené na palubě, automaticky prováděné dle nastavení a mohou je využívat všechny spojené analyzátory

Atellica, Siemens

- **Při pipetování se vytvoří vnitřní alikvot** s objemem dle požadovaných testů a vzorek hned pokračuje dál k další analýze
- **ISE elektrody integrované – čip**, který se mění za 2 týdny; roztoky vzůru dnem – stékají, netřeba prime; diluent s hovězím albuminem – proteinová chyba konstantní
- Kontroly a kalibrátory jsou chlazené na palubě, automaticky prováděné dle nastavení (např. po vožení nové kazety) a mohou je využívat všechny spojené analyzátoary
- Připravuje se: odzátkovač

Atellica® Integrated Automation

Automatizace na 6m²

Atellica Sample Handler

- 440 pozic (4 x 110)
- Průchodnost až 500 zk/h
- Cal/QC automatické objednávání
- Až 60 QC a Cal na palubě
- Sortování a archivace

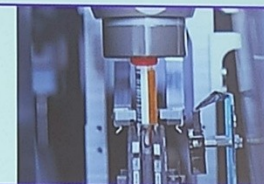


Magline

- Patentovaný doprav. s.
- 10x rychlejší
- Elektromagnetické pole
- Obousměrný transport

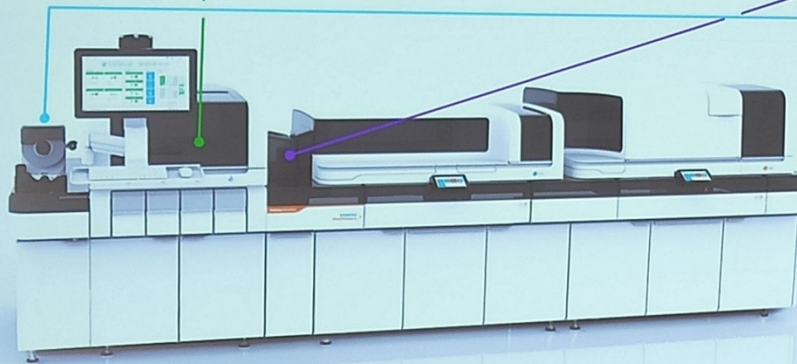
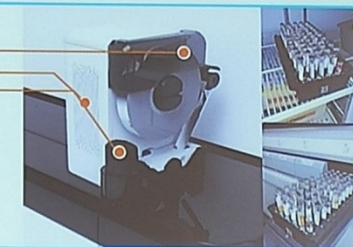
Atellica Decapper

- Možné umístit až do 3 pozic v konfiguraci
- průchod 300-500 zkumavek/h



Atellica Sealer

- 20,000 zk/roli
- Využití tepla
- Až 480 zk/h
- Možné uložení do archivačních stojanů
- 2 síly (silnější pro transport zkumavek)



Automated clinical analyzer system and method; patent number 11378583

*Dependent upon test mix. Product availability will vary by country.

Atellica, Siemens

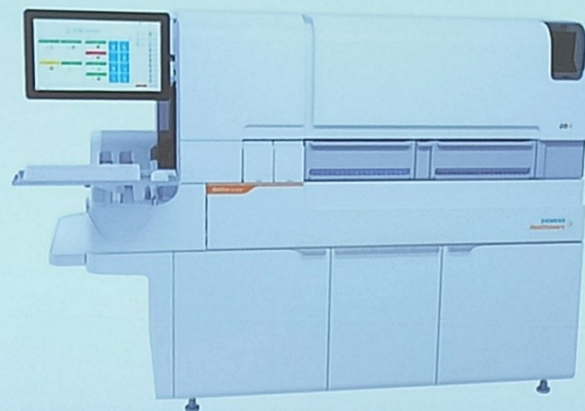
<https://www.siemens-healthineers.com/cz/integrated-chemistry/systems/atellica-solution-analyzers>

Atellica® CI Integrovaný systém na 1,9 m²

Atellica® CI je integrovaný systém, který na velmi malé ploše nabízí testování klinické chemie, imunochemie a ISE, tím pádem umožňuje automatizaci základních procesů i menším až středně velkým laboratořím.

Product availability varies by country. Not available for sale in the U.S.

SIEMENS
Healthineers



- 1 **Nezávislá integrace**
- 2 **Široké portfolio testů** - v plánu **210 metod reprezentujících až 20 nemocí**
- 3 **Uživatelské rozhraní** – shodné s AS, dlaždicový systém
- 4 **Standardizace napříč Atellica systémy** – **shodná** technologie, menu testů, reagentie a spotřební materiál
- 5 **Automatizované údržby**

Aliniti, Abbott

- Integrovaný systém pro imuno (Aliniti i) i klinickou chemii (Aliniti c)
- **Novinka firmy, dostává se na trh**
- Až čtyři moduly v jedné sestavě
- **Zabírá malou plochu**



ARCHITECT c8000, Abbott



ARCHITECT c8000

- Otevřený systém pro klinickou biochemii
- Možnost integrace s imunoanalytickým systémem Architect i2000 SR
- Výkon až 1 200 testů za hodinu
- Teflonová piezoelektrická míchadla
- Rozšířená linearita FlexRate pro fotometrii - vlnové délky (od 340 do 804 nm)
- Kyvety z křemenného skla
- Integrovaný ISE Chip (ICT) pro Na^+ , K^+ , Cl^-
- **Smart Wash** – unikátní technologie pro 8 krokové mytí kyvet a dávkovacích jehel – deklarován přenos vzorku do 0,1 ppm

Architect c 16000, Abbott



- až 1800 klinických testů/hod
- 65 reagensí na palubě
- kombinace s imunochem. modulem i 2000 SR

Alcyon, Abbott

- **Stolní analyzátor pro malé laboratoře**
- **300 fotometrických and 450 ISE testů/ hod.**
- **První výsledek za 3 až 6 min.**
- **Integrovaný kyvetové centrum pro automatické vkládání a vykládání kyvet**



AU5800, Beckman

(vlastník Danaher, vychází z analyzátorů Olympus)



AU5800, Beckman

- vysokokapacitní biochemický systém
- výkon 2 000 fotometrických testů/hod na modul
- až čtyři moduly
- široké spektrum testů včetně léků, drog
křemenné kyvety

Biochemický analyzátor DxC 700 AU, Beckman (novinka)

- Pro střední laboratoře – 800 fotom. a 400 ISE testů/hod
- Kombinuje nejlepší charakteristiky analyzátorů řady DxC a AU
- Široké portfolio léků s EMIT 2000 technologií



Biochemické analyzátořy řady UniCel® DxC, Beckman



Biochemické analyzátory řady UniCel® DxC

- pracuje samostatně či v napojení s dalšími analyzátory Beckman Coulter (linka)
- řízení SW REMISOL 2000 System Data management
- částečně otevřený systém
- nevyžaduje denní údržbu, nemění se lampy
- detekce a odstranění sraženiny, detekce a určení kvality séra
- UniCel® DxC 600 - 65 metod na palubě s výkonem 990 testů za hodinu

DxI 9000, Beckman

- Novinka – imunochemický modul
- Výkon 450t/hod
- Nový substrát s výrazně vyšší stabilitou
- Léky na modulu nebudou
- Bez denní údržby
- Více pipetorů – lze pipetovat některé metody současně
- Menší pipetovací objem, vnitřní alikvot jen pokud je dostatek materiálu
- Zkrácení délky některých metod na 10 min



BS-300, MINDRAY, Čína – dodává Medesa



Specifikace:

- výkon 300 fotometrických testů/hod.
180 ISE testů/hod.
- 50 pozic na reagentie + 4 ISE (Na+, K+, Cl⁻, Li⁺)
- 9 fixních vlnových délek: 340, 405, 450, 510, 546, 578, 630, 670, 700 nm
- objem dávkovaného vzorku: 3 – 45 μ l, krok po 0,5 μ l
- reakční objem: 180 – 500 μ l
- vzorkový kruh s 60-ti pozicemi
- jednorázové reakční kyvety a automatickým podavačem

Integrovaný systém Biolumi 8000, Snibe (Čína)

- ISE, biochemie, imunoanalýza



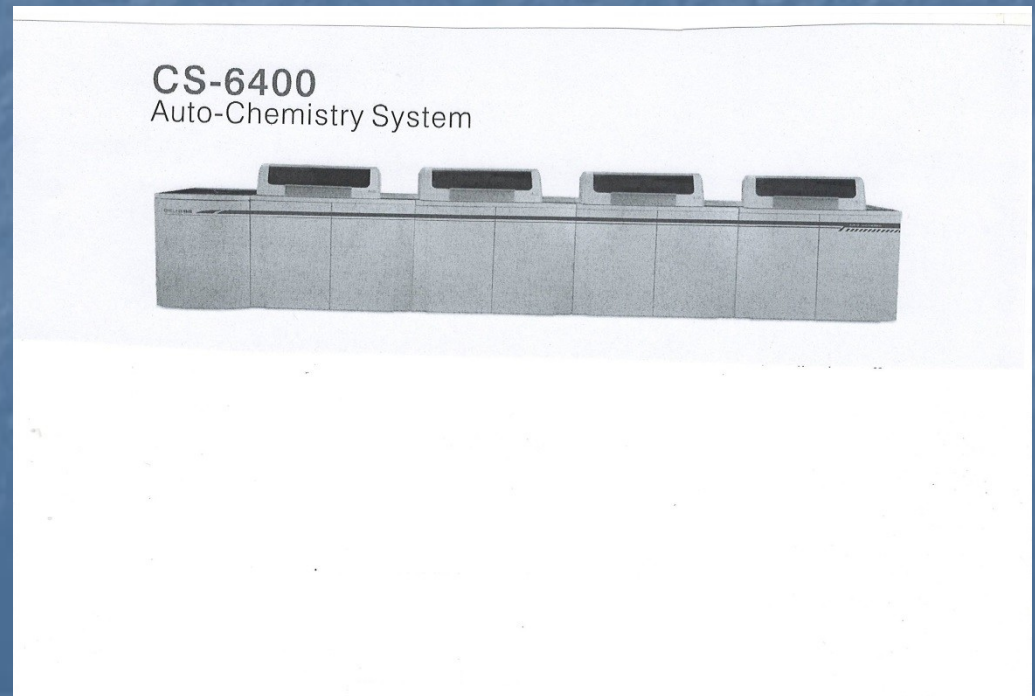
Chemiluminiscenční systémy, Snibe

- Řada analyzátorů a modulů Maglumi (600-4000)
- 154 parametrů
- Ve 130 zemích
- Délka analýzy 17 min
- Neenzymat. chemilum.
- Značka ABEI (aminobutyl – ethyl -isoluminol)



CS-6400, Dirui

- **Plně automatizovaný, random access**
- **Není v ČR (patrně ani v Evropě)**
- **1600 testů/hod. každý modul, maximum 4 moduly a 1 ISE modul**
- **67 reagenčních pozic**
- **330 reakčních kyvet**



Biochemický analyzátor SK500, Sekisui (Japonsko)

- Pro menší laboratoře
- Kruhový karusel na vzorky (72 pozic)



Biochemický analyzátor XL-640, Erba

- 56 pozic na reagensie
- Kruhový karusel
- 80 pozic na vzorky
- Skleněné kyvety

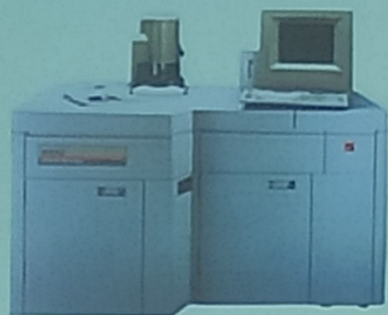


Analyzátoř řady Vitros, Ortho

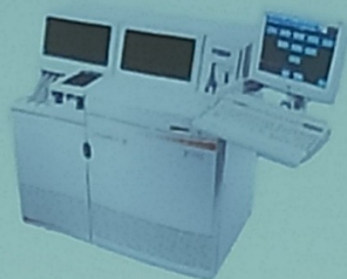
- Pracují **bez kapalných reagensů**
- Reakční zónu tvoří tzv. „**slide**“, na kterém je zabudována suchá reagenční multivrstva na podložce z polystyrenu
- Princip - **reflexní fotometrie** - výpočet koncentrace využívá Williams – Clapperova vztahu – pro kalibrační křivku nutné tři koncentrační hladiny
 - **potenciometrie**
- Doba analýzy - test do 5 minut



J a J Vitros 950, Ortho



Kodak Ektachem 500

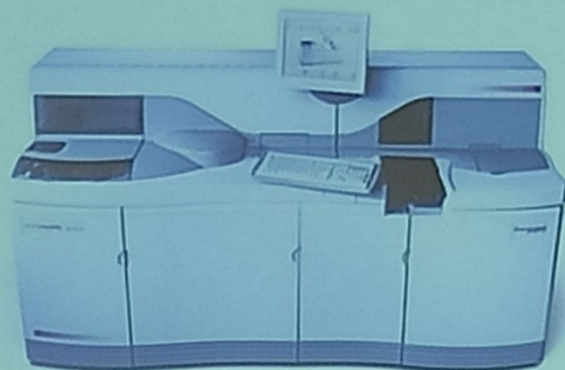


Vitros®250

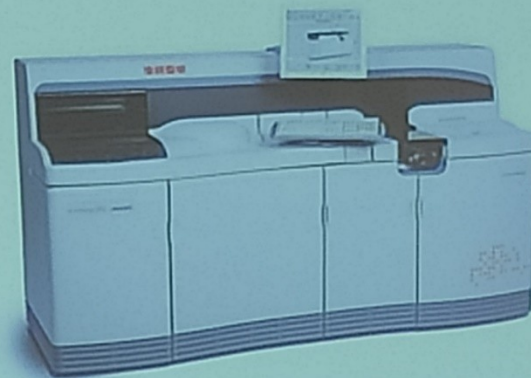


Vitros®5600

 **QuidelOrtho™**



Vitros®5.1 Fusion



Vitros®4600

Znaky moderních analyzátorů

- Detekce sraženiny
- Výměna reagensů za chodu
- Integrovaná chemie a imunochemie
- Efektivní distribuce vzorků – krátký TAT
- Malý objem květy, malý mrtvý objem
- Kazetové reagensie bez přípravy s RFID
- Minimální doba údržby – částečně za provozu
- Široká nabídka vyšetření
- Instalace metod s využitím webu
- Možnost nainstalovat metodu jiného výrobce
- Měření sérových indexů

Konsolidace laboratoří

- Proces **spojování laboratoří pracujících v různých oborech** do jednoho celku
- Spojení oddělení biochemie, hematologie a mikrobiologie
- Zachování samostatnosti jednotlivých oborů – interpretace výsledků specialistou - v čele laboratorního celku manažer
- Analýza některých testů na společném přístroji (imunochemické analyzátoři - testy biochemické i sérologické)
- Flexibilní personál
- V malých nemocnicích v ČR již proběhla před mnoha lety
- V současnosti v soukromých velkých laboratořích

Centralizace

- Spojování pracovišť stejného oboru s cílem vytvořit **větší laboratorní celky**
- Možnost provádět široké spektrum laboratorních vyšetření
- Přísun vzorků často svozem biologického materiálu
- Proces centralizace a konsolidace bývá s výhodou kombinován

Význam konsolidace, centralizace a integrace

Ekonomický přínos

- efektivní využití přístrojové techniky
- sjednocení příjmu a přípravy biologického materiálu a technického zázemí laboratoře (sklady, chladících boxy, úpravny vody nebo umývárny skla)
- úspora nákladů na vybavení i mzdu, celkovému zvýšení produktivity práce

Význam odborný

- Bezprostřední kontakt specialistů usnadní komplexní hodnocení pacienta

Úspora biologického materiálu

- velký počet vyšetření z jedné zkumavky

Klinický význam

- Obrovský - náklady klinických laboratoří ve zdravotnictví představují pouze 7 %, avšak laboratoře hrají zásadní roli při rozhodování kliniků (analyzátory rozhodující podíl)

Patologické výsledky – příklady :

- zvýšený bilirubin a enzymy ALT, AST při jaterních chorobách
- snížená bílkovina u popálenin, zvýšená bílkovina u mnohočetného myelomu
- zvýšené enzymy amyláza a lipáza u pankreatitidy
- zvýšená urea a kreatinin při zhoršené funkci ledvin
- zvýšený C-reaktivní protein při bakteriálních zánětech
- snížené železo, feritin a zvýšený transferin u anémie z nedostatku železa