



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
19.05.2010 Patentblatt 2010/20

(51) Int Cl.:
B01L 3/00 (2006.01) B01L 7/00 (2006.01)

(21) Anmeldenummer: **09175882.1**

(22) Anmeldetag: **13.11.2009**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR

(72) Erfinder:

- **Streit, Wolfgang**
5400, Hallein (AT)
- **Probst, Gerald**
5071, Wals (AT)
- **Koota, Juha**
5020, Salzburg (AT)
- **Wenczel, Gyoergy**
5201, Seekirchen (AT)

(30) Priorität: **13.11.2008 CH 17722008**

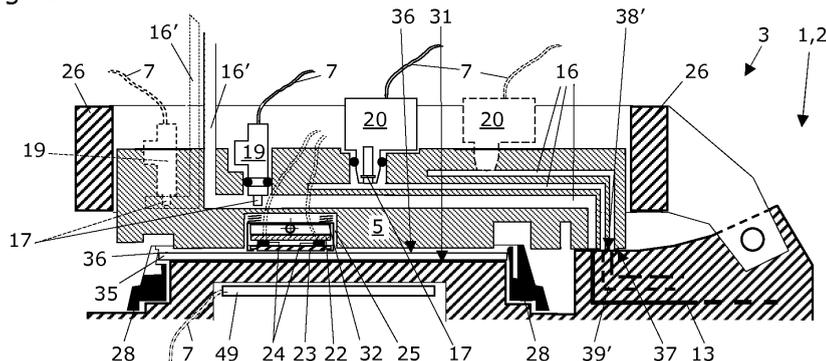
(71) Anmelder: **Tecan Trading AG**
8708 Männedorf (CH)

(54) **Messgerät und Verfahren zum Bestimmen von durch ein Laborsystem bereitgestellten Fluidparametern**

(57) Betrifft ein Messgerät (4) und ein Verfahren zum Bestimmen von durch ein Laborsystem (1), insbesondere ein Hybridisierungssystem (2) bereitgestellten Fluidparametern. Dabei umfasst das Messgerät (4) eine Messeinheit (5) und eine Verarbeitungseinheit (6) zum Bestimmen der durch das Laborsystem (1) bereitgestellten Fluidparameter und die Messeinheit (5) ist in dieses Laborsystem (1) integrierbar ausgebildet. Das erfindungsgemäße Messgerät (4) ist dadurch gekennzeichnet, dass die Messeinheit (5) einen Messblock (15) ohne Reaktionsraum (34) und zumindest einen Sensor (17) umfasst; dass der Messblock (15) Hohlräume (16) zur Aufnahme oder Leitung von durch das Laborsystem (1) bereitgestellten Fluiden (13) umfasst, wobei die Hohlräume (16) im Wesentlichen vollständig innerhalb des Messblocks (15) angeordnet sind; und dass der zumindest eine Sensor (17), zum Bestimmen von physikalischen und/oder chemischen Parametern von sich in den Hohlräumen (16) befindlichen Fluiden (13), an oder in fluidischer Wirkverbindung mit diesen Hohlräumen (16)

des Messblocks (15) angeordnet ist. Das erfindungsgemäße Verfahren, bei dem zumindest eine Hybridisierungseinheit (3) des Hybridisierungssystems (2) eine Standard-Vorrichtung umfasst, die in Kombination mit einem Objektträger (35) zumindest einen Hybridisierungsraum (34) definiert, und bei dem Fluide (13), die durch das Hybridisierungssystem (2) bereitgestellt werden, über Anschlüsse der Standard-Vorrichtung in diese zu- und/oder von dieser abgeleitet werden, ist dadurch gekennzeichnet, dass eine Messeinheit (5) des Messgeräts (4) an Stelle der Standard-Vorrichtung in eine Hybridisierungseinheit (3) eingesetzt wird, wobei die Messeinheit (5) einen Messblock (15) ohne Reaktionsraum (34) und zumindest einen Sensor (17) umfasst, und wobei die Messeinheit (5) im Wesentlichen die gleichen Anschlüsse für das Zuleiten und Ableiten von durch das Hybridisierungssystem (2) bereitgestellten Fluiden (13) wie die Standard-Vorrichtung umfasst und in ihren wesentlichen Dimensionen wie diese Standard-Vorrichtung ausgebildet ist.

Fig. 2



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft gemäss dem Oberbegriff des unabhängigen Anspruchs 1 ein Messgerät mit einer Messeinheit und einer Verarbeitungseinheit zum Bestimmen von durch ein Laborsystem bereitgestellten Fluidparametern. Diese Messeinheit ist integrierbar in dieses Laborsystem ausgebildet. Die Erfindung betrifft zudem gemäss dem Oberbegriff des unabhängigen Anspruchs 20 ein Verfahren zum Bestimmen von durch ein Laborsystem bereitgestellten Fluidparametern. Für die Durchführung dieses Verfahrens wird das eingangs zitierte Messgerät verwendet.

[0002] Die Automatisierung von Laborprozessen in Bereichen der Life Science, wie zum Beispiel in der pharmakologischen Forschung, der klinischen Diagnostik oder der Genomik, ist ein wichtiger Schritt, um Effizienz, Qualität und Zuverlässigkeit von biochemischen Reaktionen und Untersuchungen zu steigern. Automatisierte Laborsysteme sind für die Durchführung verschiedenster Prozesse bekannt, wie etwa für die Handhabung grösserer Flüssigkeitsvolumina (wie Fermenter oder Pipettierautomaten) oder kleinerer Flüssigkeitsvolumina (wie das Spotting / Immobilisieren von biologischen Proben auf Trägern), für Nukleinsäure-Amplifikationen (wie die Polymerase-Kettenreaktion / PCR, oder Sequenzierungsreaktionen) oder auch für die Durchführung von Hybridisierungsreaktionen.

[0003] Die Problematik, die sich bei automatisierten Laborprozessen ergeben kann, wird im Folgenden an Hand der Durchführung von Hybridisierungsreaktionen beispielhaft erklärt. Solche Hybridisierungsreaktionen werden vorzugsweise in spaltförmigen, kleinen Räumen durchgeführt. Es sind Bindungsreaktionen zwischen zwei verschiedenen chemischen oder biologischen Bindungspartnern. Dabei ist typischerweise einer der Partner, die zu hybridisierende Probe, auf einer festen Substrat-Oberfläche immobilisiert. Diese zu hybridisierenden Proben werden dann mit einer Suspension kontaktiert, die den gewünschten Bindungspartner, das Muster, enthält. Hybridisierungsreaktionen bilden die Basis für verschiedenste Untersuchungstechniken in molekularbiologischen Laboratorien. Immobilisierte Proben können beispielsweise aminosäurehaltige (z.B. Proteine, Peptide) oder nukleinsäurehaltige (z.B. DNA, cDNA, RNA) Proben umfassen. Zu den immobilisierten Proben zugegebene Muster können beliebige Moleküle bzw. chemische Verbindungen (z.B. DNA, cDNA und oder Proteine bzw. Polypeptide) sein, welche mit den immobilisierten Proben hybridisieren oder sich sonst wie mit diesen verbinden. Geräte bzw. Systeme zur automatisierten Durchführung solcher Hybridisierungsreaktionen stehen bereits zur Verfügung.

[0004] Zum Hybridisieren von DNA hat sich insbesondere die DNA-Microarray-Technik etabliert. Diese basiert auf einer Hybridisierungsreaktion, bei der gleichzeitig bzw. simultan Tausende von Genen detektiert und/oder analysiert werden. Diese Technik umfasst die Immobili-

sierung von DNA-Proben aus vielen Genen auf einem Substrat, z.B. auf einem gläsernen Objektträger für ein Lichtmikroskop. Die DNA-Proben werden bevorzugt in einem definierten Array von Probenflecken oder "spots", d.h. in einer zweidimensionalen Gitteranordnung, auf das Substrat aufgebracht. Später kann - ausgehend von einer bestimmten Position innerhalb eines solchen Arrays - auf den Ursprung der entsprechenden DNA-Probe und damit auf deren Identität zurückgeschlossen werden. Die Technik umfasst weiter das Kontaktieren des DNA-Proben-Arrays mit RNA-Muster-Suspensionen bzw. -Lösungen, um damit spezifische Nukleotidsequenzen in den DNA-Proben nachzuweisen. RNA-Muster können mit einem sogenannten "tag" oder "label", d.h. einem Molekül versehen sein, welches z.B. ein Fluoreszenzlicht mit einer spezifischen Wellenlänge aussendet.

[0005] Unter guten experimentellen Bedingungen hybridisieren bzw. binden beispielsweise RNA-Muster an immobilisierten DNA-Proben und bilden mit diesen zusammen hybride DNA-RNA-Stränge. Je besser ein RNA-Muster zu einer gespotteten DNA-Probe passt - also je perfekter die entsprechenden Basenpaare zueinander komplementär sind - desto stärker ist die Bindung zwischen ihnen. Die Unterschiede in der Bindung/Hybridisierung von RNA-Mustern an die verschiedenen DNA-Proben eines Arrays können durch Messung der Intensität und der Wellenlängenabhängigkeit der Fluoreszenz jedes einzelnen Mikroarray-Elements festgestellt werden. So kann dann herausgefunden werden, ob und in welchem Ausmass der Grad der Genexpression in den untersuchten DNA-Proben variiert. Mit der Verwendung von DNA-Microarrays können somit über die Expression von grossen Mengen von Genen und über deren Expressionsmuster umfassende Aussagen gemacht werden, obwohl nur geringe Mengen an biologischem Material eingesetzt werden müssen.

[0006] DNA-Microarrays haben sich als erfolgreiche Werkzeuge etabliert. Die Laborsysteme zur Durchführung von Hybridisierungen wurden laufend verbessert (vgl. z.B. US 6,238,910 oder das Dokument EP 1 260 265 B1 des Anmelders der aktuellen Patentanmeldung). Diese Dokumente offenbaren Systeme mit Vorrichtungen zum Bereitstellen eines Hybridisiererraums für die Hybridisierung von Nukleinsäureproben, Proteinen oder Geweben auf einem Objektträger. Solch eine bekannte Standard-Vorrichtung bildet mit dem Objektträger einen spaltförmigen Hybridisierungsraum. Sie ist in Figur 1 abgebildet und wird an nachfolgender Stelle näher beschrieben.

[0007] Es kann vorkommen, dass ein mit einem Laborsystem automatisiert durchgeführter Laborprozess, wie beispielsweise eine solche Hybridisierungsreaktion, Ergebnisse liefert, die unklar oder gar nicht analysierbar sind. In solchen Fällen ist es jedoch nicht oder nur bedingt möglich, festzustellen, welche Probleme zu einem solchen schlechten Ergebnis geführt haben, und wo die Probleme verursacht werden (beispielsweise beim Benutzer oder beim Laborsystem). Um dennoch ein akzeptables

Ergebnis zu erzielen, muss das Problem erkannt und behoben werden können. Qualität, Effizienz und Zuverlässigkeit von Laborprozessen bzw. biochemischen Reaktionen sind dabei abhängig von verschiedensten, die experimentellen Bedingungen beeinflussenden Parametern. Solche Parameter sind bei einer Hybridisierungsreaktion beispielsweise chemische Parameter der für die Reaktion speziell abgestimmten Reagenzien (z.B. Salzgehalt der Waschpuffer, auch der pH-Wert, denen ein Hybridisiermedium ausgesetzt ist/"Applikationsparameter") und physikalische Parameter wie die Temperatur oder der Druck der im Hybridisierungssystem befindlichen Fluide. Zum Erkennen eines existierenden Problems bei einer Reaktion müssten einzelne Parameter gezielt verändert werden. Durch die Vielzahl der Parameter ergeben sich jedoch sehr viele unterschiedliche Betriebsbedingungen, die alle aufwändig ausgetestet werden müssten. Bei einer derart detaillierten Problemerkennung und Problemlösung muss somit viel Zeit investiert werden. Zudem können Fehlmanipulationen am Laborsystem zusätzliche Fehlerquellen bedingen, was den Aufwand noch erheblich vergrößert.

[0008] Um gezielt ein Problem beispielsweise bei Hybridisierungsreaktionen feststellen zu können, wurden biologisch/biochemisch und physikalische Ansätze vorgeschlagen. So offenbart zum Beispiel die Anmeldeschrift DE 100 18 036 A1 ein Verfahren, mit dem zum Steigern der Effizienz einer Hybridisierungsreaktion ein biologisches Kontrollsystem für die Parameter, die angelegt wurden, verwendet wird. Als zu verändernde Parameter sind hier insbesondere Temperatur und Zeit offenbart.

[0009] Des Weiteren ist aus dem Stand der Technik bekannt, dass von aussen angelegte Parameter, wie zum Beispiel Temperatur und Druck, kontrolliert werden können. In der Regel erfolgt die Kontrolle dieser Parameter mittels Sensoren, die typischerweise in oder direkt an den diese Parameter erzeugenden Vorrichtungen wie Heizgeräte oder Pumpen angebracht sind. So wurde im Patent US 6,238,910 vorgeschlagen, dass in einer automatisierten Hybridisierungsvorrichtung Temperatursensoren direkt in eine Temperaturplatte integriert sind. Die Temperatur dieser Platte wird auf einen Objektträger mittels verschiedener Zwischenlagen (pads) übertragen. Damit wird die Temperatur direkt in der sie erzeugenden Vorrichtung gemessen.

[0010] Aus WO 03/106033 ist eine automatisierte Hybridisierungsvorrichtung bekannt, bei der eine von aussen angelegte Temperatur in oder an einem Hybridisierungsraum einer Versuchseinheit gemessen wird. Dafür kann ein Thermoelement in ein Deckelteil dieser Versuchseinheit integriert sein.

[0011] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist das Vorschlagen von alternativen Möglichkeiten zum Feststellen und Analysieren von Problemen, die bei automatisierten Laborprozessen auftreten und schlechte Prozessergebnisse ergeben können.

[0012] Diese Aufgabe wird gemäss einem ersten

Aspekt und den Merkmalen des unabhängigen Anspruchs 1 durch ein Messgerät gelöst, das zum Bestimmen von durch ein Laborsystem bereitgestellten Fluidparametern mit einer Messeinheit und einer Verarbeitungseinheit in dieses Laborsystem integrierbar ausgebildet ist. Das erfindungsgemässe Messgerät ist **dadurch gekennzeichnet, dass**

- (a) die Messeinheit einen Messblock ohne Reaktionsraum und zumindest einen Sensor umfasst;
- (b) der Messblock Hohlräume zur Aufnahme von durch das Laborsystem bereitgestellten Fluiden umfasst, wobei die Hohlräume im Wesentlichen vollständig innerhalb des Messblocks angeordnet sind; und dass
- (c) der zumindest eine Sensor, zum Bestimmen von physikalischen und/oder chemischen Parametern von sich in den Hohlräumen befindlichen Fluiden, an oder in fluidischer Wirkverbindung mit diesen Hohlräumen des Messblocks angeordnet ist.

[0013] Diese Aufgabe wird gemäss einem zweiten Aspekt und den Merkmalen des unabhängigen Anspruchs 20 dadurch gelöst, dass ein Verfahren bereitgestellt wird, das zum Bestimmen von durch ein Laborsystem bereitgestellten Fluidparametern ein entsprechendes Messgerät mit einer Messeinheit und einer Verarbeitungseinheit verwendet. Die Messeinheit dieses Messgerätes wird dabei in das Laborsystem integriert. Dieses erfindungsgemässe Verfahren ist **dadurch gekennzeichnet, dass**

- (a) die Messeinheit einen Messblock ohne Reaktionsraum und zumindest einen Sensor umfasst;
- (b) der Messblock Hohlräume umfasst, die Fluide, welche von dem Laborsystem bereitgestellt werden, aufnehmen, und die im Wesentlichen vollständig innerhalb des Messblocks angeordnet sind; und
- (c) physikalische und/oder chemische Parameter von den sich in den Hohlräumen befindlichen Fluiden von dem zumindest einen Sensor bestimmt werden, der an oder in fluidischer Wirkverbindung mit diesen Hohlräumen des Messblocks angeordnet ist.

[0014] Die vorliegende Erfindung stellt damit ein Verfahren und ein Messgerät zur Durchführung des Verfahrens zur Verfügung, mit welchem insbesondere Fluidparameter, die von einem Laborsystem bereitgestellt werden, bestimmt werden können. Dies ermöglicht eine effektive Ergebnisanalyse mittels Verarbeitung der von den entsprechenden Sensoren gelieferten Signale, die indirekte Informationen zu Geräteparametern von Laborsystemen darstellen. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung gelten Gase, Flüssigkeiten und Gas/Flüssigkeitsgemische als Fluide.

[0015] Zusätzliche erfinderische Merkmale und bevorzugte Ausführungsformen ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

[0016] Vorteile der vorliegenden Erfindung umfassen:

- Laborgeräte, die zum automatisierten Durchführen solcher Laborprozesse befähigt sind, können mittels des vorgeschlagenen Gerätes und Verfahrens nach ihrer Fertigung auf bevorzugte Werkspa-
5 parameter eingestellt werden.
- Es wird ein Gerät und ein Verfahren vorgeschla-
gen, das erlaubt, Probleme bei automatisiert durch-
geführten Laborprozessen festzustellen.
- Festgestellte Probleme können in Bezug auf ihren
10 Ursprung, zum Beispiel im Laborgerät selbst oder in
der Applikation, analysiert werden.
- Eine Fehlerfeststellung und Fehleranalyse mittels
des vorgeschlagenen Gerätes oder Verfahrens er-
laubt eine frühzeitige und damit zeitsparende und
kostenreduzierte Fehlerzuordnung.

[0017] Die Erfindung soll nun an Hand von beispiel-
haften Ausführungsformen und schematischen Zeich-
nungen näher erläutert werden. Dabei sollen die Zeich-
nungen und Beschreibung den Umfang der Erfindung
nicht beschränken. Es zeigt:

- Fig. 1 einen senkrechten Längsschnitt durch eine aus
dem Stand der Technik bekannte Hybridisie-
25 rungseinheit eines Hybridisierungssystems mit
einer Standard-Vorrichtung, an deren Stelle ei-
ne erfindungsgemässe Messeinheit in die Hy-
bridisierungseinheit einsetzbar ist;
- Fig. 2 einen senkrechten Längsschnitt durch eine
Messeinheit, die in die Hybridisierungseinheit
eines Hybridisierungssystems eingesetzt und
damit in dieses Hybridisierungssystem inte-
30 griert ist;
- Fig. 3 eine beispielhafte Messung eines Fluidflusses
in einer Messstrecke zwischen zwei Flusssen-
soren 19 einer erfindungsgemässen Messein-
heit;
- Fig. 4 stark vereinfachte Messkonzepte eines Mess-
gerätes mit einer Messeinheit und einer Verar-
beitungseinheit, wobei:
Fig. 4A eine erste Variante des Messkonzep-
45 tes,
Fig. 4B eine zweite Variante des Messkonzep-
tes, und
Fig. 4C eine dritte Variante des Messkonzeptes
50 zeigt;
- Fig. 5 beispielhafte Gruppen aus Hybridisierungsein-
heiten, bei denen eine Messeinheit an Stelle
einer Standard-Vorrichtung integriert ist, wobei:
Fig. 5A eine erste Variante einer Gruppe aus
vier Hybridisierungseinheiten zeigt, bei der eine
Messeinheit an Stelle einer ersten Standard-

Vorrichtung integriert ist,

Fig. 5B eine zweite Variante einer Gruppe aus
vier Hybridisierungseinheiten zeigt, bei eine
Messeinheit an Stelle einer zweiten Standard-
Vorrichtung integriert ist,

Fig. 5C eine dritte Variante einer Gruppe aus
zwei Hybridisierungseinheiten zeigt, bei der ei-
ne Messeinheit an Stelle einer dritten Standard-
Vorrichtung integriert ist, und

Fig. 5D eine vierte Variante einer Gruppe aus
zwei Hybridisierungseinheiten zeigt, bei der ei-
ne Messeinheit an Stelle einer dritten Standard-
Vorrichtung integriert ist.

- [0018]** Ein erfindungsgemässes Messgerät 4 umfasst
eine Messeinheit 5 und eine Verarbeitungseinheit 6 (vgl.
Fig. 4). Die Messeinheit 5 ist dabei so ausgebildet, dass
sie in ein Laborsystem 1 integrierbar ist, um dort die von
dem Laborsystem 1 bereitgestellten Fluidparameter zu
bestimmen. Als Laborsysteme 1 sollen hier solche Sys-
20 teme verstanden werden, die es ermöglichen, verschie-
denste Laborprozesse ablaufen zu lassen. Dabei ist es
bevorzugt, dass mittels dieser Laborsysteme 1 die La-
borprozesse automatisierbar durchgeführt werden kön-
nen. Beispielhafte Laborsysteme 1 können ausgebildet
sein, um grössere oder kleinere Flüssigkeitsvolumina zu
handhaben. Diese sind als Fermenter oder Pipettierau-
tomaten (grössere Volumina) bekannt, oder auch als Sys-
teme zum Spotten /Immobilisieren von z.B. biologischen
Proben auf labortypischen Trägern. Andere denk-
bare Laborsysteme 1 sind Systeme zum Durchführen
von PCR oder Sequenzierungsreaktionen oder, in einer
besonders bevorzugten Ausführungsform, Systeme zum
Durchführen von Hybridisierungsreaktionen. Am Bei-
35 spiel von Hybridisierungssystemen 2 soll die vorliegende
Erfindung genauer beschrieben, aber deren Umfang
nicht beschränkt werden.

[0019] Figur 1 zeigt einen senkrechten Längsschnitt
durch eine aus dem Stand der Technik bereits bekannte
Hybridisierungseinheit 3 eines solchen Hybridisierungs-
systems 2. Die Hybridisierungseinheit 3 umfasst eine
Standard-Vorrichtung 33 und ist aus dem Dokument EP
1 260 265 B1 oder auch aus dem Dokument EP 1 614
466 A2 bekannt. Beide Dokumente sind Patentschriften
bzw. Patentanmeldungen des Anmelders der aktuellen
Anmeldung. Diese Standard-Vorrichtung 33 ist als ein
gegenüber einem Objektträger 35 bewegbarer Deckel
ausgebildet. Typischerweise umfasst ein solcher Objekt-
träger 35 Nukleinsäureproben, Proteine oder Gewebe-
40 schnitte, die mit einem Muster in Kontakt gebracht (hy-
bridisiert) werden sollen. Sie sind auf einer Oberfläche
36 des Objektträgers 35 immobilisiert. Typische Objekt-
träger 35 können Glasobjektträger 35 sein, die für die
Lichtmikroskopie geeignet sind oder weisen solchen Gla-
sobjektträgern zumindest angenäherte Dimensionen
auf, auch wenn sie aus einem anderen Material (z.B.

[0020] Kunststoff) bestehen. Ebenfalls bekannt sind
Objektträger auf Glas- oder Kunststoffbasis, auf denen

beispielsweise eine Zellulosemembran befestigt ist. Für die Bewegung ist die Standard-Vorrichtung 33 in einen Halter 26 einlegbar. Dieser Halter 26 wird dann - mit eingelegter Standard-Vorrichtung 33 - über eine Achse 29 gegenüber dem Objektträger 35 bewegt.

[0021] Die Standard-Vorrichtung 33 definiert mit dem Objektträger 35 einen spaltförmigen Hybridisierungsraum 34. Der Objektträger 35 ist dabei auf einem Rahmen 28 positionierbar. Der Rahmen 28 kann sowohl zur Positionierung von Objektträgern 35 innerhalb einer Hybridisierungseinheit 3 als auch zum Transport oder zur Aufbewahrung der Objektträger 35 dienen. Er wird selbst auf einer Grundplatte 51 der Hybridisierungseinheit 3 positioniert. Zum Abdichten des Hybridisierungsraumes 34 umfasst die Standard-Vorrichtung 33 eine Dichtfläche 50, die bevorzugt als ringförmige Dichtung, beispielsweise als O-Ring, ausgebildet ist. Sie dichtet den Hybridisierungsraum 34 gegenüber der Umgebung ab, indem die Dichtfläche 50 auf einer Oberfläche 36 des Objektträgers 35 beaufschlagt wird.

[0022] Die Standard-Vorrichtung 33 umfasst zudem Leitungen 39 zum Zu- und Ableiten von Medien in den Hybridisierungsraum 34 hinein bzw. aus dem Hybridisierungsraum 34 heraus. Die Standard-Vorrichtung 33 umfasst weiter eine Muster-Zuführleitung 41, die zum Zuleiten von Musterflüssigkeiten in den Hybridisierungsraum 34 ausgebildet ist, sowie eine Agitationseinrichtung 42 zum Bewegen von Flüssigkeiten in dem Hybridisierungsraum 34. Mögliche Ausführungsformen sind ausführlich in den oben genannten Dokumenten EP 1 260 265 B1 und EP 1 614 466 A2 beschrieben, so dass für Details ausdrücklich auf diese Schriften verwiesen wird. Diese Agitationseinrichtung 42 umfasst zum Bewegen von Flüssigkeiten eine Druckkammer 44, in der ein Agitationsdruck erzeugt wird. Die Druckkammer 44 ist über eine Membran 43 von einer Agitationskammer 45 getrennt. Die Agitationskammer 45 ist wiederum über eine Agitationsleitung 46 mit dem Hybridisierungsraum 34 verbunden. Nach Errichten eines thermischen Gleichgewichtes im Hybridisierungsraum 34 und nach Verschließen der Muster-Zuführleitung 41 wird über eine Druckleitung ein Fluid stossweise in die Druckkammer 44 gebracht oder daraus abgelassen. Je nach Über- oder Unter-Druck biegt sich die Membran 43 durch, verkleinert oder vergrößert dabei entsprechend die Agitationskammer 45 und bewegt die Flüssigkeit über die Agitationsleitung 46 im Hybridisierungsraum 34. Eine Variante einer Standard-Vorrichtung kann eine zweite Agitationseinrichtung 42' mit einer Druckkammer 44', einer Membran 43', einer Agitationskammer 45' und einer Agitationsleitung 46' umfassen, so dass beide Einrichtungen eine Pendelbewegung von Flüssigkeiten im Hybridisierungsraum erzeugen können.

[0023] Wie im Dokument EP 1 614 466 A2 beschrieben, kann die Standard-Vorrichtung 33 zusätzlich zu der Agitationseinrichtung 42,42' eine von dieser vollständig getrennten Druckeinrichtung 47 umfassen, mit der ein Raumdruck im Hybridisierungsraum 34 erzeugt wird.

Dieser Raumdruck ist gegenüber dem umgebenden atmosphärischen Druck erhöht und wird von dem Agitationsdruck im Hybridisierungsraum überlagert. Der Raumdruck dient dem Verhindern bzw. der Unterdrückung der Bildung von Luftblasen im Hybridisierungsraum 34.

[0024] Im Wesentlichen münden alle Leitungen 39 der Standard-Vorrichtung zum Zu- bzw. Abführen von Medien in einer gemeinsamen Anschlussebene 38 der Standard-Vorrichtung 33. Diese Anschlussebene 38 verläuft vorzugsweise im Wesentlichen parallel zum Hybridisierungsraum 34. Mittels einer Anschlussplatte 37 der Hybridisierungseinheit 3 wird ein dichtes Verbinden der Leitungen 39 der Standard-Vorrichtung 33 mit den Leitungen 39' des Hybridisierungssystems 1 ermöglicht.

[0025] Im Folgenden soll nun das erfindungsgemäße Messgerät 4 und seine Verbindung zu einem Laborsystem 1 am Beispiel eines oben eingeführten Hybridisierungssystems 2 aus dem Stand der Technik näher beschrieben und erläutert werden:

[0026] Figur 2 zeigt einen senkrechten Längsschnitt durch eine beispielhafte Messeinheit 5 eines erfindungsgemässen Messgerätes 4 in einer stark vereinfachten und schematisierten Darstellung. Ein erfindungsgemässes Messgerät 4 dient dabei dem Bestimmen von durch ein Laborsystem 1 bereitgestellten Fluidparametern. Das erfindungsgemäße Messgerät 4 ist auch zum Ausführen eines erfindungsgemässen Verfahrens geeignet. Dazu wird die Messeinheit 5 des Messgerätes 4 in ein Laborsystem 1 integriert. Wie bereits oben erwähnt, soll das Messgerät 4 im Zusammenhang mit Hybridisierungssystemen 2 näher erläutert werden, es ist aber nicht auf die Verwendung in solchen Systemen beschränkt.

[0027] Die in Figur 2 gezeigte Messeinheit 5 umfasst erfindungsgemäss einen Messblock 15 und zumindest einen Sensor 17. Dabei ist der Messblock 15 so ausgebildet, dass er keinen Raum zum Durchführen eines Laborprozesses oder einer Reaktion zur Verfügung stellt bzw. keinen Teil eines solchen Raumes bilden kann. Als ein solcher Reaktionsraum 34 wird im Zusammenhang dieser Erfindung ein Raum bezeichnet, in dem ein biologischer oder chemischer Prozess (Reaktion) ablaufen kann. Solche Prozesse sind bereits oben näher ausgeführt, beispielhaft seien an dieser Stelle Hybridisierungsreaktionen oder auch PCR-Reaktionen genannt.

[0028] Der zumindest eine Sensor 17 ist an oder in fluidischer Wirkverbindung mit Hohlräumen 16 des Messblockes 15 angeordnet. Diese Hohlräume 16 dienen der Aufnahme von durch das Laborsystem 1 bzw. dem Hybridisierungssystem 2 bereitgestellten Fluiden 13. Auf Grund dieser Anordnung sind die Sensoren 17 befähigt, die physikalischen und/oder chemischen Parameter von den sich in den Hohlräumen 16 befindenden Fluiden zu bestimmen.

[0029] Diese Hohlräume 16 können dabei als Fluidleitungen und/oder als Fluidkammern ausgebildet sein, die im Wesentlichen vollständig innerhalb des Messblockes 15 angeordnet sind. Bevorzugt münden die Hohlräume 16 in einer gemeinsamen Anschlussebene 38' der Mes-

seinheit 5. Die Anordnung der Mündungen von Fluidleitungen und Fluidkammern in dieser Anschlussebene 38' entspricht dabei im Wesentlichen einer Anordnung von Zu- und/oder Ableitungen in einer gemeinsamen Anschlussebene 38 eines Laborsystems 1. Mittels der Anschlussplatte 37 des Hybridisierungssystems 2, in der dessen Leitungen 39' ebenfalls in eine Ebene münden, werden die Hohlräume 16 der Messeinheit 5 an das Leitungssystem des Hybridisierungssystems 2 dicht angeschlossen und damit funktionell in das Hybridisierungssystem 2 integriert. Tatsächlich können die erfindungsgemässen Messeinheiten 5 einfach an der Stelle einer Standard-Vorrichtung 33 in ein Hybridisierungssystem 2 eingesetzt werden.

[0030] Zum Bestimmen von Parametern der sich im Messblock 15 befindlichen Fluide 13 ist der zumindest eine Sensor 17 an oder in fluidischer Wirkverbindung mit den Hohlräumen 16 des Messblockes 15 angeordnet. Dabei ist der zumindest ein Sensor 17 vorzugsweise entweder an oder in den Hohlräumen 16 positioniert, so dass er in direktem Kontakt mit dem zu vermessenden Fluid 13 steht, ohne die Parameter der Fluide 13 selbst zu beeinflussen. Alternativ ist der zumindest einen Sensors 17 in fluidischer Wirkverbindung mit den Hohlräumen 16 des Messblockes 15 angeordnet. Dabei ist der Sensor 17 nicht zwingend in direktem Kontakt mit dem Fluid 13 der Hohlräume 16, sondern er kann beispielsweise durch eine Membran oder eine andere Schicht von den Hohlräumen 16 getrennt sein. Die Fluidparameter werden dann über die fluidische Wirkverbindung von dem zumindest einen Sensor 17 erfasst. Eine solche Anordnung ist in Figur 2 für einen als Drucksensor 20 für Gase ausgebildeten Sensor 17 angedeutet. Fluidparameter, wie Fluss oder auch Fluid-Druck, können dann über die fluidische Wirkverbindung von dem Sensor 17 erfasst werden.

[0031] Die von den Hohlräumen 16 aufgenommenen Fluide 13 des Hybridisierungssystems 2 können sowohl Flüssigkeiten, Gase oder Gemische aus Flüssigkeiten und Gasen sein. Flüssigkeiten können beispielsweise Medien, Puffer oder Reagenzien zum Durchführen von Reaktionen umfassen. Verwendete Flüssigkeiten können auch weitere Reaktionspartner oder Reaktionskatalysatoren umfassen, wie beispielsweise Enzyme oder andere Proteine. Gase umfassen dabei Luft oder auch inerte Gase wie z.B. Edelgase oder Stickstoff (N₂). In einer bevorzugten Ausführungsform wird N₂ als Trocknungsfluid verwendet und durch die Hohlräume 16 gepumpt bzw. geblasen. Insbesondere bei Hybridisierungsreaktionen wird vorzugsweise N₂ zum Trocknen von Hybridisierungsprodukten auf Objektträgern 35 bzw. zum Ausblasen der Hohlräume 16 und anderer Leitungen 39,39' verwendet.

[0032] Entsprechend dieser erfindungsgemässen Ausbildung eines Messgerätes 4 werden also, wenn es in ein Laborsystem 1 integriert ist, die aktuellen Parameter von durch das Laborsystem 1 bereitgestellten Fluiden 13 unter zumindest annähernd praxisnahen Bedingun-

gen innerhalb des Messblockes 15 bestimmt: Es werden nicht die Parameter gemessen, die abseits des Messblockes 15 von externen Geräten, wie z.B. Druckpumpen oder Heiz-/Kühlsystemen, am Fluid erzeugt wurden (Soll-Werte). Das Messgerät 4 stellt also im Wesentlichen vergleichbare Hohlräume mit ähnlichen Volumina bzw. Flusswiderständen zur Verfügung wie eine Standard-Vorrichtung 33 aufweist. Dadurch werden diejenigen Fluidparameter bestimmt, die innerhalb des Laborsystems am Bestimmungsort vorherrschen (Ist-Werte). Die durch externe Geräte bereitgestellten Fluidparameter können sich nach der Passage durch verschiedenste Leitungen und Ventile von den im Messblock 15 vorherrschenden Parametern mehr oder weniger stark unterscheiden. Entscheidend für die sachlich zuverlässige Einschätzung einer Reaktionsqualität ist aber die Bestimmung des Ist-Wertes. An Hand dieses Ist-Wertes können dann zum einen fundierte Schlussfolgerungen über den im Laborsystem abgelaufenen Reaktionsprozess getroffen werden. Zum anderen kann beispielsweise ein Experimentator, ein Servicetechniker oder der Produzent die Ist-Wert-Bestimmung zum Kalibrieren und Justieren der externen Geräte verwenden.

[0033] Sensoren 17 sind aus dem Stand der Technik gut bekannt. Insbesondere sollen im Zusammenhang dieser Erfindung als Sensor 17 solche technischen Bauteile verstanden werden, die in der Lage sind, physikalische und/oder chemische Eigenschaften seiner Umgebung bzw. von Messobjekten als Messwerte aufzunehmen. Diese Messwertaufnahme kann dabei qualitativ (bspw. als ja/nein Antwort) oder quantitativ erfolgen. Die erfassten Messwerte können dann durch den Sensor 17 selbst oder mittels nachgeschalteter weiterer Bauteile in verarbeitbare Grössen, z.B. elektrische oder elektronische Signale, umgewandelt werden. Bevorzugt wird zumindest ein Sensor 17 von der Messeinheit 5 umfasst. Je nach Bedarf können aber auch mehrere Sensoren 17 von der Messeinheit 5 umfasst sein.

[0034] Zu erfassende Parameter sind beispielsweise Druck, Fliessgeschwindigkeit, Massenfluss bzw. Volumenstrom, Temperatur, Schallleitung bzw. Dichte, optische Eigenschaften (z.B. Färbung oder Trübung), oder auch Stoffkonzentrationen bzw. pH-Werte. Grundsätzlich können im Rahmen dieser Erfindung sämtliche, dem Fachmann bekannte physikalische und/oder chemische Eigenschaften eines Fluids, die mittels Sensoren 17 bestimmt werden können, gemessen werden. Bevorzugt gemessene Fluidparameter sind der Druck, der Volumenstrom (an Hand der Fliessgeschwindigkeit bzw. des Flusses bestimmt) und die Temperatur eines Fluids.

[0035] Die Funktionsweise von Sensoren 17 ist im Stand der Technik hinlänglich bekannt, und soll daher an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt werden. Beispielfähig sei hier das Prinzip der Halbleitertechnik oder auch der Widerstandsmessung erwähnt. In einem erfindungsgemässen Messgerät 4 können Sensoren 17 unterschiedlichster Wirkungsweise integriert sein. Voraussetzung ist einzig das Erfassen der physikalischen und/

oder chemischen Parametern von den Fluiden 13, die sich in den Hohlräumen 16 befinden, und deren Umwandlung in verarbeitbare Grössen oder Signale. Es ist für die Ausführbarkeit der Erfindung nicht massgeblich, ob ein Typ Sensor 17 nur für einen bestimmten Parameter oder für mehrere Parameter verwendet wird. So kann beispielsweise ein Sensor sowohl zum Bestimmen einer Flussgeschwindigkeit einer Flüssigkeit oder auch für die Bestimmung einer Flussgeschwindigkeit eines Gases verwendet werden, wenn er entsprechend ausgebildet ist. Generell können handelsübliche Sensoren 17 verwendet werden.

[0036] Das von dem zumindest einen Sensor 17 abgegebene Messsignal wird von einer Verarbeitungseinheit 6 des Messgerätes 4 zur Auswertung in eine gewünschte Grösse oder Antwort verarbeitet. Die Verarbeitungseinheit 6 umfasst zumindest einen Microcontroller 11, der die von dem zumindest einen Sensor 17 empfangenen digitalen Daten an einen Rechner 12 der Verarbeitungseinheit 6 übermittelt. Des Weiteren umfasst die Verarbeitungseinheit 6 Datenleitsysteme 8,9,10, die die vom Sensor abgegebenen Signale für den Mikrocontroller 11 aufbereiten und weiterleiten. Solche Datenleitsysteme 8,9,10 umfassen Analog/Digital-Wandler 10, serielle oder parallele Datenbusse 8 und direkte digitale input/output Verbindungen 9. Denkbar ist ebenfalls die Verwendung anderer, aus dem Stand der Technik bekannter Elemente bzw. Verfahren in der Verarbeitungseinheit 6, die für eine gesteuerte Datenweiterleitung und -verarbeitung notwendig sind.

[0037] In einer ersten bevorzugten Ausführungsform ist der zumindest eine Sensor zum Bestimmen einer Fliessgeschwindigkeit eines Fluids oder zum Bestimmen eines Fluid-Druckes ausgebildet. Dabei kann der zumindest eine Sensor 17 zum Bestimmen einer Fliessgeschwindigkeit eines Fluids als ein Flusssensor 19 für Flüssigkeiten oder Gase ausgebildet sein. Des Weiteren kann der zumindest eine Sensor 17 zum Bestimmen eines Fluid-Druckes als ein Drucksensor 20 für Flüssigkeiten oder Gase ausgebildet sein.

[0038] In dieser und den folgenden Ausführungsformen verwendete Sensoren 17 sind beispielsweise:

Drucksensoren:

[0039] Der Firma SensDev LTD. (47 Station Street, Birkirkara - BKR 12, Malta / Kressnerstr. 12, 09217 Burgstaedt, Deutschland):

- SenSpecial™ Drucksensor SCPB-B0/3.5G50i2C32717R5 und/oder
- SenSpecial™ Drucksensor SCPB-B0/1.5G50i2C32717R5

Diese beispielhaften Drucksensoren basieren auf der Halbleitertechnologie und funktionieren nach dem piezoresistiven Prinzip.

Fluidflusssensoren:

[0040] Der Firma IST AG (Industriestr. 2, 9630 Wattwil, Schweiz):

5 ■ FS1.A.1L.195

Das Messprinzip dieses Sensors beruht auf Widerstandsmessung mittels eines Hochohm-Widerstands und eines Niederohm-Widerstands.

10 Temperatursensoren :

[0041] Der Firma IST AG (Industriestr. 2, 9630 Wattwil, Schweiz):

■ TSic-306F

15 Dieser beispielhafte Temperatursensor basiert auf Messung von einer zur Temperatur linearen Spannung. Diese Spannung wird dann von einem Analog/DigitalWandler digitalisiert.

[0042] In einer zweiten bevorzugten Ausführungsform umfasst die Messeinheit 5 zumindest zwei Sensoren 17. Gemäss dieser zweiten bevorzugten Ausführungsform wird mit der Messeinheit 5 zumindest ein Druck und eine Fliessgeschwindigkeit von durch ein Laborsystem 1 bereitgestellten Fluiden 13 gemessen. Dafür ist ein Sensor als Flusssensor 19 und der zweite Sensor als Drucksensor 20 ausgebildet. Je nach Toleranz der verwendeten Sensoren 19,20 sind die beiden Bereiche der Hohlräume 16, an denen die Sensoren 19,20 angeordnet sind, mittels Ventilen voneinander getrennt. Dies ist insbesondere dann wünschenswert, wenn beispielsweise ein verwendeter Gasdruck-Sensor 20 bei Flüssigkeitskontakt in seiner Funktion beeinträchtigt wird. Eine solche Ausführungsform ist beispielhaft in den Figuren 4B und 4C dargestellt. Es werden hier verschiedene Varianten von Messkonzepten mit einer Messeinheit 5 und einer Verarbeitungseinheit 6 gezeigt. Eine Trennung von Hohlräumen 16 wurde beispielsweise mittels Verwendung des Ventils NEX 212S der Firma Parker Hannifin Corporation (Vertrieb durch Sensortechncs GmbH, Boschstrasse 10, 82178 Puchheim, Deutschland) erreicht. In den hier dargestellten Ausführungsformen wurde dabei der Drucksensor SCPB-BO/3.5G50i2C32717R5 der Firma SensDev LTD. zum Bestimmen des Gasdruckes eines Trocknungsfuids (z.B. N₂) verwendet. Dieser Sensor 17 ist als ein Hochdrucksensor 20 ausgebildet und eignet sich daher besonders gut für die Bestimmung des N₂-Druckes. Um den Sensor vor Flüssigkeitsdruckstössen zu schützen, wurde in diesen Varianten die Verwendung eines Ventils eingeführt.

[0043] Eine besonders bevorzugte Variante ist die Verwendung von separaten Drucksensoren 20 für verschiedene Druckbereiche, wie oben angedeutet. Sie ist dann bevorzugt, wenn die Messeinheit 5 beispielsweise in ein oben beschriebenes Hybridisierungssystem 2 aus dem Stand der Technik integriert ist. In diesem Fall wird für die Bestimmung eines N₂-Druckes und für die Bestimmung eines Agitations- und/oder Kammerdruckes ein Hochdrucksensor und ein Niederdrucksensor ver-

wendet. Hochdruck- und Niederdrucksensor sind dabei durch unterschiedliche Messbereiche charakterisiert. Eine solche Sensoranordnung mit zwei Drucksensoren 20 ist in den Figuren 4A, 4B und 4C dargestellt.

[0044] Zum Bestimmen des Druckes eines Trocknungsfluids, wie N_2 , wird bevorzugt ein als Hochdrucksensor (mit einem Messbereich bis zu 3.5 bar) ausgebildeter Drucksensor 20 verwendet (bspw. der SenSpecial™ Drucksensor SCPB-BO/3.5G50i2C32717R5 der Firma SensDev LTD.). Der zu messende Druck des Trocknungsfluids liegt in einer bevorzugten Ausführungsform zwischen 1.5 und 3.5 bar, in einer besonders bevorzugten Ausführungsform zwischen 2 und 3 bar und in einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform zwischen 2.5 und 2.9 bar über dem umgebenden Normaldruck.

[0045] Ein als Niederdrucksensor ausgebildeter Drucksensor 20 (mit einem Messbereich bis zu 1.5 bar) wird dagegen zum Bestimmen eines Agitationsdruckes und/oder eines Raumdruckes verwendet. Der Raumdruck wird über die Druckeinrichtung 47 erzeugt und liegt bevorzugt zwischen 10 mbar und 1.5 bar über dem umgebenden normalen atmosphärischen Druck. Besonders bevorzugt ist ein Agitationsdruck von 0.9 bis 1 bar über dem umgebenden normalen atmosphärischen Druck. Der Agitationsdruck wird, wie oben beschrieben, mittels der Agitationseinrichtung 42 unabhängig vom Raumdruck gebildet. Er wird dabei dem Raumdruck im Hybridisierungsraum 34 überlagert. Der Agitationsdruck liegt vorzugsweise zwischen 0.5 und 1.4 bar, und besonders bevorzugt zwischen 1.2 und 1.3 bar. Damit liegt der von dem Niederdrucksensor zu bestimmende Druck, der sich insbesondere aus Kammerdruck und Agitationsdruck zusammensetzt, zwischen 10 mbar und 1.5 bar über dem umgebenden Normaldruck. Ein bevorzugt verwendeter, als Niederdrucksensor ausgebildeter Drucksensor 20 ist der SenSpecial™ Drucksensor SCPB-BO/1.5G50i2C32717R5 der Firma SensDev LTD.

[0046] Diese Verwendung von zwei separaten Sensoren 20 für Niederdruck und Hochdruck von Gasen ermöglicht das Feststellen beispielsweise von baulichen Mängeln in einem erfindungsgemässen Hybridisierungssystem 2. Ist beispielsweise eine Membran 43,43' der Agitationseinrichtung 42,42' defekt, kann der Druckabfall spezifisch von dem Niederdrucksensor erfasst werden. Die Fehler-Detektion erfolgt so also sensorspezifisch.

[0047] In einer alternativen Ausführungsform umfasst die Messeinheit 5 zum Bestimmen einer Fliessgeschwindigkeit eines Fluids 13 zumindest zwei baugleiche Sensoren 19,20, die in einem Abstand zueinander an oder in fluidischer Wirkverbindung mit einem Hohlraum 16 angeordnet sind. Bevorzugt ist dieser Hohlraum 16 als eine Fluidleitung ausgebildet, die in ihrer Dimension einer Fluidleitung eines Laborsystems 1, z.B. einer Standard-Vorrichtung 33 eines hier beschriebenen Hybridisierungssystems 2, entspricht. Diese alternative Ausführungsform ist insbesondere für die Bestimmung eines Flüssigkeitsflusses bevorzugt. Die Fliessgeschwindigkeit

wird dabei an einer Messstrecke gemessen. Diese Messstrecke ist diejenige Strecke der Fluidleitung, die zwischen den beiden Flusssensoren 19 liegt. Prinzip einer solchen Flussmessung ist, dass jeder der beiden vorzugsweise baugleichen Sensoren 19 ein Signal liefert, wenn eine Flüssigkeitsfront den Sensor passiert. Zur Bestimmung der Fliessgeschwindigkeit wird dann nicht die Amplitude des Signals verwendet, sondern die Zeit t (das Zeitsignal) bestimmt, die die Flüssigkeit zum Durchfliessen der Messstrecke zwischen den beiden baugleichen Sensoren 19 benötigt. Durch das Einbeziehen der Länge der Messstrecke und des Durchmessers der Fluidleitung wird dann der Volumenstrom berechnet.

[0048] Eine beispielhafte Messung des Fluidflusses in der Messstrecke zwischen den beiden Flusssensoren 19 wurde mittels eines Prototyps des Messblocks 15 der erfindungsgemässen Messeinheit 5 (vgl. Fig. 2) durchgeführt und ist in Figur 3 dargestellt. Dabei ist die Abszisse die Zeitachse, die in Schritten von 5'000 ms bzw. 5 s eingeteilt ist. Die Ordinate zeigt die Intensität bzw. die Amplitude des Flusssensor-Signals in [mV]. Anhand dieser Darstellung wird klar, dass die Zeit t , die die Flüssigkeit zum Durchfliessen der Messstrecke zwischen den beiden Sensoren 19 benötigt, der in der dieser Figur dargestellten Zeitdifferenz (δt) entspricht, bzw. aus ihr berechnet wird.

[0049] Für diese Signalmessung wurden die Sensoren FS1.A.1L.195 der Firma IST AG verwendet. Dies sind baugleiche Fluss-Sensoren für Gase oder Flüssigkeiten. Sehr gut ist das Signal zu erkennen, das der Sensor I und der Sensor II beim Durchgang einer Flüssigkeitsfront liefert. Aufgrund der klaren Signale kann die Zeit (δt), die die Flüssigkeitsfront benötigt, um die Messstrecke zwischen den beiden Sensoren I,II zurückzulegen, genau bestimmt und entsprechend auf die Fliessgeschwindigkeit zurückgerechnet werden. Bevorzugt für dieses Hybridisierungssystem sind Fliessgeschwindigkeiten von Flüssigkeiten zwischen 5 ml/min und 20 ml/min, besonders bevorzugt zwischen 8 ml/min und 14 ml/min. Dieser für eine solche Flussmessung speziell geeignete Flusssensor 19 kann zwar direkt die Flussgeschwindigkeit einer Flüssigkeit bestimmen. In Experimenten hat es sich aber herausgestellt, dass die Messung genauer ist, wenn zwei baugleiche Flusssensoren 19 diesen Typs an einer Messstrecke angeordnet werden, und mittels eines gemessenen Zeitsignals auf die Fliessgeschwindigkeit zurückgeschlossen wird. Auf diese Weise können mögliche störende Einflüsse wechselnder Umgebungsbedingungen (z.B. Änderungen der Raum- oder Fluidtemperatur) verringert werden. In einer Variante dieser Ausführungsform können aber auch Sensoren 17 verwendet werden, die als Lichtschranken ausgebildet sind und die optische Signale zur Weiterverarbeitung abgeben. Ein solcher Sensor kann eine handelsübliche Gabellichtschranke sein.

[0050] Eine solche alternative Ausführungsform einer Messeinheit 5 mit zwei baugleichen Sensoren zum Bestimmen einer Fliessgeschwindigkeit einer Flüssigkeit ist

in der Figur 2 dargestellt. Hier ist die Messstrecke schlauchförmig ausgebildet, und die beiden baugleichen Sensoren 19 sind an oder in fluidischer Wirkverbindung mit der schlauchförmigen Fluidleitung 16' angeordnet, einer zu Beginn und einer am Ende des Schlauches. Die eine Seite der Messstrecke ist mit einer durchgezogenen Linie dargestellt, die andere Seite mit einer gestrichelten Linie. Anfang und Ende verlaufen dabei im Wesentlichen horizontal, der Mittelteil des Schlauches ist als vertikal verlaufende Fluidleitungen dargestellt. Es ist aber auch jede andere Anordnung ausserhalb und/oder innerhalb der Messeinheit 5 denkbar, bei der die zwei Sensoren 19 eine Signalstrecke definieren. Wird die Messeinheit 5 in ein oben beschriebenes Hybridisierungssystem 2 integriert, ist die Dimension der Messstrecke innerhalb des Messblockes vorzugsweise so gewählt, dass sie zumindest annähernd der Dimension einer Leitung mit dem zu charakterisierenden Fluid innerhalb der Standard-Vorrichtung 33 entspricht.

[0051] Wie oben erwähnt, sind in einer besonders bevorzugten Ausführung dieser alternativen Anordnung die für die Messung einer Fließgeschwindigkeit eines Fluids baugleichen Sensoren 17 als Fluss-Sensoren 19 ausgebildet. Ebenso bevorzugt ist die Verwendung von zwei Lichtschranken 21 als zwei solcher baugleichen Sensoren 17. Ein Flusssensor 19 kann dabei ein akustisches oder auch elektrisch-kapazitives Signal abgeben, während die als Lichtschranken 21 ausgebildeten Sensoren optische Signale zur Weiterverarbeitung abgeben. Die von den Sensoren abgegebenen Signale werden dann von der Verarbeitungseinheit 6 des Messgerätes 4 zur Berechnung einer Fließgeschwindigkeit des Fluids 13 verwendet.

[0052] Ist das Messgerät 4 erfindungsgemäss über seine Messeinheit 5 in ein Laborsystem 1 integriert, kann es "vor Ort" die von dem Laborsystem 1 bereitgestellten Fluidparameter bestimmen (Ist-Werte). Bevorzugt wird die Messeinheit 5 des Messgerätes 4 in ein Hybridisierungssystem 2 eingesetzt. Als Hybridisierungssystem 2 soll im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein solches Laborsystem 1 verstanden werden, das zur Durchführung von Hybridisierungsreaktionen geeignet sind. Typischerweise stellen solche Hybridisierungssysteme 2 zumindest einen Reaktionsraum 34 bereit, in dem die Hybridisierungsreaktion ablaufen kann. Es umfasst weiterhin Gefässe zum Aufbewahren von Fluiden 13, Leitungen, Pumpen, Ventile, Dichtungen, Geräte zum Erzeugen von Fluidparametern und dergleichen. Ein solches beispielhaftes Hybridisierungssystem ist das oben erwähnte und aus den Dokumenten EP 1 260 265 B1 oder EP 1 614 466 A2 aus dem Stand der Technik bekannt. Bevorzugt wird die Messeinheit 5 in eine Hybridisierungseinheit 3 dieses Hybridisierungssystems 2 integriert.

[0053] In Figur 2 ist vereinfacht ein solches Hybridisierungssystem 2 dargestellt, in das eine Messeinheit 5 eines erfindungsgemässen Messgerätes 4 integriert ist. Wie beschrieben und aus der Figur 1 erkennbar, umfasst das Hybridisierungssystem 2 eine Hybridisierungsein-

heit 3 mit einer Standard-Vorrichtung, wobei die Standard-Vorrichtung 33 mit einem Objektträger 35 den Hybridisierungsraum 34 definiert. In Figur 2 ist an Stelle der Standard-Vorrichtung 33 eine Messeinheit 5 des erfindungsgemässen Messgerätes 4 in den Halter 26 eingelegt, so dass die Messeinheit 5 mittels des Halters 26 gegenüber dem Objektträger 35 bzw. der Bodenplatte 51 bewegt werden kann. Soll die Messeinheit 5 in einem anderen Laborsystem 1 verwendet werden, kann sie auch auf andere Art und Weise in dieses System 1 eingesetzt werden. Es können beispielsweise einfache Aufsteck- oder Schiebemechanismen zum Einsatz kommen ebenso wie andere aus dem Stand der Technik bekannten Mechanismen, die dem Fachmann wohlbekannt sind und daher hier nicht weiter erläutert werden.

[0054] Ist die Messeinheit 5 des Messgerätes 4 entsprechend Figur 2 in ein Hybridisierungssystem 2 eingesetzt, werden an dieser Position keine Hybridisierungsreaktionen durchgeführt, da die Messeinheit 5 gemäss der bisher beschriebenen Ausführungsformen keinen Reaktionsraum 34 umfasst oder definiert. Sollen parallel zur Messung Reaktionen durchgeführt werden, wird eine Anordnung von 2 oder mehr Hybridisierungseinheiten 3 bevorzugt, von denen eine durch die Messeinheit 5 ersetzt wird (vgl. Fig. 5A). Auf diese Weise können Reaktionen mittels der Hybridisierungseinheit 3 durchgeführt werden, und parallel von den gleichen Fluiden mittels des Messgerätes 4 die Parameter bestimmt werden. Dies wird ermöglicht, indem die Zuleitungen und Ableitungen 39' des Hybridisierungssystems 2 über Anschlüsse der Messeinheit 5 mit den Hohlräumen 16 des Messblockes 15 verbindbar sind. Dabei münden im Wesentlichen alle Hohlräume 16 des Messblockes 15 in einer gemeinsamen Anschlussebene 38' der Messeinheit 5. Mittels der Anschlussplatte 37 des Hybridisierungssystems 2 wird ein dichtes Verbinden der Hohlräume 16 der Messeinheit 5 mit den Leitungen 39' des Hybridisierungssystems 2 ermöglicht.

[0055] Insbesondere für Hybridisierungsreaktionen sind verschiedenste Parameter kritisch. Neben der Fließgeschwindigkeit und dem Druck von Fluiden 13, die für eine angemessene Fluidversorgung und damit für das Bereitstellen bestimmter Reaktanten notwendig sind, ist die Temperatur ebenfalls ein wichtiger Parameter. Die Temperatur einer Hybridisierungsreaktion ist bestimmt durch die Temperatur der bereitgestellten Fluide 13 und auch durch die Temperatur des Objektträgers 35. Sie wird in der Regel über Temperaturregulatoren und Heizelemente 49 beeinflusst. Solche Temperaturregulatoren entsprechen beispielsweise der Temperaturkontrollplatte des hier beschriebenen Hybridisierungssystems 2. Eine solche Temperaturkontrollplatte ist dabei über ein oder mehrere Heizelemente 49 temperierbar. Bevorzugt werden Peltierelemente, es sind aber ebenso andere, dem Fachmann gut bekannte Heizelemente in diesem Zusammenhang verwendbar. Bei besonders bevorzugten Varianten der zuvor beschriebenen Ausführungsformen umfasst daher die Messeinheit 5 des Messgerä-

tes 4 eine Nische 25, in der zumindest ein Temperatursensor 24 angeordnet ist. Ist eine solche Messeinheit 5 in das Hybridisierungssystem 2 integriert, so ist diese vorzugsweise mittels des Halters 26 gegen eine Oberfläche 31 des Hybridisierungssystems 2, von der eine Temperatur bestimmt werden soll, bewegbar ausgebildet. Figur 2 zeigt eine solche Messeinheit 5, in der beispielhaft zwei Temperatursensoren 24 in der Nische 25 angeordnet sind. Oberflächen 31 des Hybridisierungssystems sind beispielsweise die Oberfläche 36 eines Objektträgers 35 oder auch die Oberfläche 52 der Grundplatte 51 der Hybridisierungseinheit 3. Bevorzugt ist der Temperatursensor 24 bzw. sind die beiden Temperatursensoren 24 an einer Platine 22 so in der Nische 25 angeordnet, dass bei einer Bewegung der Messeinheit 5 die Oberfläche 31 durch eine Metallplatte 23 beaufschlagt wird. Diese Metallplatte 23 ist vorzugsweise aus einem Metall mit guter Wärmeleitfähigkeit, wie z.B. Aluminium oder Aluminiumlegierungen gefertigt und ist in gutem Wärmekontakt mit den Temperatursensoren 24, die über die Platine 22 mit der Verarbeitungseinheit 6 verbunden sind. Dabei kann die Metallplatte 23 beispielsweise so dimensioniert sein, dass sie im Wesentlichen der Fläche der Nische 25 entspricht und somit seitlich nicht über diese hinausragt. In Figur 2 ist die Metallplatte 23 so dimensioniert, dass sie zum Teil innerhalb der Nische 25 anordnenbar ist (in Bezug auf ihre Höhe). Alternativ kann sie aber auch grösser ausgebildet sein als die Nische 25 und entsprechend über diese hinausragen, wobei sie jedoch vorzugsweise nicht grösser ist als die Oberfläche 31, die sie beaufschlagt.

[0056] In einer besonders bevorzugten Variante ist der zumindest eine Temperatursensor 24 der Messeinheit 5 auf eine Oberfläche 31 des Hybridisierungssystems 2, von der eine Temperatur bestimmt werden soll, federnd beaufschlagbar ausgebildet. Dazu ist in der Nische 25 zumindest ein Federelement 32 angebracht, es können aber je nach Form von Sensor 24 und Nische 25 auch mehrere Federelemente 32 verwendet werden. Diese Anordnung ist insbesondere dann von Vorteil, wenn der Temperatursensor bzw. die Temperatursensoren 24 möglichst nahe an die Oberfläche 31 des Hybridisierungssystems 2 gebracht werden sollen, ohne aber diese Oberfläche 31 z.B. durch zu grossen Aufdruck zu beschädigen.

[0057] Bevorzugt ist, dass die Oberfläche 31 des Hybridisierungssystems 2 als eine Temperaturkontrollplatte ausgebildet. Wird die Oberfläche 31 direkt durch den Temperatursensor 24, d.h. durch dessen Metallplatte 23 kontaktiert, so gleicht sich die Temperatur der Metallplatte 23 in kürzester Zeit derjenigen der Oberfläche 31 an, so dass die Messung einfach über Berührungskontakt und Wärmeleitung erfolgen kann. So kann mittels des Temperatursensors 24 der Messeinheit 5 die tatsächlich vorherrschende Temperatur der Oberfläche 31 bestimmt werden. Erfolgt die Messung dagegen mittels Detektion der Wärmestrahlung, müsste der Sensor 24 nicht zwingend die Oberfläche 31 kontaktieren, sondern könnte in

einem definierten Abstand zu dieser angeordnet sein (nicht gezeigt). Auch eine Messung der Temperatur an der Oberfläche 31 an Hand von Konvektion wäre denkbar; allerdings ist diese Variante der Detektion der Wärmestrahlung und der Messung mittels Berührungskontakt und Wärmeleitung unterlegen. Besonders bevorzugt ist die Messung mittels Berührungskontakt und Wärmeleitung, weil diese Messmethode technisch einfach und kostengünstig ausführbar ist und trotzdem zuverlässige Messergebnisse bereitstellt.

Zum Bestimmen der Temperatur einer Oberfläche 31 des Hybridisierungssystems 2 wird in einer besonders bevorzugten Variante ein Temperatursensor 24 verwendet, der möglichst einen grossen Messbereich bei einer möglichst hohen Genauigkeit aufweist. Ein in dieser besonders bevorzugten Variante verwendeter Temperatursensor 24 ist beispielsweise der Temperatursensor TSic-306F der Firma IST AG (Industriestr. 2, 9630 Wattwil, Schweiz). Mittels dieses Sensors wird eine zur Temperatur lineare Spannung erzeugt, die von einem Analog/Digital-Wandler digitalisiert wird. Dieser Sensor weist einen Messbereich von 0°C bis 100°C mit einer Genauigkeit von +/- 0,1°C bis 0,3°C auf. Es können aber auch zwei oder mehr Temperatursensoren 24 zum Bestimmen der Temperatur verwendet werden, wobei jeder dieser verwendeten Temperatursensoren 24 einen unterschiedlichen Messbereich bei jeweils hoher Genauigkeit aufweist. Eine Verkürzung der Messstrecke erleichtert die notwendige Offset-Kalibration.

[0058] Je nach Bedarf und vom Laborsystem 1 verwendeten Fluiden können ein oder mehr Sensoren mit Spezifität für verschiedenste Fluidparameter für das erfindungsgemässe Messgerät 4 verwendet werden. Besonders bevorzugte Ausführungsformen und Varianten von Sensoren und deren Anordnung innerhalb des Messgerätes sind bereits in dieser Schrift diskutiert worden und können auch den Figuren 4A bis 4C entnommen werden. Diese Figuren zeigen verschiedene Varianten von Messkonzepten eines erfindungsgemässen Messgerätes 4. Diese Messkonzepte verdeutlichen die Vernetzung der Sensoren und des Rechners zur Auswertung der Sensorensignale mittels verschiedener Datenleitsysteme 8,9,10 und zumindest einem Microcontroller 11. Typischerweise ist der Microcontroller 11 Teil des Rechners 12. Die Sensordaten werden über Verbindungen 7 zunächst zu den Datenleitsystemen 8,9,10 transportiert und aufbereitet, so dass sie von dem Microcontroller 11 und dem Rechner 12 auswertbar sind. Dabei sind diese Datenleitsysteme 8,9,10 bevorzugt strukturell von dem Rechner 12 umfasst, wie in Figur 4A dargestellt. Alternativ sind die Datenleitsysteme 8,9,10 separat zu einer strukturellen Einheit zusammengefasst, die unabhängig von dem Rechner 12 ist (Fig. 4C), oder die von einem zweiten Rechner 12 umfasst ist (Fig. 4B).

[0059] Die Figur 4 zeigt drei bevorzugte Varianten des erfindungsgemässen Messkonzepts. Dabei sind jeweils auf der linken Seite die Anschlüsse bzw. die Zu- und Ableitungen 39' gezeigt, welche vom Hybridisierungssy-

stem 2 bereitgestellt werden. Diese Bereitstellung erfolgt vorzugsweise in einer gemeinsamen Anschlussebene 38 (vgl. Fig. 2) und ist für alle Varianten in den Figuren 4A, 4B und 4C identisch. Ein erfindungsgemässes Messgerät 4 umfasst jeweils eine Messeinheit 5 und eine Verarbeitungseinheit 6. An der erfindungsgemässen Messeinheit 5 entsprechen die Hohlräume 16 den Zu- und Ableitungen 39 einer Standardvorrichtung 33 und münden vorzugsweise alle in einer gemeinsamen Anschlussebene 38'. Vorzugsweise sind alle diese Medienanschlüsse in einer geraden Linie angeordnet (vgl. z.B. EP 1 260 265 B1). Beispielhaft sind hier (in der Reihenfolge von oben nach unten) jeweils die folgenden Anschlüsse oder Fluid-Quellen dargestellt:

- A = Agitationsdruck zum Bewegen der Flüssigkeiten gegenüber von auf den Objektträgern 35 immobilisierten Proben und Kammerdruck zum Vermeiden von Gasblasen; mit einem Einlassventil und offenem Auslass;
- B = Trocknungsgasfluss (vorzugsweise N₂) mit Einlassventil;
- C = Flüssigkeitszufluss mit Einlassventil;
- D = Flüssigkeitsabfluss mit Auslassventil.

[0060] Grundsätzlich gleichen sich die Verarbeitungseinheiten 6 dieser drei Messkonzepte und umfassen einen seriellen/parallelen Datenbus 8; eine direkte digitale input/output Leitung 9, einen Analog/Digital (A/D)-Wandler 10 und einen Microcontroller 11, welche miteinander über Verbindungsleitungen 7 kommunizieren bzw. Daten oder Signale austauschen.

[0061] Die Figuren 4A, 4B und 4C zeigen je einen ersten Drucksensor 20, der zum Messen von tieferen Drücken (z.B. 10 mbar bis 1500 mbar) ausgebildet ist, die von der Fluid-Quelle A bereitgestellt werden. Die Druckmesssignale werden über den A/D-Wandler 10 an den Microcontroller 11 zur Auswertung weiter gegeben.

[0062] Die Figuren 4A, 4B und 4C zeigen je einen zweiten Drucksensor 20, der zum Messen von höheren Drücken (z.B. 1.5 bis 3.5 bar) ausgebildet ist, die von der Fluid-Quelle B bereitgestellt werden. Die Druckmesssignale werden wieder über den A/D-Wandler 10 an den Microcontroller 11 zur Auswertung weiter gegeben. Die drei Messkonzepte unterscheiden sich hier darin, dass dieser zweite Drucksensor 20 in den Figuren 4B und 4C durch ein Ventil von der Quelle B getrennt werden kann, was in der Figur 4A nicht der Fall ist.

[0063] Die Figur 4C zeigt einen ersten Flusssensor 19, der ausschliesslich zum Messen des Gasflusses ausgebildet ist, der von der Fluid-Quelle B bereitgestellt wird. Die Gasfluss-Messsignale werden über den seriellen/parallelen Datenbus 8 an den Microcontroller 11 zur Auswertung weiter gegeben.

[0064] Die Figur 4C zeigt einen zweiten und dritten Flusssensor 19, die miteinander in direkter Fluidverbindung stehen und die ausschliesslich zum Messen des Flüssigkeitsflusses ausgebildet sind, der von der Fluid-

Quelle C bereitgestellt wird und der über den Flüssigkeitsabfluss D die Messeinheit 5 verlässt. Die Flüssigkeitsfluss-Messsignale werden ebenfalls über den seriellen/parallelen Datenbus 8 an den Microcontroller 11 zur Auswertung weiter gegeben. Im Unterschied dazu zeigen die Figuren 4A und 4B einen zweiten und dritten Flusssensor 19, die ebenfalls miteinander in direkter Fluidverbindung stehen, die hingegen zum Messen eines Flüssigkeitsflusses und eines Gasflusses ausgebildet sind, wobei der Flüssigkeitsfluss von der Fluid-Quelle C, der Gasfluss aber von der Quelle B bereitgestellt wird. In jedem Fall verlassen diese Medien die Messeinheit 5 über den Flüssigkeitsabfluss D.

[0065] Alle drei Varianten gemäss den Figuren 4A, 4B und 4C umfassen zumindest einen Temperatursensor 24, der unabhängig von allen diesen Fluidflüssen angeordnet und über separate Verbindungsleitungen 7 mit der direkten digitalen input/output Leitung 9 und dem Microcontroller 11 des Rechners 12 verbunden ist.

[0066] Im Folgenden werden weitere Ausführungsformen vorgestellt und näher erläutert, bei denen die Messeinheit 5 des Messgerätes 4 in ein Hybridisierungssystem 2 aus dem Stand der Technik integriert ist. Wie oben und in den zitierten Dokumenten präsentiert, umfasst ein solches Hybridisierungssystem 2 zumindest eine Hybridisierungseinheit 3. Diese Hybridisierungseinheit 3 stellt den Reaktionsraum 34 bereit, der von zumindest einer Standard-Vorrichtung 33 und einem Objektträger 35 definiert wird. Prinzip ist, dass das Messgerät 4, wenn es über seine Messeinheit 5 in das Hybridisierungssystem 2 integriert ist, "vor Ort" die von dem Hybridisierungssystem bereitgestellten Ist-Werte der Fluidparameter bestimmt. In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die Messeinheit 5 im Wesentlichen die gleichen Anschlüsse für das Zuleiten und Ableiten von durch das Hybridisierungssystem 2 bereitgestellten Fluiden 13 wie die Standard-Vorrichtung 33. Weiterhin ist die Messeinheit 5 in ihren wesentlichen Dimensionen so ausgebildet, dass sie an Stelle der Standard-Vorrichtung 33 in eine Hybridisierungseinheit 3 einsetzbar ist. Auch in den Dimensionen der Hohlräume 16 entspricht eine Messeinheit 5 weitgehend denjenigen Dimensionen der Hohlräume einer Standard-Vorrichtung 33. Zusätzlich können die in der Messeinheit gemessenen Fluidparameter mathematisch derart korrigiert bzw. abgeglichen werden, dass sie als wie unter "Echtzeitbedingungen" gemessen betrachtet werden können und mit den Verhältnissen in einem Reaktionsraum 34 der Standard-Vorrichtung 33 verglichen werden können. Die in der Messeinheit 5 gemessenen Fluidparameter sind damit übertragbar auf die Fluidparameter einer Hybridisierungsreaktion.

[0067] In einer bevorzugten Variante dieser Ausführungsform ist die Messeinheit 5 des Messgerätes 4 so ausgebildet, dass sie an Stelle einer ersten Standard-Vorrichtung 33' in ein Hybridisierungssystem 2 einsetzbar ist. In einem solchen Hybridisierungssystem 2 ist die Standard-Vorrichtung 33 der Hybridisierungseinheit als diese erste Standard-Vorrichtung 33' ausgebildet. Sie

definiert in Kombination mit einem Objektträger 35 einen einzelnen Hybridisierungsraum 34. Eine solche erste Standard-Vorrichtung 33' ist in der Figur 5A an Position I in den Halter 26 des Hybridisierungssystems eingesetzt dargestellt. Die Messeinheit 5 ist so ausgebildet, dass sie an der Stelle einer weiteren ersten Standard-Vorrichtung 33' in das Hybridisierungssystem 2 einsetzbar ist. Eine solche Situation ist in Figur 5A an Position II im Halter 26 des Hybridisierungssystems 2 dargestellt. An dieser Position II werden somit keine Hybridisierungsreaktionen durchgeführt, da die Messeinheit 5 gemäss dieser Variante keinen Reaktionsraum 34 umfasst oder definiert. Die weiteren Positionen III und IV sind ebenfalls durch eine weitere erste Standard-Vorrichtung 33' besetzt. Damit können parallel zu der Bestimmung von Fluidparametern auch bis zu drei Hybridisierungsreaktionen durchgeführt werden. Bevorzugt ist an der Position II gar kein Objektträger 35 oder dann ein Objektträger ohne immobilisierte Proben aufgelegt. Die Hybridisierungsräume 34 an den Positionen I, III und IV sind durch die Dichtflächen 50 angedeutet.

[0068] In einer weiteren bevorzugten Variante dieser Ausführungsform ist die Messeinheit 5 des Messgerätes 4 an Stelle einer zweiten Standard-Vorrichtung 33" eines Hybridisierungssystems 2 einsetzbar. Dabei ist die Standard-Vorrichtung 33 einer Hybridisierungseinheit 3 des Hybridisierungssystems 2 als diese zweite Standard-Vorrichtung 33" ausgebildet. Diese definiert in Kombination mit einem Objektträger 35 zumindest zwei Hybridisierungsräume 34. Diese zwei Hybridisierungsräume 34 werden mittels zweier Dichtflächen der zweiten Standard-Vorrichtung 33" von der Umgebung abgedichtet. Eine solche zweite Standard-Vorrichtung 33" ist in dem Dokument EP 1 614 466 A2 beschrieben und in Figur 5B an Position I in den Halter 26 des Hybridisierungssystems eingesetzt dargestellt. Gemäss dem Dokument EP 1 614 466 A2 umfasst eine solche zweite Standard-Vorrichtung 33" entweder eine gemeinsame Agitationseinrichtung 42 für beide Hybridisierungsräume 34 sowie gemeinsame Anschlüsse für die individuellen Leitungen 39. Alternativ und für die Verwendung einer erfindungsgemässen Messeinheit 5 bevorzugt verfügt diese zweite Standard-Vorrichtung 33" aber über individuelle Anschlüsse je Hybridisierungsraum, die in einer gemeinsamen Anschlussebene 38 liegen. Eine Messeinheit 5 dieser Variante ist so ausgebildet, dass sie an Stelle einer zweiten Standard-Vorrichtung 33" in das Hybridisierungssystem 2 einsetzbar ist. Diese Situation ist in Figur 5B an Position II gezeigt. Dabei umfasst die Messeinheit 5 neben dem Messblock 15 ohne Reaktionsraum 34 und dem zumindest einen Sensor 17 auch einen Reaktionsblock 40. Dieser Reaktionsblock 40 definiert mit dem Objektträger 35 zumindest einen Hybridisierungsraum 34, der bevorzugt mittels einer Dichtfläche 50 von der Umgebung abgegrenzt ist. Der Reaktionsblock 40 umfasst im Wesentlichen die gleichen Leitungen 39 wie die zweite Standard-Vorrichtung 33" für einen Hybridisierungsraum 34 sowie im Wesentlichen die gleichen Anschlüsse

38" für das Zuleiten und Ableiten von durch das Hybridisierungssystem 2 bereitgestellten Fluiden 13 wie die zweite Standard-Vorrichtung 33".

[0069] Auf diese Weise können parallel in einer Messeinheit 5:

- a) Fluide 13 des Hybridisierungssystems 2 in einen Reaktionsraum 34 des Reaktionsblockes 40 der Messeinheit 5 zum Durchführen einer Hybridisierungsreaktion geleitet werden; und gleichzeitig
- b) Fluide 13 des Hybridisierungssystems 2 in einen Messblock 15 der Messeinheit 5 zum Bestimmen von durch das Hybridisierungssystem 2 bereitgestellten Fluidparametern geleitet werden.

Sollen grössere Anzahlen an Hybridisierungsreaktionen neben einer Parametermessung zeitgleich in einem Hybridisierungssystem 2 durchgeführt werden, wird diese Ausführungsform eines Messgerätes bevorzugt in einem Hybridisierungssystem 2 verwendet, das zumindest eine Gruppe aus vier Hybridisierungseinheiten 3 mit je einer zweiten Standard-Vorrichtung 33" umfasst. Die Messeinheit 5 wird dann an Stelle einer zweiten Standard-Vorrichtung 33" in die Hybridisierungseinheit 3 eingesetzt. In Figur 5B ist eine solche Gruppe aus vier Hybridisierungseinheiten dargestellt, die in einen Halter 26 des Hybridisierungssystems 2 eingelegt sind. Die zweite Standard-Vorrichtung 33" der Hybridisierungseinheit 3 an Position II ist von einer Messeinheit 5 ersetzt. Soll eine Reaktion mittels des Reaktionsblockes 40 der Messeinheit 5 an dieser Position II durchgeführt werden, muss hier entsprechend ein Objektträger 35 mit immobilisierten Proben positioniert sein.

[0070] Die Anordnung von vier Hybridisierungseinheiten zu einer Gruppe gemäss den Figuren 5A und 5B ist insofern bevorzugt, als dass die Temperaturkontrollplatte des Hybridisierungssystems 2 solche Ausmasse hat, dass ein Rahmen 28 der Grösse einer Mikroplatte mit vier parallel zueinander angeordneten Objektträgern 35 gerade auf die Temperaturkontrollplatte passt. Alle Hybridisierungsräume 34 einer solchen Hybridisierungseinheit 3 weisen somit identische Temperaturbedingung auf. Je nach Bedarf wird nicht nur eine der ersten oder zweiten Standard-Vorrichtungen 33', 33" durch eine erfindungsgemässe Messeinheit 5 ersetzt, sondern mehrere. Soll beispielsweise das Hybridisierungssystem 2 nach der Produktion erstmalig justiert werden, sind bevorzugt alle Standard-Vorrichtungen 33', 33" durch Messeinheiten 5 ersetzt. Auf diese Weise können auf jeder der Positionen I-IV die Fluidparameter bestimmt und gegebenenfalls justiert werden. In einer weiteren, bevorzugten Variante dieser Ausführungsform ist die Messeinheit 5 so ausgebildet, dass sie an Stelle einer dritten Standard-Vorrichtung 33'" in die Hybridisierungseinheit 3 eines Hybridisierungssystems 2 eingesetzt wird. In einem solchen Hybridisierungssystem 2 ist die Standard-Vor-

richtung 33 als eine dritte Standard-Vorrichtung 33''' ausgebildet. Diese definiert in Kombination mit einem Objektträger 35 zumindest drei oder mehr Hybridisierungsräume 34. Eine solche dritte Standard-Vorrichtung 33''' ist in den Figuren 5C und 5D jeweils auf der Position I/II dargestellt. Die einzelnen Reaktionsräume sind dabei durch separate Dichtflächen 50 von der Umgebung abgegrenzt. Die hier gezeigten dritten Standard-Vorrichtungen 33''' umfassen je vier Hybridisierungsräume 34. Wie in den Figuren 5C und 5D angedeutet, ist eine dritte Standard-Vorrichtung 33''' in ihren wesentlichen Dimensionen grösser ausgebildet als eine erste oder zweite Standard-Vorrichtung 33'' (verg. mit den Figuren 5A und 5B). Genauer gesagt entspricht eine dritte Standard-Vorrichtung 33''' in ihren Dimensionen im Wesentlichen zwei miteinander verbundenen ersten oder zweiten Standard-Vorrichtungen 33', 33''. Diese Vergrößerung ist bevorzugt, um der erhöhten Anzahl nötiger Anschlüsse sowie Zu- und Ableitungen von durch das Hybridisierungssystem 2 bereitgestellten Fluiden 13 und deren Zuleitungen zu bzw. deren Ableitungen von den vier Hybridisierungsräumen 34 Rechnung zu tragen. Dabei kann die dritte Standard-Vorrichtung 33''' gemeinsame Anschlüsse für das Zu- und Ableiten von Medien, oder für jeden von ihr definierten Hybridisierungsraum 34 einen separaten Satz Anschlüsse für das Zuleiten und Ableiten von Fluiden 13 umfassen.

[0071] In dieser weiteren Variante ist die Messeinheit 5 so ausgebildet, dass sie an Stelle der dritten Standard-Vorrichtung 33''' in das Hybridisierungssystem einsetzbar ist. Eine solche Situation ist in den Figuren 5C und 5D jeweils an Position III/IV im Halter 26 des Hybridisierungssystems 2 dargestellt. Dabei umfasst diese Messeinheit 5 einen Messblock 15 ohne Reaktionsraum 34 und mit zumindest einem Sensor 17 sowie einen Reaktionsblock 40. Der Reaktionsblock 40 definiert mit dem Objektträger 35 zumindest zwei oder mehr Hybridisierungsräume 34. Die Anzahl der durch den Reaktionsblock 40 definierten Hybridisierungsräume 34 ist variabel. In Figur 5C ist eine Messeinheit 5 an Position III/IV dargestellt, deren Reaktionsraum drei Hybridisierungsräume 34 definiert. In Figur 5D dagegen ist eine Messeinheit 5 an Position III/IV gezeigt, deren Reaktionsblock vier Hybridisierungsräume definiert. Dabei werden alle Hybridisierungsräume 34 eines Reaktionsblocks 40 bevorzugt mit einem einzigen Objektträger 35 definiert. Sollen grössere Anzahlen an Hybridisierungsreaktionen neben einer Parametermessung zeitgleich in einem Hybridisierungssystem mit einer dritten Standard-Vorrichtung 33''' durchgeführt werden, wird das Messgerät 4 bevorzugt in einem Hybridisierungssystem 2 verwendet, das zumindest eine Gruppe aus zwei Hybridisierungseinheiten 3 mit je einer dritten Standard-Vorrichtung 33''' umfasst. Die Messeinheit 5 des Messgerätes 4 ist dann an Stelle einer dritten Standard-Vorrichtung 33''' in die Hybridisierungseinheit eingesetzt. Die Figuren 5C und 5D zeigen eine solche Gruppe aus zwei Hybridisierungseinheiten 3, die in einen Halter 26 des Hybridisierungssystems 2 eingesetzt sind.

systems 2 eingesetzt sind.

[0072] In einer Variante dieser bevorzugten Ausführungsformen umfasst der Reaktionsblock 40 der Messeinheit 5 zum Ersetzen der zweiten oder dritten Standard-Vorrichtung 33'', 33''' weitere Elemente dieser Standard-Vorrichtungen 33 zum Durchführen von Hybridisierungsreaktionen. Bevorzugt umfasst der Reaktionsblock 40 dabei zumindest eine Muster-Zuführleitung 41 zum Zuleiten von Musterflüssigkeiten in zumindest einen Hybridisierungsraum 34. Besonders bevorzugt umfasst der Reaktionsblock 40 weiterhin zumindest eine Agitationseinrichtung 42, 42' zum Erzeugen eines Agitationsdruckes und zum Bewegen von Flüssigkeiten 13 in einem Reaktionsraum 34. Diese Agitationseinrichtung 42 des Reaktionsblockes 40 ist im Wesentlichen aufgebaut wie diejenige der Standard-Vorrichtung 33. Je nach Standard-Vorrichtung 33, die durch den Reaktionsblock 40 einer Messeinheit 5 ersetzt wird, kann dieser auch eine Anzahl an Agitationseinrichtungen 42 umfassen, die der Anzahl der Hybridisierungsräume 34 entspricht.

[0073] Besonders bevorzugt umfasst der Reaktionsblock 40 zumindest eine von der Agitationseinrichtung 42 vollständig getrennte Druckeinrichtung 47 zum Aufbauen eines von dem Agitationsdruck zu überlagernden Raumdruckes in zumindest einem Hybridisierungsraum 34. Muster-Zuführleitung 41, Agitationseinrichtung 42 und Druckeinrichtung 47 sind bereits im Zusammenhang mit Figur 1 diskutiert und aus den Dokumenten EP 1 260 265 B1 oder EP 1 614 466 A2 bekannt. Diese Einrichtungen sollen daher an dieser Stelle nicht nochmals ausgeführt werden. Wichtig ist, dass das Prinzip der Standard-Vorrichtung auf einen Reaktionsblock 40 des erfindungsgemässen Messgerätes 4 übertragen ist. Wegen der entstehenden Komplexität und der daraus folgenden Unüberschaubarkeit der Zeichnungen, die eine Messeinheit 5 mit Messblock 15, ihren Hohlräumen 16 und Sensoren 17 zusätzlich noch mit Reaktionsblock 40, Muster-Zuführleitung 41, Agitationseinrichtung 42 und Druckeinrichtung 47 darstellt, wird hier nur exemplarisch auf eine prinzipielle Anordnung verwiesen und auf eine solche Zeichnung verzichtet. Bevorzugt wird ein Messgerät 4 mit zumindest einer Messeinheit 5, die zumindest einen Sensor zum Bestimmen eines Kammerdruckes umfasst. Dieser Kammerdruck dient zum Behindern der Bildung von Gasblasen im Reaktionsraum 34 und wird durch die Druckeinrichtung 47 erzeugt (vgl. Quelle A in Fig. 4). Ein beispielhaft verwendeter Sensor ist der weiter oben beschriebene Niederdrucksensor, mit dem der Kammerdruck und ebenfalls ein diesem vorzugsweise zyklisch überlagerter Agitationsdruck bestimmt werden.

[0074] Besonders bevorzugte Varianten der beschriebenen Ausführungsformen umfassen eine Temperaturkontrollplatte, die als eine Bodenplatte ausgebildet ist. Eine solche Temperaturplatte ist damit zur flächenberührenden Aufnahme von bis zu vier Objektträgern 35 befähigt. Dies kann wünschenswert sein, um einen Temperaturverlust zwischen Temperaturkontrollplatte und Objektträger 35 zu vermeiden. In einer weiteren mögli-

chen Variante ist die Temperaturkontrollplatte als eine Deckelplatte ausgebildet (nicht dargestellt), mit welcher bis zu vier Objektträger 35 auf (im Vergleich zu den Figuren 1 und 2) umgedrehte Standard-Vorrichtungen 33 oder Messeinheiten 5 abgesenkt werden können. Auch können bis zu vier Objektträger 35 an (im Vergleich zu den Figuren 1 und 2) normal orientierte Standard-Vorrichtungen 33 oder Messeinheiten 5 angehoben werden (nicht dargestellt).

[0075] Es ist hervorzuheben, dass mit einem erfindungsgemässen Messgerät 4 sowohl Momentaufnahmen der in einem Laborsystem 1 herrschenden Parameter bestimmt werden können ebenso wie das Verhalten der Parameter in Abhängigkeit von der Zeit. Bei letzterer Messung werden über einen bestimmten Zeitraum kontinuierlich Sensordaten verfolgt und gegebenenfalls aufgezeichnet. Aus diesen Daten kann dann zum Beispiel der Druckverlauf oder der Temperaturverlauf für einen gewünschten Zeitraum abgelesen werden. Ebenso ist es denkbar, dass bei Verwendung von zwei oder mehreren Sensoren für einen bestimmten Fluidparameter auch Gradienten innerhalb des Systems festgestellt werden können. Vorteilhaft ist dabei die Bestimmung von Druckgradienten oder auch Temperaturgradienten.

[0076] Die vorliegende Erfindung umfasst neben einem Messgerät 4 ebenfalls ein Verfahren zum Bestimmen von durch ein Laborsystem 1 bereitgestellten Fluidparametern. Die Durchführung eines solchen erfindungsgemässen Verfahrens umfasst das Verwenden eines Messgeräts 4 mit einer Messeinheit 5 und einer Verarbeitungseinheit 6, die bereits obenstehend ausführlich besprochen wurde. Besonders bevorzugt wird das Messgerät 4 in ein Hybridisierungssystem 2 eingebaut. Das erfindungsgemässe Verfahren sowie das erfindungsgemässe Messgerät 4 kann auf verschiedenen Nutzungsebenen eines Laborsystems 1 verwendet werden. Beispielsweise kann es direkt bei der Produktion für die Einstellung und Überprüfung des frisch gefertigten Laborsystems 1 auf definierte und standardisierte Werkseinstellungen eingesetzt werden. Für diese Anwendung wird bevorzugt, dass die verwendeten Sensoren 17 mittels Kalibrationssensoren (z.B. die Sensoren F-20 / CV-5k0-ABD-33-V und L23-ABD-33-K-70S der Firma Bronkhorst, Nenzlingerweg 5, 4153 Reinach, Schweiz) zunächst extern auf ihre Funktion hin überprüft werden. Ist das Laborsystem 1 bei einem Kunden in Betrieb, können sowohl Kunden als auch Service-Techniker mittels des Messgeräts 4 die tatsächlich durch das Laborsystem bereitgestellten Fluidparameter selbst kontrollieren. Damit ist es nun möglich, langwierige, meist auf biologischen oder chemischen Assays beruhende, Test-Experimente zu umgehen, so dass bis zu einem Drittel der bisher zu verwendenden Testzeit eingespart werden kann. Damit kann ein wesentlicher Teil der Test-Kosten eingespart werden. Zudem kann eine Überprüfung der voreingestellten Parameter durchgeführt werden, bevor z.B. besonders kostenintensive Experimente am Laborsystem 1 durchgeführt werden sollen. Z.B. kostet ein Objektträger

ger etwa 1000 CHF, bei Verwendung von 4 bis 40 Objektträgern pro Versuchsserie muss also mit bis zu 40,000 CHF gerechnet werden. Ebenso können beispielsweise in Diagnoselaboratorien (z.B. von Kliniken) Fehldiagnosen auf Grund von Gerätemängeln reduziert werden, indem regelmässig die Einstellungen der Systeme mittels eines erfindungsgemässen Messgeräts 4 überprüft werden. Auf diese Weise ist es möglich, bei fragwürdigen oder kritischen Reaktionsergebnissen in einem einfachen Verfahren Fehlfunktionen oder Fehlkalibrierungen des verwendeten Laborsystems 1 zu identifizieren und zu korrigieren. Besonders vorteilhaft ist dabei die Möglichkeit anzusehen, bei solchen fragwürdigen oder kritischen Reaktionsergebnissen die Fehlersuche mittels des erfindungsgemässen Messgeräts 4 bereits frühzeitig in der Fehleranalyse einzuschränken. So kann bei Verwendung des Messgerätes 4 ein Fehler bereits in einem ersten Schritt zuverlässig dem Gerät (bei vorliegendem Gerätemangel) oder, bei keinem feststellbaren Gerätefehler, der Applikation zugeordnet werden.

[0077] Bevorzugt wird dieses Verfahren zum Kalibrieren und/oder Justieren des Laborsystems 1 mittels der von dem zumindest einen Sensor 17 der Messeinheit 5 empfangenen und von der Verarbeitungseinheit 6 verarbeiteten Signale verwendet. Dabei soll in diesem Zusammenhang unter Kalibrieren das Erfassen von Messdaten und das Vergleichen dieser Daten mit definierten Standards verstanden werden. Unter Justieren ist in diesem Zusammenhang entsprechend das Erfassen von Daten, das Vergleichen mit Standard und das Verstellen zu verstehen.

[0078] Soweit nicht anders erwähnt, sind die hier vorgestellten Merkmale und Ausführungsformen der Erfindung zu den verschiedensten Varianten miteinander kombinierbar. Die entstehenden Ausführungsformen gehören zum Umfang der vorliegenden Erfindung.

Bezugszeichenliste:

[0079]

1	Laborsystem
2	Hybridisierungssystem
3	Hybridisierungseinheit
4	Messgerät
5	Messeinheit
6	Verarbeitungseinheit
7	Verbindung zwischen 17 und 6
8	serieller/paralleler Datenbus
9	direkte digitale input/output-Leitung
10	A/D-Wandler
11	Microcontroller
12	Rechner
13	Fluide
15	Messblock
16,16'	Hohlräume
17	Sensor
19	Flusssensor für Flüssigkeit/Gas

20	Drucksensor für Flüssigkeit/Gas		ohne Reaktionsraum (34) und zumindest einen Sensor (17) umfasst;
21	Lichtschanke		(b) der Messblock (15) Hohlräume (16) zur Aufnahme oder Leitung von durch das Laborsystem (1) bereitgestellten Fluiden (13) umfasst, wobei die Hohlräume (16) im Wesentlichen vollständig innerhalb des Messblocks (15) angeordnet sind; und
22	Platine		(c) der zumindest eine Sensor (17), zum Bestimmen von physikalischen und/oder chemischen Parametern von sich in den Hohlräumen (16) befindlichen Fluiden (13), an oder in fluidischer Wirkverbindung mit diesen Hohlräumen (16) des Messblocks (15) angeordnet ist.
23	Metallplatte		
24	Temperatursensor	5	
25	Nische		
26	Halter		
28	Rahmen		
29	Achse		
30	Verbindungsplatte	10	
31	Oberfläche von 2		
32	Feder/Federelement		
33	Standard-Vorrichtung		
33'	erste Standard-Vorrichtung		
33''	zweite Standard-Vorrichtung	15	
33'''	dritte Standard-Vorrichtung		
34	Hybridisierungsraum/Reaktionsraum		
35	Objektträger		
36	Oberfläche des Objektträgers		
37	Anschlussplatte von 3	20	
38	gemeinsame Anschlussebene der Zu-/Ableitungen von 33		
38'	gemeinsame Anschlussebene der Hohlräume von 5		
38''	gemeinsame Anschlussebene der Zu-/Ableitungen von 40	25	
39	Zu-/Ableitungen von 33		
39'	Zu-/Ableitungen von 2		
39''	Zu-/Ableitungen von 40		
40	Reaktionsblock	30	
41	Muster-Zuführleitung		
42	erste Agitationseinrichtung		
42'	zweite Agitationseinrichtung		
43	Membran von 42		
43'	Membran von 42'	35	
44	Druckkammer von 42		
44'	Druckkammer von 42'		
45	Agitationskammer von 42		
45'	Agitationskammer von 42'		
46	Agitationsleitung von 42	40	
46'	Agitationsleitung von 42'		
47	Druckeinrichtung		
49	Heizelement		
50	Dichtfläche		
51	Grundplatte von 3	45	
52	Oberfläche von 51		

Patentansprüche

1. Messgerät (4) mit einer Messeinheit (5) und einer Verarbeitungseinheit (6) zum Bestimmen von durch ein Laborsystem (1) bereitgestellten Fluidparametern, wobei die Messeinheit (5) in dieses Laborsystem (1) integrierbar ausgebildet ist, **dadurch gekennzeichnet, dass**
 - (a) die Messeinheit (5) einen Messblock (15)
2. Messgerät (4) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** der zumindest eine Sensor (17) zum Bestimmen einer Fließgeschwindigkeit eines Fluids oder zum Bestimmen eines Fluid-Drucks ausgebildet ist.
3. Messgerät (4) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Messeinheit (5) zumindest zwei Sensoren (17) umfasst, von denen der erste Sensor (19) zum Bestimmen einer Fließgeschwindigkeit eines Fluids und der zweite Sensor (20) zum Bestimmen eines Fluid-Drucks ausgebildet ist.
4. Messgerät (4) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Messeinheit (5) zum Bestimmen einer Fließgeschwindigkeit eines Fluids zumindest zwei baugleiche Sensoren (17) umfasst, die in einem Abstand zueinander an oder in fluidischer Wirkverbindung mit einer Fluidleitung angeordnet sind.
5. Messgerät (4) nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** die zumindest zwei baugleichen Sensoren (17) als Flusssensoren (19) oder als Lichtschranken (21) ausgebildet sind.
6. Messgerät (4) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Messeinheit (5) des Messgeräts (4) in ein Hybridisierungssystem (2) einsetzbar ausgebildet ist.
7. Messgerät (4) nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Messeinheit (5) des Messgeräts (4) eine Nische (25) umfasst, in der zumindest ein Temperatursensor (24) angeordnet ist, wobei die Messeinheit (5) und eine Oberfläche (31) des Hybridisierungssystems (2), von der eine Temperatur bestimmt werden soll, relativ zueinander bewegbar ausgebildet sind.
8. Messgerät (4) nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** der zumindest eine Temperatursensor (24) der Messeinheit (5) auf eine Oberfläche (31) des Hybridisierungssystems (2), von der eine Tem-

peratur bestimmt werden soll, federnd beaufschlagbar ausgebildet ist.

9. Hybridisierungssystem (2) mit zumindest einer Hybridisierungseinheit (3), wobei diese Hybridisierungseinheit (3) eine Standard-Vorrichtung (33) umfasst, die in Kombination mit einem Objektträger (35) zumindest einen Hybridisierungsraum (34) definiert, wobei diese Standard-Vorrichtung (33) Anschlüsse für das Zuleiten und Ableiten von durch das Hybridisierungssystem (2) bereitgestellten Fluiden (13) umfasst, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Hybridisierungssystem (2) zumindest eine Messeinheit (5) nach einem der vorhergehenden Ansprüche umfasst, wobei die Messeinheit (5) im Wesentlichen die gleichen Anschlüsse für das Zuleiten und Ableiten von durch das Hybridisierungssystem (2) bereitgestellten Fluiden (13) wie die Standard-Vorrichtung (33) umfasst und in ihren wesentlichen Dimensionen so ausgebildet ist, dass die Messeinheit (5) an Stelle der Standard-Vorrichtung (33) in eine Hybridisierungseinheit (3) einsetzbar ausgebildet ist.
10. Hybridisierungssystem (2) nach Anspruch 9, wobei die Standard-Vorrichtung (33) als eine erste Standard-Vorrichtung (33') ausgebildet ist, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Messeinheit (5) als an Stelle der ersten Standard-Vorrichtung (33') einsetzbar ausgebildet ist.
11. Hybridisierungssystem (2) nach Anspruch 9, wobei die Standard-Vorrichtung (33) als eine zweite Standard-Vorrichtung (33'') ausgebildet ist, die in Kombination mit einem Objektträger (35) zumindest zwei Hybridisierungsräume (34) definiert, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Messeinheit (5) einen Messblock (15) ohne Reaktionsraum (34) und mit zumindest einem Sensor (17) sowie einen Reaktionsblock (40) umfasst, wobei der Reaktionsblock (40) mit dem Objektträger (35) zumindest einen Hybridisierungsraum (34) definiert, und wobei die Messeinheit (5) als an Stelle der zweiten Standard-Vorrichtung (33'') einsetzbar ausgebildet ist.
12. Hybridisierungssystem (2) nach Anspruch 9, wobei die Standard-Vorrichtung als eine dritte Standard-Vorrichtung (33''') ausgebildet ist, die in Kombination mit einem Objektträger (35) zumindest drei oder mehr Hybridisierungsräume definiert, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Messeinheit (5) einen Messblock (15) ohne Reaktionsraum (34) und mit zumindest einem Sensor (17) sowie einen Reaktionsblock (40) umfasst, wobei der Reaktionsblock (40) mit dem Objektträger (35) zumindest zwei oder mehr Hybridisierungsräume (34) definiert, und wobei die Messeinheit (5) als an Stelle der dritten Standard-Vorrichtung (33''') einsetzbar ausgebildet ist.
13. Hybridisierungssystem (2) nach Anspruch 10 oder 11, **dadurch gekennzeichnet, dass** es zumindest eine Gruppe aus vier Hybridisierungseinheiten (3) umfasst, wobei zumindest eine Messeinheit (5) an Stelle einer ersten oder zweiten Standard-Vorrichtung (33',33'') in eine Gruppe von Hybridisierungseinheiten (3) eingesetzt ist.
14. Hybridisierungssystem (2) nach Anspruch 11 oder 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Reaktionsblock (40) der Messeinheit (5) zum Ersetzen der zweiten oder dritten Standard-Vorrichtung (33'',33''') zumindest eine Muster-Zuführleitung (41) zum Zuleiten von Musterflüssigkeiten in zumindest einen Hybridisierungsraum (34) umfasst.
15. Hybridisierungssystem (2) nach einem der Ansprüche 11 bis 14, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Reaktionsblock (40) der Messeinheit (5) zum Ersetzen der zweiten oder dritten Standard-Vorrichtung (33'',33''') zumindest eine Agitationseinrichtung (42) zum Bewegen von Flüssigkeiten in zumindest einem Hybridisierungsraum (34) umfasst, wobei die Agitationseinrichtung (42) zumindest eine Membran (42) umfasst, die eine Druckkammer (44), in der ein Agitationsdruck erzeugbar ist, von einer Agitationskammer (45) trennt, welche über eine Agitationsleitung (46) mit zumindest einem Hybridisierungsraum (34) verbunden ist.
16. Hybridisierungssystem (2) nach Anspruch 15, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Reaktionsblock (40) der Messeinheit (5) zum Ersetzen der zweiten oder dritten Standard-Vorrichtung (33'',33''') zumindest eine von der Agitationseinrichtung (42) vollständig getrennte Druckeinrichtung (47) zum Aufbauen eines Raumdruckes in zumindest einem Hybridisierungsraum (34) umfasst, wobei dieser Raumdruck (42) von dem Agitationsdruck überlagert wird.
17. Hybridisierungssystem (2) nach einem der Ansprüche 9 bis 16, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Messeinheit (5), die zumindest einen Temperatursensor (24) umfasst, und eine Oberfläche (31) des Hybridisierungssystems (2) relativ zueinander bewegbar ausgebildet sind, wobei die Oberfläche (31) als eine Temperaturkontrollplatte ausgebildet ist.
18. Hybridisierungssystem (2) nach Anspruch 17, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Temperaturkontrollplatte als eine Bodenplatte oder als eine Deckplatte ausgebildet ist.
19. Hybridisierungssystem (2) nach einem der Ansprüche 15 oder 16, **dadurch gekennzeichnet, dass** zumindest ein Sensor (17) zum Bestimmen eines Kammerdrucks ausgebildet ist.

20. Verfahren zum Bestimmen von durch ein Laborsystem (1) bereitgestellten Fluidparametern unter Verwendung eines Messgeräts (4) gemäss Anspruch 1 mit einer Messeinheit (5) und einer Verarbeitungseinheit (6), wobei die Messeinheit (5) in dieses Laborsystem (1) integriert wird, **dadurch gekennzeichnet, dass**
- (a) die Messeinheit (5) einen Messblock (15) ohne Reaktionsraum (34) und zumindest einen Sensor (17) umfasst;
 - (b) der Messblock (15) Hohlräume (16) umfasst, die Fluide (13), welche von dem Laborsystem (1) bereitgestellt werden, aufnehmen, und die im Wesentlichen vollständig innerhalb des Messblocks (15) angeordnet sind; und
 - (c) physikalische und/oder chemische Parameter von den sich in den Hohlräumen (16) befindlichen Fluiden (13) von dem zumindest einen Sensor (17) bestimmt werden, der an oder in fluidischer Wirkverbindung mit diesen Hohlräumen (16) des Messblocks (15) angeordnet ist.
21. Verfahren nach Anspruch 20, **dadurch gekennzeichnet, dass** mit dem zumindest einen Sensor (17) ein Druck und/oder eine Fließgeschwindigkeit eines in den Hohlräumen (16) des Messblocks (15) befindlichen Fluids (13) gemessen wird.
22. Verfahren nach Anspruch 20, **dadurch gekennzeichnet, dass** mit zumindest zwei baugleichen Sensoren (17) eine Fließgeschwindigkeit eines Fluids (13) gemessen wird, wobei die zumindest zwei baugleichen Sensoren (17) in einem Abstand zueinander an oder in fluidischer Wirkverbindung mit einer Fluidleitung angeordnet sind.
23. Verfahren nach Anspruch 20 oder 21, **dadurch gekennzeichnet, dass** von dem zumindest einen Sensor (17) der Messeinheit (5) empfangene und von der Verarbeitungseinheit (6) verarbeitete Signale zum Kalibrieren und/oder Justieren des Laborsystems (1) verwendet werden.
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 23, **dadurch gekennzeichnet, dass** es zum Bestimmen von physikalischen und/oder chemischen, durch ein Hybridisierungssystem (2) bereitgestellten Fluidparametern durchgeführt wird.
25. Verfahren nach Anspruch 24, **dadurch gekennzeichnet, dass** mit einem in einer Nische (25) der Messeinheit (5) angeordneten Temperatursensor (24) eine Temperatur einer Oberfläche (31) des Hybridisierungssystems (2) bestimmt wird, wobei die Messeinheit (5) und die Oberfläche (31) des Hybridisierungssystems (2) relativ zueinander bewegbar sind.
26. Verfahren zum Bestimmen von durch ein Hybridisierungssystem (2) bereitgestellten Fluidparametern unter Verwendung eines Messgeräts (4) gemäss Anspruch 1, wobei zumindest eine Hybridisierungseinheit (3) des Hybridisierungssystems (2) eine Standard-Vorrichtung (33) umfasst, die in Kombination mit einem Objektträger (35) zumindest einen Hybridisierungsraum (34) definiert, wobei Fluide (13), die durch das Hybridisierungssystem (2) bereitgestellt werden, über Anschlüsse der Standard-Vorrichtung in diese zu- und/oder von dieser abgeleitet werden, **dadurch gekennzeichnet, dass** eine Messeinheit (5) des Messgeräts (4) an Stelle der Standard-Vorrichtung (33) in eine Hybridisierungseinheit (3) eingesetzt wird, wobei die Messeinheit (5) einen Messblock (15) ohne Reaktionsraum (34) und zumindest einen Sensor (17) umfasst, und wobei die Messeinheit (5) im Wesentlichen die gleichen Anschlüsse für das Zuleiten und Ableiten von durch das Hybridisierungssystem (2) bereitgestellten Fluiden (13) wie die Standard-Vorrichtung (33) umfasst und in ihren wesentlichen Dimensionen wie diese Standard-Vorrichtung (33) ausgebildet ist.
27. Verfahren nach Anspruch 26, **dadurch gekennzeichnet, dass** zumindest eine Messeinheit (5) an Stelle einer ersten Standard-Vorrichtung (33') eingesetzt wird, wobei die erste Standard-Vorrichtung (33') zumindest einen Hybridisierungsraum (34) in Kombination mit einem Objektträger (35) definiert.
28. Verfahren nach Anspruch 26, **dadurch gekennzeichnet, dass** zumindest eine Messeinheit (5) an Stelle einer zweiten Standard-Vorrichtung (33'') eingesetzt wird, wobei die Messeinheit (5) des Weiteren einen Reaktionsblock (40) umfasst, wobei der Reaktionsblock (40) mit dem Objektträger (35) zumindest einen Hybridisierungsraum (34) definiert und wobei der zumindest eine Sensor (17) die physikalischen und/oder chemischen Fluidparameter örtlich getrennt von aber simultan zu einer Hybridisierungsreaktion bestimmt.

Fig. 1 Stand der Technik

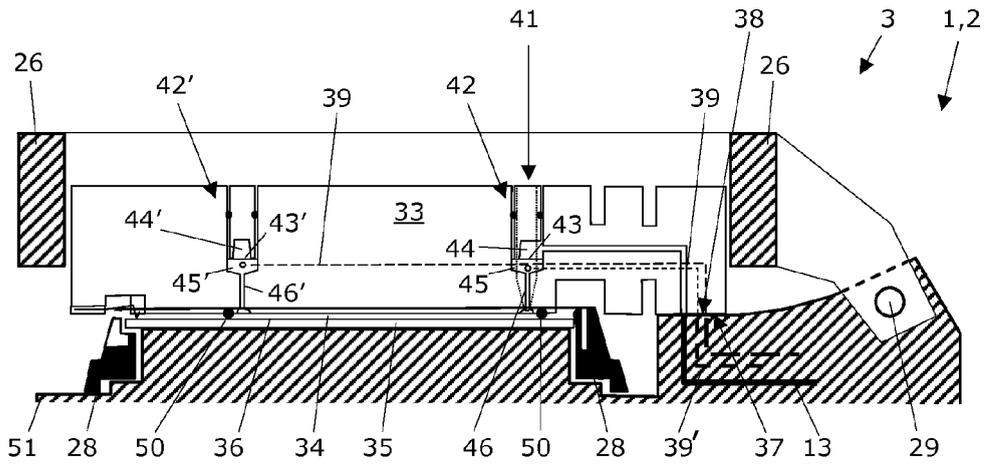


Fig. 2

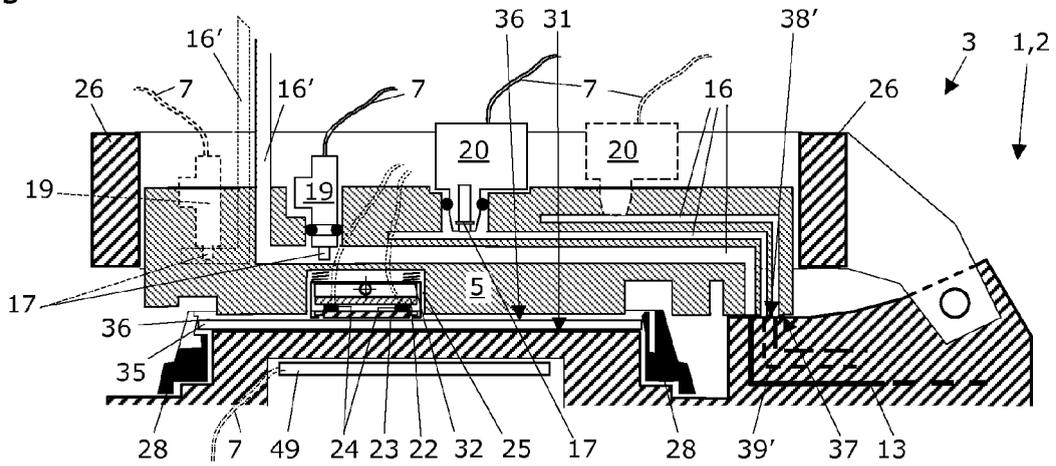


Fig. 3

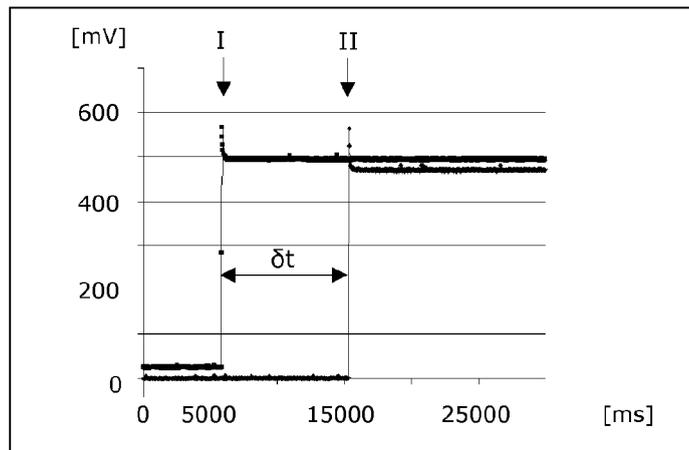


Fig. 4A

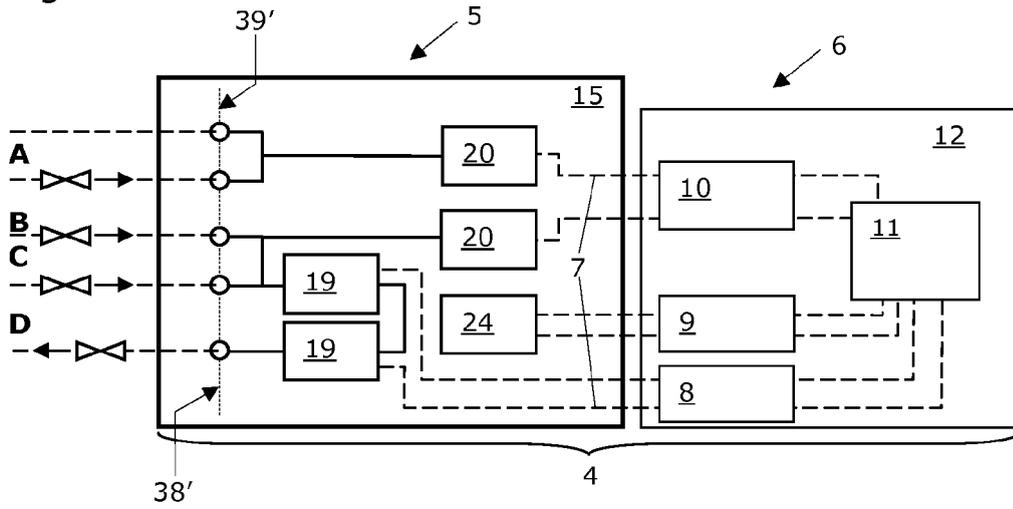


Fig. 4B

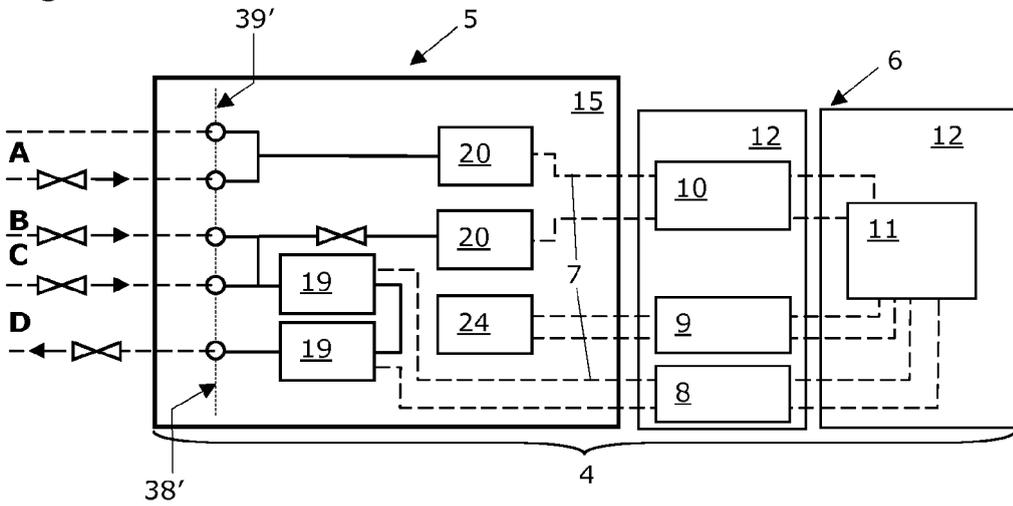


Fig. 4C

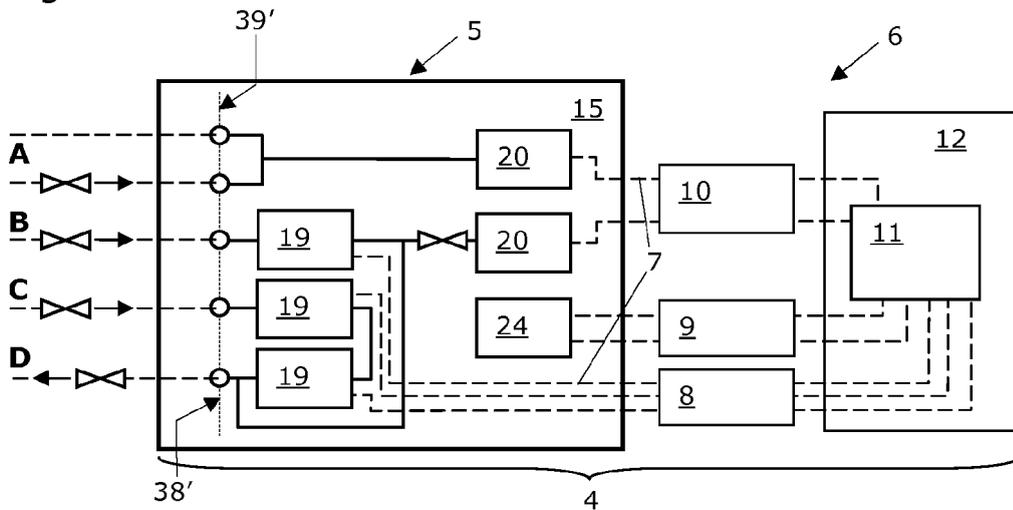


Fig. 5A

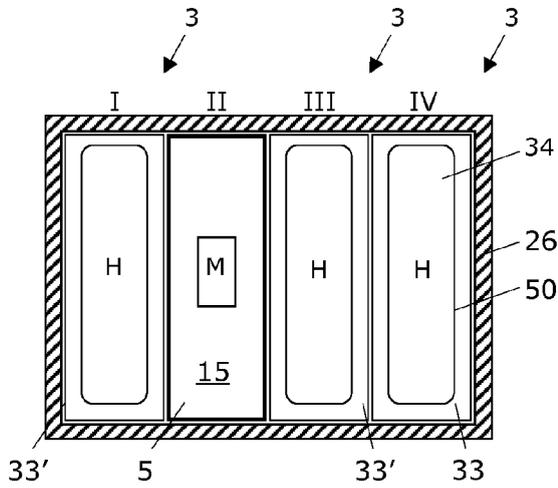


Fig. 5B

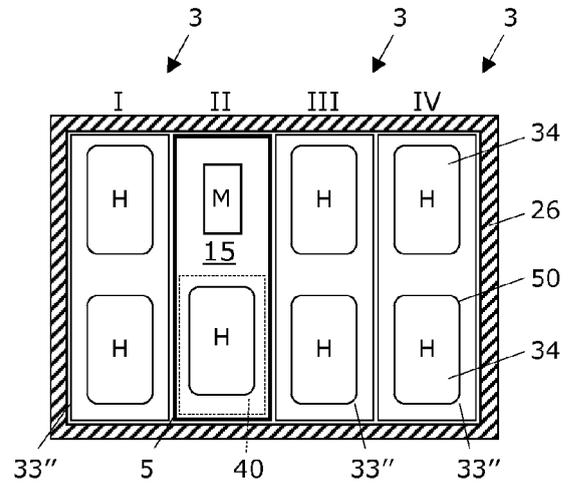


Fig. 5C

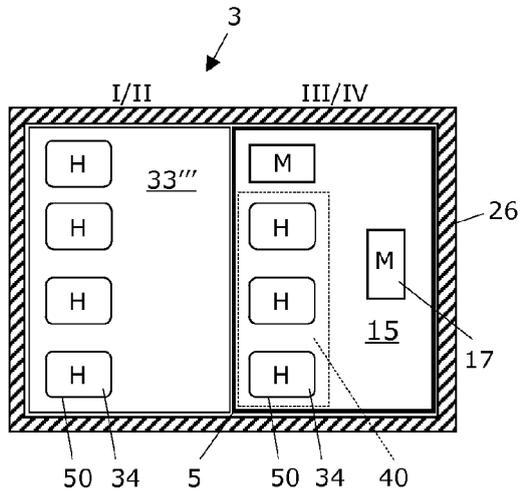
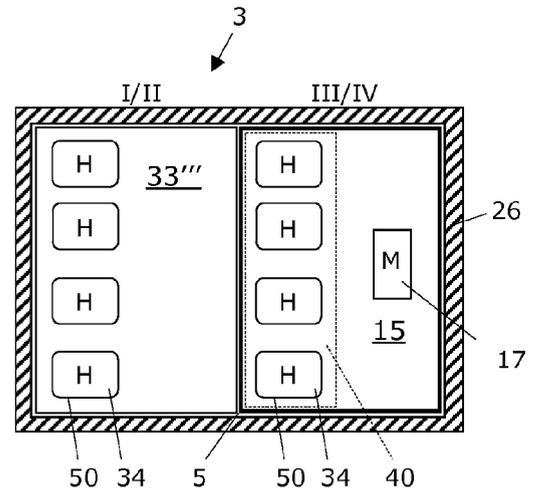


Fig. 5D





EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 09 17 5882

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
X	WO 02/072264 A (BIOMICRO SYSTEMS INC [US]; MCNEELY MICHAEL [US]; ADEY NILS [US]; SPUTE) 19. September 2002 (2002-09-19) * Zusammenfassung * * Seite 10, Zeile 6 - Seite 11, Zeile 20 * * Seite 30, Zeile 4 - Seite 31, Zeile 13 * * Seite 33, Zeile 15 - Seite 34, Zeile 29 * * Abbildungen 1,2 * * Ansprüche 68,71 *	1-28	INV. B01L3/00 B01L7/00
X,D	WO 03/106033 A (MILLENIUM BIOLOG AG [CH]; ORAM GUY [CA]; BRUNNER ANDREAS [CH]; HAGG RU) 24. Dezember 2003 (2003-12-24) * Zusammenfassung * * Beispiele 4,5 * * Seite 6, Zeile 3 - Seite 7, Zeile 30 * * Seite 9, Zeilen 7-33 * * Seite 10, Zeilen 20-27 * * Abbildungen 1,2 *	1-20, 26-28	
X	WO 00/09650 A (GENOMIC SOLUTIONS INC [US]) 24. Februar 2000 (2000-02-24) * Zusammenfassung * * Seite 3, Zeile 22 - Seite 5, Zeile 4 * * Seite 9, Zeile 30 - Seite 10, Zeile 12 * * Abbildungen 1-5 *	1-20, 26-28	RECHERCHIERTES SACHGEBIETE (IPC) B01L
A	US 5 281 516 A (STAPLETON MARILYN J [US] ET AL) 25. Januar 1994 (1994-01-25) * das ganze Dokument *	1-28	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 18. Januar 2010	Prüfer Sinn, Cornelia
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

1
EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 09 17 5882

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

18-01-2010

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02072264 A	19-09-2002	CA 2450676 A1	19-09-2002
		EP 1372848 A1	02-01-2004
		JP 4148778 B2	10-09-2008
		JP 2004533605 T	04-11-2004

WO 03106033 A	24-12-2003	AU 2003239283 A1	31-12-2003
		CA 2492491 A1	24-12-2003
		EP 1511569 A1	09-03-2005

WO 0009650 A	24-02-2000	AU 772769 B2	06-05-2004
		AU 5553299 A	06-03-2000
		AU 2004201118 A1	22-04-2004
		CA 2339163 A1	24-02-2000
		DE 69935230 T2	20-12-2007
		EP 1105458 A1	13-06-2001
		JP 2002522065 T	23-07-2002

US 5281516 A	25-01-1994	KEINE	

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- US 6238910 B [0006] [0009]
- EP 1260265 B1 [0006] [0019] [0022] [0052] [0059] [0073]
- DE 10018036 A1 [0008]
- WO 03106033 A [0010]
- EP 1614466 A2 [0019] [0022] [0023] [0052] [0068] [0073]