



# Not macht erfinderisch

Die erste Mikrotiterplatte war handgemacht, dosiert wurde mit Stricknadeln.

Die besten Ideen werden aus der Not heraus geboren. Und niemand vermag zu sagen, welche überraschenden Erfindungen aus diesen Ideen entstehen und welche Märkte sie schaffen können. Vor über 50 Jahren hat der Prototyp der Mikrotiterplatte das Licht der Welt erblickt. Heute sind Mikrotiterplatten und Lesegeräte aus keinem Life-Science-Labor mehr wegzudenken.

Die erste Mikrotiterplatte war handgemacht und geht auf das Jahr 1951 in Ungarn zurück. Dort war eine ernstzunehmende Grippeepidemie ausgebrochen, und die Ärzte suchten nach einer schnellen, günstigen und zuverlässigen Testmethode zur Identifizierung des Influenzavirus. Die herkömmlichen Tests mit Reagenzgläsern und Verdünnungsreihen wa-



schnell und problemlos befüllen ließen – die 96-Well-Platte war geboren.

Dr. Takátsy verfeinerte diese Methode mit seinem „Microtitorator“. Er testet verschiedene Materialien und optimierte seine Erfindung, um noch mehr Zeit beim Pipettieren zu sparen. Doch es dauerte weitere fünf Jahre, bis seine Arbeiten internationales Ansehen fanden. Von da ab war der Siegeszug der Mikrotiterplatte nicht mehr aufzuhalten. In den darauf folgenden 20 Jahren fand die Erfindung Eingang in die verschiedensten Bereiche. In der Klinischen Diagnostik, der Molekularbiologie und der Zellbiologie war sie schnell etabliert. Auch in der Lebensmittelanalytik und in den Laboren der Pharmazie wurde sie umgehend eingesetzt. Dank der Erfindung des Dr. Takátsy wurden vollkommen neue wissenschaftliche Disziplinen wie das High Throughput Screening erst möglich.

## Neue wissenschaftliche Disziplinen

Vor allem die klinische Chemie und natürlich die Immundiagnostik der späten 70er und frühen 80er Jahre hatte einen großen Bedarf an praktikablen und schnellen Lösungen, um das hohe Probenaufkommen zu bearbeiten. Die Techniker bei den Geräteherstellern reagierten entsprechend und arbeiten intensiv an genaueren, preiswerteren und schnelleren Messmethoden.

Das quantitative Nachweisverfahren war aber nach wie vor die Titration. Erst später hat man sich die Vorteile der Photometrie zunutze gemacht. Bis zum Mikrotiterplatten-Lesegerät, so wie wir es heute kennen, war es zu diesem Zeitpunkt noch ein sehr langer Weg. Das große Manko der Ti-

tration lag in der Sache der Natur: Da bei volumetrischen Analysen wie der Titration die Farbänderung den Endpunkt der Messung definiert, ist eine Beurteilung oftmals subjektiv. Diese Fehlerquelle galt es auszuschalten. Die Technologie der Wahl war die Photometrie. Hier, beim Photometer, hatte man die gewünschte Objektivität. Doch die geforderte Menge an Proben ließ sich so nicht ohne weiteres abarbeiten. Aufgrund der Messanordnung in einem Photometer – von der Lichtquelle über den Filter und die Probe zum Detektor – konnten nicht mehr als neun oder zehn Küvetten nacheinander gemessen werden. Jede Probe musste einzeln durch den horizontalen Lichtstrahl geschickt werden.

## Vertikal statt horizontal

Die Lösung des Problems war genial einfach: Die Techniker kamen auf die Idee, die Proben mit einem vertikalen Lichtstrahl zu vermessen. Nun war es relativ simpel, eine große Anzahl Proben nebeneinander in einer Matrix anzuordnen und durch den Boden jedes Probengefäßes hindurch mit einem vertikalen Lichtstrahl zu messen. Die Messung verschiedener Proben konnte dann entweder durch die Bewegung der Probenmatrix erfolgen oder durch den Wechsel des Lichtstrahls auf jede einzelne Probe. Aber dann war da ja noch die Sache mit der definierten Schichtdicke der Probe.

Bei der horizontalen Messung mit dem klassischen Spektralphotometer ist sie beispielsweise durch die zehn Millimeter Schichtdicke der Küvette vorgegeben. Bei der vertikalen Messung in einem Probengefäß erreichte man diese definierte Schichtdicke nur durch die Dosierung. Wie sollte man also vorgehen? – Es sollte noch ein bisschen dauern, bis die Mikrotiterplatte, die ja ursprünglich nicht für photometrische Zwecke entwickelt wurde, als Probengefäß eingesetzt wurde. Befüllt wurde mit einem Pipettor, später dann mit Mehrkanalpipettoren. Damit war das Problem mit der reproduzierbaren Schichtdicke ebenfalls gelöst.

Heute ist das Arbeiten mit der Mikroplatte nicht mehr wegzudenken aus den Laboren von Biologie, Chemie und Biotechnik. Von der Antwort auf biochemische, medizinische und zellbiologische Fragen bis hin zum phar-

mazeutischen Wirkstoffscreening: Die Mikrotiterplatte und die dazugehörige Peripherie entwickelt sich stetig weiter. Ganze Automatisierungsanlagen mit empfindlichster Messtechnik sind heute im Einsatz, wenn es darum geht, hohe Probendurchsätze bei immer kleiner werdendem Probenvolumen zu erreichen und damit Kosten und Zeit zu sparen.

## Kleiner, präziser, flexibler

Nicht nur die Platte hat sich verändert, wurde modifiziert und an die Anforderungen des Marktes angepasst. Auch das Lesegerät hat sich weiterentwickelt und wird immer wieder für die unterschiedlichen Anwendungen optimiert. Die Geräte sind bedienerfreundlicher, kleiner und präziser geworden, Flexibilität wird immer mehr betont. So kann ein Spektralphotometer mit Monochromator für jede Wellenlänge eingesetzt werden, und dank der dazugehörigen Software werden selbst FDA-Regularien wie z.B. 21 CFR Part 11 problemlos erfüllt.

Unzähligen Anwendern wurde durch die Mikrotiterplatte und die entsprechenden Lesegeräte und Automationen das Arbeiten im Labor erleichtert. Die hohe Anzahl an Proben wären bis heute in dieser Form unmöglich zu bewältigen, ohne den Pionier- und Erfindungsgeist eines Mannes, der aus Mangel an Material eine Idee erfolgreich umgesetzt hat. Danke, Dr. Takátsy!

## Literatur

Suovaniemi, O.: "Automated Instrumentation for Clinical and Research Laboratories", 1998 Helsinki  
Takátsy, G.: "The use of spiral loops in serological and virological micro-methods", 1955 Budapest  
Roy L. Manns: "Necessity is the Mother of Invention", PolyPops Development Foundation

## KONTAKT

Sabine Drecker  
Bio-Tek Instruments GmbH  
Kocherwaldstraße 34  
74177 Bad Friedrichshall  
drecker@biotek.de  
www.biotek.de

### Dr. Gyula Takátsy, 1914–1980 ungarischer Arzt, Forscher, Erfinder

Noch heute feiern die Ungarn „ihren“ Dr. Gyula Takátsy als den Mann, der in den frühen 1950er Jahren die Diagnosemethoden für das Influenza-Virus vorangetrieben hat. Seltener erinnert man sich aber der Kreativität und des Erfindergeistes dieses Mannes, der mit der Erfindung der Mikrotiterplatte die Diagnostik und Therapie in eine neue Zeit katapultierte.

1955 stellte Dr. Takátsy seine Idee der 96-Well-Platte in der Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica vor. Heute wird mit Platten gearbeitet, die das Hundertfache an Kavitäten aufweisen. Methoden wie das High Throughput Screening und eine moderne Diagnostik wären ohne seine Ideen unmöglich.

ren zu aufwändig, zu teuer und unzuverlässig und langwierig. Die schlechte Ausstattung der Laboratorien und die ständige Geldknappheit kamen erschwerend hinzu. Doch wie so oft bei bedeutenden technischen Erfindungen waren das genau die richtigen Voraussetzungen für eine bahnbrechende Idee. Und so kann das Jahr 1951 als Geburtsjahr der Mikrotiterplatte gelten.

### 1951: Das Geburtsjahr der Mikrotiterplatte

Es war der ungarische Arzt, Naturwissenschaftler und Erfinder Dr. Gyula



Sabine Drecker

