



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 14 674 T2 2007.09.13

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 360 515 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 14 674.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US02/05116

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 719 038.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/067004

(86) PCT-Anmeldetag: 12.02.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 29.08.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 12.11.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 13.09.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 13.09.2007

(51) Int Cl.⁸: G01R 33/12 (2006.01)

G01N 33/48 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

785403 16.02.2001 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

Quantum Design, Inc., San Diego, Calif., US

(72) Erfinder:

SAGER, E., Ronald, Carlsbad, CA 92009, US;
SIMMONDS, B., Michael, Bozeman, Montana
59715-7788, US; DIEDERICHS, H., Jost, Poway, CA
92064, US; JENSEN, G., Kurt, Poway, CA 92064,
US; BLACK, C., Randall, San Diego, CA 92121, US

(74) Vertreter:

Dr. Weber, Dipl.-Phys. Seiffert, Dr. Lieke, 65183
Wiesbaden

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR DETEKTION UND MESSUNG VON ANHÄUFUNGEN MAGNETISCHER TEILCHEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**TECHNISCHES GEBIET**

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich allgemein auf das Erfassen der Anwesenheit magnetischer Teilchen, und genauer gesagt auf das quantitative Messen von Zusammenballungen derartiger Teilchen mit Hilfe von magnetischer Gleichfelderregung und des Erfassens der Amplitude der sich daraus ergebenden Anregung der magnetischen Momente der Teilchen bzw. Partikel.

TECHNISCHER HINTERGRUND

[0002] Techniken zum Bestimmen der Anwesenheit und möglicherweise auch des Konzentrationsniveaus kleiner Partikel in einer größeren Mischung oder Lösung, in welcher sich die Partikel befinden, ist schon viel Aufmerksamkeit zuteil geworden. Unter gewissen Umständen ist es wünschenswert, sehr niedrige Konzentrationen gewisser organischer Verbindungen zu messen. In der Medizin ist es beispielsweise sehr zweckmäßig, die Konzentration einer gegebenen Molekülart zu messen, die sich üblicherweise in Lösung befindet, und die entweder natürlicherweise in physiologischen Flüssigkeiten (z. B. Blut oder Urin) vorhanden ist oder die in das lebende System eingeführt worden ist (beispielsweise Drogen oder andere Kontaminationsstoffe).

[0003] Ein breiter Ansatz, der verwendet wird, um die Anwesenheit einer bestimmten interessierenden Verbindung zu erfassen, ist die Immunoassay-Technik, bei welcher die Erfassung einer gegebenen Molekülart, die im allgemeinen als der Ligand bezeichnet wird, durch Verwendung einer zweiten Molekülart bewirkt wird, die oftmals als der Antiligand oder Rezeptor bezeichnet wird und die sich spezifisch an den interessierenden Liganden bindet. Die Anwesenheit des interessierenden Liganden wird erfasst durch Messen oder direktes oder indirektes Ableiten des Ausmaßes der Bindung des Liganden an den Antiliganden.

[0004] Eine gute Diskussion verschiedener Detektions- und Messmethoden findet sich in dem US-Patent 4,537,861 (Elings et al.). Das Patent ist auf verschiedene Arten gerichtet, um homogene Immunoassays in einer Lösung von einer Bindungsreaktion zwischen einem Liganden und einem Antiliganden zu erhalten, die typischerweise ein Antigen und ein Antikörper sind. Die Lehre von Elings besteht darin, ein räumliches Muster zu erzeugen, welches durch ein räumliches Feld bzw. eine räumliche Anordnung getrennter Bereiche von Antiliganden Material gebildet wird, welches auf einem festen Substrat angebracht ist. Der entsprechende Ligand, der zuvor markiert wurde, indem ein Molekül oder Teilchen daran angebracht wurde, das eine bestimmte physikalische Ei-

genschaft hat, wird dann über dem festen Substrat verteilt, so dass der markierte Ligand eine Bindungsreaktion mit dem Antiliganden in dem räumlichen Muster erzeugen kann. Nachdem die markierten, verbundenen Komplexe sich in den räumlichen Mustern angesammelt haben, wird eine Ausrüstung verwendet, um das feste Substrat abzutasten, wodurch die physikalische Eigenschaft der Markierungen gemessen wird, um das gewünschte Immunoassay bereitzustellen. Der Scanner kann unter anderem auf Fluoreszenz optischer Dichte, Lichtstreuung, Farbe und Reflektionsfähigkeit beruhen. Zusätzlich lehrt Elings weiterhin, dass auch magnetische Teilchen entweder an dem Liganden oder an dem markierten Liganden angebracht werden können für den Zweck der Ansammlung der markierten verbundenen Komplexe bzw. Komplexverbindungen innerhalb der Lösung oder auf der vorbereiteten Substratoberfläche, woraufhin die Abtast- bzw. Scan-Techniken, die zuvor beschrieben wurden, verwendet werden.

[0005] In der Tat sind magnetische Teilchen, die aus Magnetit und einem inerten Matrixmaterial hergestellt wurden, seit langem auf dem Gebiet der Biochemie verwendet worden. Sie liegen im Größenbereich von einigen wenigen Nanometern bis zu wenigen Mikrometern im Durchmesser und können von 15 % bis 100 % Magnetit enthalten. Oft werden sie als superparamagnetische Teilchen bzw. Partikel oder in dem größeren Größenbereich als magnetische „Perlen“ bezeichnet. Das übliche Verfahren besteht darin, die Oberfläche der Teilchen mit irgendeinem biologisch aktiven Material zu beschichten, welches dazu führt, dass sie sich sehr fest mit spezifischen mikroskopischen, interessierenden Objekten oder Teilchen verbinden (z. B. mit Proteinen, Viren, Zellen oder DNA-Fragmenten). Die magnetischen Teilchen werden dann "Handhaben", mit welchen die Objekte bewegt oder immobilisiert werden können, indem ein magnetischer Gradient verwendet wird, welcher üblicherweise durch einen starken Dauermagneten geliefert wird. Das Patent von Elings ist ein Beispiel dieser Verwendung magnetischer Teilchen. Speziell konstruierte Halterungen welche Seltenerd-Magnete und Polstücke aus Eisen verwenden, sind für diesen Zweck kommerziell erhältlich.

[0006] Auch wenn diese magnetischen Teilchen primär für das Bewegen oder Immobilisieren der gebundenen Objekte verwendet wurden, ist einige experimentelle Arbeit auch für die Verwendung von Teilchen als Anzeige- bzw. Markierelemente zum Erfassen der Anwesenheit der gebundenen Komplexe aufgewendet worden. Historisch ist die Erfassung und Quantifizierung gebundener Komplexe mit Hilfe von radioaktiven, fluoreszenten oder phosphoreszenten Molekülen bewerkstelligt worden, welche mit den interessierenden Komplexen verbunden wurden. Diese früheren Markiertechniken haben verschiedene wichtige Schwachpunkte. Radioaktive Verfahren

bringen Gesundheits- und Handhabungsprobleme hinsichtlich des resultierenden, schwachstrahlenden radioaktiven Abfalls mit sich und sie sind außerdem relativ langsam. Fluoreszenz- oder Phosphoreszenz-Techniken sind hinsichtlich ihrer quantitativen Genauigkeit und ihres Dynamikbereiches begrenzt, weil die emittierten Photonen durch andere Materialien in der Probe absorbiert werden können (siehe japanische Patentveröffentlichung 63-90765, veröffentlicht am 21. April 1988, Fujiwara et al.). Weiterhin fällt das Signal von fluoreszenten oder phosphoreszenten Molekülen normalerweise während einer Periode von Stunden oder bestenfalls Tagen ab.

[0007] Andererseits ist es, da das Signal von einem sehr kleinen Volumen magnetischer Teilchen außerordentlich gering ist, natürlich bzw. verständlich, dass die Forscher versucht haben, Detektoren auf der Basis von supraleitenden Quanteninterferenzgeräten (Superconducting Quantum Interference Devices – SQUIDs) aufzubauen, die bekanntermaßen die empfindlichsten Detektoren magnetischer Felder für viele Anwendungen sind. Mit diesem Ansatz sind allerdings einige beträchtliche Schwierigkeiten verknüpft. Da die Aufnahmeschleifen bzw. -spulen des SQUID auf Kryotemperaturen gehalten werden müssen, muss auch die Probe abgekühlt werden, um eine sehr enge Ankopplung an diese Schleifen bzw. Spulen zu erhalten. Dieser Vorgang macht die Messungen in unakzeptabler Weise umständlich und ist für viele biotechnologische Anwendungen ungeeignet. Zusätzlich macht die generelle Komplexität von SQUIDs und ihren zugehörigen Kryo-Komponenten diese außerordentlich teuer und im allgemeinen ungeeignet für die Verwendung als preiswertes Tischgerät. Selbst ein Modell, welches auf „hoch-T_c“ Supraleitern beruht, kann diese Einwände nicht vollständig außer Kraft setzen und würde verschiedene neue Schwierigkeiten mit sich bringen, wie es in Fujiwara et al. diskutiert wird.

[0008] Eher traditionelle Ansätze zum Erfassen und Quantifizieren der magnetischen Teilchen umfassen typischerweise irgendeine Form der Kraft-Magnetometrie, wobei die Probe in einem starken magnetischen Gradienten angeordnet wird und die auf die Probe wirkende resultierende Kraft gemessen wird. In einem Kraftausgleichmagnetometer wird beispielsweise die Kraft als scheinbare Veränderung des Gewichtes der Probe gemessen, während der Gradient verändert wird. Ein Beispiel für diese Technik ist in den Patenten 5,445,970 und 5,445,971 von Rohr dargestellt. Eine ausgeklügeltere Technik misst den Einfluss des Teilchens auf die Ablenkung oder Vibration eines mikromechanischen Auslegerhebels (siehe Baselt et al., A Biosensor Based an Force Microscope Technology, Naval Research Lab., J. Vac. Science Tech. B., Vol 14, No. 2, 5pp, April 1996). Diese Ansätze sind alle in der Hinsicht begrenzt, als sie auf der Umwandlung eines intrinsischen magnetischen Ef-

fektes in eine mechanische Antwort beruhen, die dann von einer großen Vielfalt anderer mechanischer Effekte, wie z. B. Vibrationen, Viskosität und Auftrieb unterschieden werden müssen, welche die beabsichtigte Messung beträchtlich stören können.

[0009] Die GB 2 207 570 beschreibt eine weitere Anordnung zum Erfassen der Anwesenheit magnetischer Teilchen.

[0010] In dem US-Patent 6,046,585 beschreibt Simmonds eine Technik und Verwendung eines kleinen Bereiches (des „Spaltes“) in einem toroidförmigen Magnetisierer, innerhalb dessen man ein Paar (oder mehrere Paare) induktiver Detektorspulen anordnet und ein hochfrequentes Wechselfeld (das „Treiberfeld“) erzeugt. In dieser Implementierung werden die Erfassungspulen hinsichtlich ihrer Größe sorgfältig aneinander angepasst, jedoch gegensinnig gewickelt, so dass bei Abwesenheit irgendwelcher anderen magnetischen Materialien, (wie z. B. der Magnetteilchen, die Teil von magnetischen Komplexverbindungen sind) das Paar von Spulen eine Ausgangsspannung von Null erzeugt. Mit anderen Worten das Treiberfeld koppelt exakt das selbe in jede der gegensinnig gewickelten Spulen, jedoch mit entgegengesetzter Polarität, so dass die Spannungen von den einzelnen Spulen sich algebraisch exakt auf Null addieren.

[0011] Wenn die Ansammlung magnetischer Teilchen auf einem festen Substrat in einem Spalt in einem Abstand zu den Erfassungspulen angeordnet wird, erzeugt das oszillierende Treiberfeld eine entsprechende oszillierende Magnetisierung in den magnetischen Teilchen, die durch Erfassungsspulen erfasst werden kann. In dem Patent von Simmonds ist die körperliche Größe der Teilchenansammlung sehr nahe an die Größe einer der Erfassungsspulen angepasst, so dass die Ansammlung von Teilchen zu einem ersten Zeitpunkt in einer Spule ein Signal liefert, wenn das Substrat an der Anordnung von Detektionsspulen vorbeibewegt wird. In diesem Sinne kann man sich die Ansammlung der magnetischen Teilchen so vorstellen, dass sie das effektive Gleichgewicht der Erfassungsspulenanzordnung verändern, wenn sich die Teilchenansammlung entlang der Erfassungsspulen bewegt. Nach der Lehre von Simmonds erhält man das größte Signal von irgendeiner gegebenen Ansammlung magnetischer Teilchen, wenn die physikalischen Abmessungen der Ansammlung den Maßen einer der individuellen Spulen in dem Array von Erfassungsspulen entspricht.

[0012] Gemäß der Implementierung von Simmonds erfüllt das hochfrequente Wechselfeld (das typischerweise eine maximale Amplitude von 500 bis 1000 Oersted hat) zwei Funktionen. Zunächst erzeugt es eine große Magnetisierung in den magnetischen Teilchen und zum zweiten bewirkt die Hochfrequenzna-

tur des oszillierenden Feldes, dass die Magnetisierung der magnetischen Teilchen mit der selben Frequenz wie das Treiberfeld oszilliert (typischerweise in der Größenordnung von 100 KHz). Da die in den induktiven Detektorspulen induzierte Spannung proportional zur Frequenz des erfassten Signals ist, erhöht die Verwendung eines Hochfrequenztreiberfeldes mit den induktiven Detektorspulen die Empfindlichkeit des Gerätes und ermöglicht es, eine extrem kleine Menge magnetischer Teilchen zu erfassen.

[0013] Eine anhängige Patentanmeldung, die sich auf die von Simmonds offenbarte Erfindung bezieht, erweitert das grundlegende Konzept auf verschiedene Weise. Zunächst beschreibt sie die Verwendung eines E-Kern-Modells, um eine höhere Symmetrie bei der Ausbildung des Spaltes bereitzustellen und um dadurch zu erlauben, dass man große Treiberfelder erzeugen kann, während ein hohes Maß an Ausgleich bezüglich der Erfassungsspulen beibehalten wird. Zum zweiten offenbart es die Verwendung von alternativen Erfassungssystemen, einschließlich der Verwendung anderer Sensoren, wie z. B. Fluxgate, Riesenmagnetwiderstand (GMR), kolossaler Magnetwiderstand (CMR) und Hall-Effekt Sensoren, welche allesamt nach wie vor ein AC-Treiberfeld verwenden.

[0014] Das von Simmonds beschriebene Erfassungssystem verwendet das fundamentale magnetische Verhalten des Materials, welches die magnetischen Partikel aufweist, um ihre Magnetisierung zu erfassen und zu messen. Die Perlen bzw. Körnchen, die in diese Anwendungen verwendet werden, werden typischerweise als superparamagnetisch beschrieben, d. h., dass die Körnchen nur dann magnetisch sind, wenn sie in einem angelegten magnetischen Feld angeordnet werden. Genauer gesagt sind sie bei Abwesenheit eines von außen angelegten Feldes nicht magnetisch, was damit äquivalent ist, dass die Körnchen keine (Null) remanente Magnetisierung haben. In der Tat werden die Körnchen, welche in biotechnologischen Anwendungen verwendet werden, sehr sorgfältig dafür ausgelegt, dass sie eine remanente Magnetisierung von Null haben, da Körnchen, welche eine remanente Magnetisierung haben, zusammenhängen und Klumpen bilden, wenn sie in einer Lösung angeordnet werden, was eine Vielfalt von Problemen verursacht. Jede Einrichtung, die dafür ausgelegt ist, die Magnetisierung der Körnchen, welche typischerweise in biotechnologischen Anwendungen verwendet werden, zu erfassen und zu messen, kann demnach nur funktionieren, wenn ein externes Feld an den Körnchen angelegt wird, während die Messung durchgeführt wird. Diese Situation ist zu unterscheiden von den Techniken, die bei der magnetischen Aufzeichnung verwendet werden, bei welcher der magnetische Film oder das Band oder die Platte speziell dafür ausgelegt ist, eine hohe remanente Magnetisierung und eine hohe Koerzitivkraft zu

haben. (Die Koerzitivkraft bzw. das Koerzitivfeld eines Materials liefert den Wert des magnetischen Feldes, welches angelegt werden muss, um das Material vollständig zu entmagnetisieren). In der Tat ist bei Aufzeichnungsaufwendungen die hohe remanente Magnetisierung das Mittel, durch welche die Information im eigentlichen Sinne gespeichert wird.

[0015] Die magnetischen Teilchen, die typischerweise in biotechnologischen Anwendungen verwendet werden, bestehen aus Eisenoxid, welches typischerweise eine Mischung aus Fe_3O_4 und Fe_2O_3 ist, und Messungen an Teilchen von einer Vielfalt von Herstellern haben gezeigt, dass die Sättigungsmagnetisierung all dieser Teilchen unabhängig von ihrer Größe etwa 300 Oersted beträgt. Dies ist ein sehr typisches Sättigungsfeld für diese Art von Ferritmaterien. Genauer gesagt bedeutet dies, dass unterhalb von etwa 500 Oersted das Anlegen eines größeren Feldes an den Teilchen die Magnetisierung der Teilchen erhöht und potentiell auch das zu erfassende Signal erhöht. Bei Feldern oberhalb des Sättigungsfeldes wird dieser Effekt jedoch deutlich reduziert, so dass weitere Steigerungen des angelegten Magnetfeldes nur wenig oder keine Erhöhung der Magnetisierung der Teilchen erzeugen. Weiterhin existieren in praktisch jedem magnetischen Erfassungssystem Rauschquellen, welche proportional zu dem umgebenden magnetischen Feld anwachsen. Das Erhöhen des angelegten Feldes über das Sättigungsniveau hinaus kann also tatsächlich die Messung verschlechtern, indem ihr Signal-zu-Rausch-Verhältnis verschlechtert wird. Das Erhöhen des angelegten Feldes kann auch dazu beitragen, dass der unerwünschte Beitrag zu dem Signal von ferrimagnetischen Verunreinigungen deutlicher hervortritt. Wenn man also die Anzahl von vorhandenen Teilchen bestimmen will, indem man ihre Magnetisierung misst, wird man das optimale Signal-zu-Rausch-Verhältnis für eine solche Messung typischerweise erzielen durch Anlegen eines Magnetfeldes, welches in etwa das selbe ist wie das Sättigungsfeld der Teilchen – in unserem Fall etwa 500 Oersted.

[0016] Wie oben erläutert beschreibt das Simmonds-Patent eine Technik zum Durchführen quantitativer Messungen von superparamagnetischen Teilchen in gebundenen Komplexen bzw. Komplexverbindungen durch Anlegen eines großen oszillierenden Magnetfeldes an den Teilchen und Erfassen der in den Teilchen induzierten oszillierenden Magnetisierung. In dieser Implementierung müssen die Sensoren von dem Typ sein, welcher in Anwesenheit eines großen oszillierenden Magnetfeldes gut funktioniert. Die Simmonds-Vorrichtung ist extrem empfindlich und arbeitet sehr gut. Es gibt jedoch mehrere Faktoren, die zu der Komplexität des Simmonds-Modells beitragen. Das wichtigste ist, dass, da das Simmonds-Erfassungssystem mit einer hohen Frequenz arbeitet (typischerweise etwa 100 KHz), es kapaziti-

ve Kopplungseffekte zwischen der Kombination aus Probe/Substrat und den Erfassungsspulen gibt. Zusätzlich unterliegen derartige Hochfrequenzsysteme immer irgendwelchen Phasenverschiebungen zwischen dem angelegten AC-Treiberfeld und dem erfassten Signal. Diese Effekte können sehr groß sein, wenn man bei einem solchen Erfassungssystem mit 100 KHz arbeitet und sie müssen exakt berücksichtigt werden, damit das System eine exakte Messung der Magnetisierung der Teilchen machen soll. Weiterhin erfordert das Erzeugen des hochfrequenten AC-Treiberfeldes in dem Spalt des torusförmigen Magnetisierers einen erheblichen Betrag an Energie, was die Möglichkeit von thermischer Drift in der Detektorelektronik hervorruft, insbesondere unmittelbar nachdem die Einheit zunächst erregt bzw. unter Strom gesetzt worden ist. Das Erfordernis der hohen Energie bzw. Stärke für das AC-Treiberfeld bringt auch eine Beschränkung hinsichtlich der Zeitdauer mit sich, während welcher irgendein derartiges System laufen kann, wenn es mit Batterien betrieben wird. Und schließlich können der AC-Antrieb in dem Magneten und der Spule potentiell RF-Emissionen erzeugen, welche abgeschirmt werden müssen.

OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

[0017] Allgemein gesprochen stellt die vorliegende Erfindung ein in hohem Maße vereinfachtes und preiswertes Verfahren gemäß Anspruch 15 und der Vorrichtung gemäß Anspruch 1 bereit für das direkte Erfassen und Messen sehr kleiner Ansammlungen magnetischer Teilchen (beispielsweise Magnetit), und dementsprechend der interessierenden, gebundenen Komplexe.

[0018] Ein zentrales Merkmal der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung eines magnetischen Gleichfeldes (welches das zeitvariiierende Treiberfeld im Stand der Technik ersetzt), um eine Magnetisierung in den magnetischen Teilchen zu induzieren, kombiniert mit der Verwendung von Hall-Sensoren, um die induzierte Magnetisierung zu erfassen. Die Vorteile der Verwendung eines Gleichfeldes anstatt eines zeitlich variiierenden Feldes bzw. Wechselfeldes sind beträchtlich.

[0019] Das Erzeugen eines magnetischen Gleichfeldes in der Implementierung der vorliegenden Erfindung erfordert keine das Feld erzeugende Stromquelle, ist wesentlich einfacher zu implementieren als das mit Wechselstrom getriebene frühere System nach dem Stand der Technik, und kann die Kosten der Komponenten um etwa zwei Größenordnungen herabsetzen. Das erforderliche magnetische Gleichfeld kann erzeugt werden ohne Stromverbrauch, indem preiswerte Dauermagnete und ein oder zwei Eisenstücke verwendet werden, um das passende Feldprofil bereitzustellen. In einem beispielhaften Prototypen kosteten die Komponenten, die für die Er-

zeugung des Magnet-Feldes verwendet wurden, weniger als etwa 25 Cent. Im Gegensatz dazu liegen die Kosten für die Komponenten, welche verwendet wurden, um das bei früheren Einrichtungen benutzte, hochfrequente AC-Feld zu erzeugen, mehr als 20 Dollar und erforderten beträchtliche Energie.

[0020] Die erforderliche Energie für die Erzeugung des 100 KHz-AC-Feldes beschränkte auch das Volumen des Messbereiches (des Spaltes) in den Einrichtungen, welche ein AC-Treiberfeld verwenden, da die Leistung bzw. Energie, die erforderlich ist, um das Feld zu erzeugen, mit dem Volumen des Spalts ansteigt. Das Erhöhen des Verhältnisses von Fläche zu Höhe des Spaltes verbessert die Gleichförmigkeit des Feldes in dem Spalt, jedoch bringt dies in Systemen, welche AC-Treiberfelder verwenden, den Nachteil erhöhten Energieverbrauchs mit sich. Das Vergrößern des Volumens des Spaltes bei Verwendung eines magnetischen Gleichfeldes erfordert lediglich, dass etwas größere Dauermagnete verwendet werden. Ein Prototypsystem erzielt Felder in der Größenordnung von 1000 Oersted in Spalten, welche mehr als das Zweifache des Volumens des AC-Systems von Simmonds hatten.

[0021] Das relativ große magnetische Feld, welches erforderlich ist, um diese Messungen zu optimieren (in der Größenordnung von 500 Oersted) ist inkompatibel mit einigen Sensortypen. Die Empfindlichkeit von Hall-Sensoren wird jedoch in hohen Feldern nicht nennenswert beeinträchtigt. In der Tat können Hall-Sensoren so ausgelegt werden, dass sie in Feldern in dieser Größe optimal arbeiten. Der Sensorbereich sollte auch an die Probengröße angepasst werden, um die Messempfindlichkeit zu maximieren. Während andere Typen von Magnetsensoren, einschließlich GMR- und CMR-Sensoren so konstruiert werden können, dass sie die obigen Kriterien erfüllen, sind Hall-Sensoren, welche diese Kriterien erfüllen, ohne weiteres verfügbar und preiswert.

[0022] Ein typischer Hall-Sensor, der in dieser Art von Implementierung verwendet werden könnte, wird mit einem Strom von etwa 10 bis 20 Milliampere vorgespannt. Die Ausgangsspannung des Sensors ist proportional sowohl zu dem angelegten Feld als auch zum Vorspannstrom. Variationen in dem Vorspannstrom erzeugen also entsprechende Variationen in dem Ausgangssignal und es kann schwierig sein, elektronisch extrem stabile Gleichströme zu erzeugen. Dieses Problem kann jedoch leicht angegangen werden, indem man einen Wechselstrom an den Hall-Sensoren anlegt, typischerweise mit wenigen KHz, was die Erzeugung sehr stabiler Spitzenamplituden erlaubt. Das Vorspannen der Hall-Sensoren auf diese Weise erlaubt auch, dass das Erfassungssystem mit einigen wenigen KHz arbeitet und zieht damit Vorteil aus Phasendetektionstechniken, um die verfügbaren Signal-zu-Rausch-Niveaus beträchtlich

zu verbessern. (Es versteht sich jedoch, dass für die vorliegende Erfindung kein Wechselstrom erforderlich ist, wobei dann höhere Anforderungen an die Stabilität der Elektronikschaltung zu stellen sind, die den Vorspannstrom für die Sensoren liefert).

[0023] Ein Erfassungssystem, welches ein magnetisches Gleichfeld verwendet, ist auch in hohem Maße immun gegenüber kapazitiven Effekten zwischen der Probe und den Hall-Sensoren. Bei dem Hochfrequenzwechselstromsystem von Simmonds können die dielektrischen Eigenschaften in dem Probensubstrat eine beträchtliche kapazitive Kopplung zwischen den induktiven Erfassungsspulen verursachen, was Fremdsignale hervorruft. Während diese unter Verwendung geeigneter Phasenerfassungsmethoden unterdrückt werden können, ist das DC-System, welches Hall-Sensoren verwendet, in hohem Maße unempfindlich gegenüber kapazitiven Wechselstromkopplungseffekten.

[0024] In der bevorzugten Ausführungsform werden zwei individuelle Hall-Sensoren nebeneinander in einem angelegten Magnetfeld angeordnet, um ein angepasstes Paar von Sensoren zu bilden. Jeder Sensor erzeugt ein Signal, welches das Magnetfeld anzeigt, welches durch den Sensor erfasst wird. Das Signal von einem Sensor wird von dem des anderen subtrahiert, um ein resultierendes Signal zu bilden, welches die Differenz des Magnetfeldes in einem Sensor gegenüber dem Signal des anderen Sensors anzeigt. Das Durchführen dieser Subtraktion von Signalen in elektronischer Weise schwächt das sich aufgrund des angelegten Feldes ergebende unerwünschte Signal beträchtlich ab. Eine solche Konfiguration von Sensoren wird in der Industrie der magnetischen Erfassung als ein „Gradiometer“ bezeichnet.

[0025] In der Praxis wird die Messung ausgeführt durch Bewegen eines wohldefinierten Musters magnetisierbarer Teilchen über die beiden Hall-Sensoren hinweg und in dichtem Abstand zu diesen, während die Teilchen gleichzeitig dem magnetischen Gleichfeld ausgesetzt werden. Wie es in dem Stand der Technik gemäß Simmonds gelehrt wird, ist es wichtig, dass die räumlichen Abmessungen des Musters magnetischer Teile sehr gut zu den physikalischen Maßen des Hall-Sensors passen. In diesem Fall wird das Muster magnetischer Teilchen durch den ersten Hall-Sensor erfasst, während es sich vorbeibewegt, und dann, nach dem Verlassen des Erfassungsbereiches des ersten Sensors, wird es anschließend durch den zweiten Hall-Sensor erfasst. Da die beiden Hall-Sensoren in der Weise zusammengeschaltet sind, dass sie Signale entgegengesetzter Polarität erzeugen, ist das Differenzsignal zwischen den beiden Sensoren eine Funktion der Position des räumlichen Musters, während es sich an den beiden Sensoren vorbeibewegt, und zeigt damit die Anzahl der

vorhandenen Teilchen an.

KURZBESCHREIBUNG DER FIGUREN

[0026] Die Aufgaben, Merkmale und Vorteile der Erfindung erkennt man noch besser aus der folgenden genauen Beschreibung, wenn diese in Verbindung mit den beigefügten Zeichnungen gelesen wird, von denen:

[0027] [Fig. 1](#) eine perspektivische Darstellung einer bevorzugten Ausführungsform der Vorrichtung gemäß der Erfindung ist,

[0028] [Fig. 2](#) einen Hall-Sensor zeigt, wie er in der Ausführung nach [Fig. 1](#) verwendet wird,

[0029] [Fig. 3](#) eine perspektivische Ansicht einer alternativen Ausführungsform der Erfindung ist,

[0030] [Fig. 4](#) ein Blockdiagramm einer beispielhaften Schaltung ist, die mit der Ausführungsform nach [Fig. 1](#) verwendet werden würde,

[0031] [Fig. 5](#) ein Blockdiagramm einer beispielhaften Schaltung ist, die mit der Ausführungsform nach [Fig. 3](#) verwendet werden könnte,

[0032] [Fig. 6](#) ein Blockdiagramm ist, welches eine alternative Art und Weise der Vorspannung der Hall-Sensoren nach [Fig. 1](#) beinhaltet,

[0033] [Fig. 7](#) ein schematischer Querschnitt ist, welcher die Bewegung der Proben relativ zu den Sensoren nach [Fig. 1](#) zeigt, und

[0034] [Fig. 8](#) eine Wiedergabe der Sensorsausgangswerte entsprechend der in [Fig. 7](#) dargestellten Bewegung ist.

BESTE ART DER AUSFÜHRUNG DER ERFINDUNG

[0035] Gemäß den Figuren und insbesondere gemäß [Fig. 1](#) ist eine Vorrichtung **10** dargestellt, die gemäß der Erfindung ausgelegt ist. Ein Dauermagnetaufbau **11** ist dargestellt in Form einer E-Gestalt, wobei ein Spalt **12** zwischen den Segmenten **13** und **14** des mittleren Schenkels ausgebildet wird. Der Magnet besteht aus Magnetelementen **11A** und **11B** und Eisenpolstücken **11C** und **11D**. Hall-Sensoren **15** und **16** sind auf einer Oberfläche **17** montiert, die man sich als eine flexible gedruckte Schaltkreisplatine vorstellen kann, welche alle externen Anschlüsse bereitstellt, die zwischen den Hall-Sensoren und der Schaltung erforderlich sind, mit welcher sie mit Hilfe der Leitungen in dem Ansatz **18** verbunden sind.

[0036] Die Probe **21** wird in einem definierten Muster (im Allgemeinen 1 mm × 2 mm) auf dem Substrat

22 angeordnet und wird in den Spalt **12** hinein und über die Hall-Sensoren **15** und **16** hinweg bewegt, um Ausgangssignale aus der Schaltung beispielsweise gemäß [Fig. 4](#) zu liefern, wie es unten erläutert wird. Weitere Einzelheiten dieser Bewegung und der Sensorausgangsgrößen werden später im Zusammenhang mit der Diskussion der [Fig. 7](#) und [Fig. 8](#) dargelegt.

[0037] Als eine alternative Verbesserung könnte das Substrat **22** mit einer Erweiterung **20** ausgestattet sein, auf welcher sich ein aufgedruckter Barcode **19** befindet. Der Barcode wird durch einen optischen Detektor oder einen Barcodeleser **28** gelesen, der mit geeigneten elektrischen Anschlüssen **29** dargestellt ist. Der Barcode ist von dem Probenmuster **21** um eine vorbestimmte Distanz beabstandet und der Leser **28** hat eine feste Position bezüglich der Hall-Sensoren. Die von dem Leser empfangenen Signale können dann Informationen über die Position des Probenmusters bezüglich der Hall-Sensoren liefern.

[0038] Wie man sich vorstellen kann, ist der optische Detektor ein ziemlich ausgeklügeltes kommerzielles Gerät, welches jedes Mal dann, wenn eine Barcodelinie durch den Detektor hindurchläuft, zwei Impulse ausgibt. Der erste Impuls entspricht der ansteigenden Flanke der Barcodelinie und der zweite Impuls (in der Quadratur) entspricht der abfallenden Flanke der Barcodelinie. In dieser Implementierung werden drei Impulse verwendet, um die Datenaufnahmeelektronik auszulösen, welche den Spannungsausgangswert der beiden Hall-Sensoren misst und speichert, und diese Impulse werden auch verwendet, um die Stromumkehr zu steuern, wenn ein Wechselstrom verwendet wird, um die Hall-Sensoren vorzuspannen. In ähnlicher Weise können die Impulse von dem optischen Detektor (oder möglicherweise einem zweiten optischen Detektor) verwendet werden, um den Datenaufnahmevergäng auszulösen und abzuschließen. Die Barcodenformation kann also dem elektronischen Steuersystem mitteilen, wann es die Datenaufnahme beginnen und stoppen soll und kann ebenso die Positionsinformation für jede Messung des Signals der Hall-Sensoren bereitstellen, während die Probe sich vorbeibewegt.

[0039] Das Arbeitsprinzip eines Hall-Sensors ist in [Fig. 2](#) dargestellt. Ein Wechselstrom niedriger Frequenz wird bei I_+ und I_- angelegt, um den Hall-Sensor **15** vorzuspannen bzw. zu erregen, dessen empfindliche Fläche **15B** sich auf dem Substrat **15A** befindet. Ausgangsspannungen V_+ und V_- werden an der Schaltung der [Fig. 4](#) und [Fig. 5](#) angelegt, wie es später noch genauer erläutert wird. Das angelegte Magnetfeld von dem Magneten **11** wird durch einen Pfeil **23** wiedergegeben.

[0040] Die Schaltung nach [Fig. 4](#) bezieht sich auf die Ausführungsform nach [Fig. 1](#). In dieser bevor-

zugten Ausführungsform wird das Hallsensor-Paar durch einen Wechselstrom **24** niedriger Frequenz erregt. Die Ausgangsspannungssignale von dem Sensorspaar werden hochimpedant durch Verstärker **25** und **26** erfasst. Diese Schaltung erzeugt dann Signale, welche die Summe und Differenz der Sensorsignale in dem Paar anzeigen. Eine weitere Signalverarbeitung durch eine Ausgleichsstufe **27** wird bereitgestellt durch Einstellen der Ausgleichsverstärkung mit Hilfe des Elementes **30**, um das Ausgangssignal dieser Stufe bei Abwesenheit einer magnetischen Probe in der Nähe der Sensoren minimal zu machen. Das resultierende Signal aus der Ausgleichsstufe wird dann als Signaleingang für eine Lock-In-Stufe **31** verwendet. Eine Referenzeingangsgroße in die Lock-In-Stufe wird vorzugsweise synchron von der Erregungsquelle **24** über den Signalverstärker **32** eingekoppelt. Der Ausgangswert der Lock-In-Stufe repräsentiert die Menge an vorhandenem Teilchenmaterial. Ein geeigneter Ausgangswert könnte auch auf andere Weise ohne die synchron angekoppelte Erregungsquelle an der Lock-In-Stufe erhalten werden.

[0041] Die Lock-In-Stufe wird verwendet für die Signalverarbeitung mit Hilfe der Lock-In-Technik. Diese Technik ist üblich und wird auf dem Gebiet der Signalverarbeitung auch als „phasensensitive Erfassung“, „Mischen“ und „Heterodynmessung“ bezeichnet. Sie wird beschrieben als eine Signalverarbeitungsstufe, die zwei Eingänge und einen Ausgang hat. Die Technik umfasst das Erregen der Messvorrichtung mit einem AC-Signal und das Suchen nach einem Ausgangssignal, welches synchron zu der Wechselereignung ist. Diese Technik dient dazu, Signalrauschen und Störungen, die in der Erfassungsvorrichtung vorhanden sind, zu unterdrücken. In der Ausführungsform nach [Fig. 4](#) ist die alternierende Erregungseinrichtung **24** der für die Erregung der Hall-Sensoren verwendete Strom. Ein zu dem Erregungssignal synchrones Signal wird als das „Referenz“-Eingangssignal für die Signalverarbeitungsstufe des Lock-In verwendet, wie es auf diesem Gebiet allgemein bekannt ist und oben erläutert wurde. Das sich ergebende Differenzsignal der Sensoren ist als der andere Eingang in die Lock-In-Stufe ausgestaltet. Dieses Differenzsignal kann optional noch durch die oben erwähnte Ausgleichsstufe konditioniert bzw. vorbearbeitet werden. Im Falle des hier beschriebenen Instrumentes ist das Ausgangssignal der Lock-In-Stufe eine Anzeige für die Menge des vorhandenen Teilchenmaterials **21**. Es ist wünschenswert, die Erregungsfrequenz so auszuwählen, dass die Signalerfassung in einem Frequenzraum erfolgt, in welchem Sensorrauschen und Störungen minimal sind. Es kann auch wünschenswert sein, mit einer Frequenz zu detektieren, die ein Vielfaches der Erregungsfrequenz ist.

[0042] Die eigentliche Implementierung der oben beschriebenen Signalverarbeitung kann im Prinzip

durch viele verfügbare Mittel bewerkstelligt werden, einschließlich aktiver und passiver Analogelektronik, digitaler Signalverarbeitung oder einer Kombination von diesen. Die Implementierung kann auch eine Analog/Digital- oder Digital/Analog-Wandlung oder beides umfassen.

[0043] Das Erfordernis, die zu messende Probe durch einen sehr schmalen Spalt hindurchzuführen, wie es in der Konfiguration nach [Fig. 1](#) dargestellt ist, ist in einigen Anwendungen möglicherweise nicht akzeptabel. Wenn beispielsweise das Probenmuster auf einem sehr dicken Substrat abgeschieden worden ist oder sich gar auf der Oberfläche von irgendeinem massiven Material befindet, so ist es unter Umständen unmöglich, eine solche massive Oberfläche durch einen ausreichend schmalen Spalt hindurch zu bewegen. Für diese Art von Anwendung kann das erforderliche magnetische Gleichfeld durch eine Konfiguration erzeugt werden, wie sie in [Fig. 3](#) dargestellt ist, in welcher scharf ausgeformte Eisenpolspitzen ein Gleichstromfeld an der Rückseite der Hall-Sensoren erzeugen. Während dieses sogenannte „einseitige“ Magnetmodell die Verwendung größerer und massiver Substrate erlaubt, hat es den Nachteil, dass das Magnetfeld an der Position der Hall-Sensoren (und der Probe) nicht ganz gleichförmig ist. Dies macht die Kalibrierung des Instrumentes schwierig und kann die Genauigkeit der durchzuführenden quantitativen Messungen verringern. Beispielsweise macht das nichtgleichförmige Magnetfeld die Messungen in starken Maße abhängig von dem Abstand zwischen der Probe und den Sensoren, so dass kleine Variationen in der Position der Probe große Ungenauigkeiten in der Messung hervorrufen. Der Ausgangswert der Vorrichtung nach [Fig. 3](#) kann jedoch in Situationen brauchbar sein, in welchen die Ausführungsform nach [Fig. 1](#) nicht verwendet werden kann und wenn eine gute Abschätzung der Teilchenzahl benötigt wird.

[0044] Diese Messung in der Vorrichtung nach [Fig. 3](#) erfolgt durch Hinwegbewegen eines wohldefinierten Musters magnetisierbarer Teilchen **36** auf dem Substrat **37** in der Nähe des Sensors **41** in Richtung des Pfeiles **42** und gleichzeitig in der Nähe zu dem Magnetfeld, welches mit Hilfe einer Dauermagnetstruktur **43** angelegt wird. Die Magnetstruktur **43** besteht aus einem Dauermagneten **38** und scharf zulaufend geformten Polstücken **39**, die durch eine Befestigungseinrichtung **40** gesichert sind. Die Befestigungseinrichtung kann aus irgendeinem nicht leitfähigen Material, wie z. B. Kunststoff bestehen. Um eine Oberfläche bereitzustellen, auf welcher der Hall-Sensor **41** montiert werden kann, kann das Volumen zwischen den Polstücken **39** und dem Magneten **38** mit einem Kunststoff **40A** ausgefüllt werden. Dieses kann ein getrenntes Kunststoffelement sein oder es kann mit der Befestigungs- bzw. Montageeinrichtung **40** einheitlich ausgebildet sein. Die Befesti-

gungseinrichtung **40** ist so ausgestaltet, dass sie an einer Oberfläche befestigt werden kann und es sind Bohrungen **40B** vorgesehen, um eine solche Befestigung zu erleichtern. Das sich als eine Funktion des Abstandes zwischen den in einem Muster angeordneten Teilchen und dem Sensor ergebende Signal im Vergleich zu dem Signal, wenn keine Teilchen vorhanden sind, ist ein Maß bzw. eine Anzeige der Menge des Teilchenmaterials **36**.

[0045] Ein Schaltkreisdiagramm für die Ausführungsform nach [Fig. 3](#) ist in [Fig. 5](#) dargestellt. Hier wird der Hall-Sensor durch einen niederfrequenten Wechselstrom **44** erregt. Das Ausgangsspannungssignal von dem Sensor wird hochimpedant durch den Verstärker **45** erfasst. Ein Signal, welches proportional zu der Erregung ist, wird dann bei **46** aufaddiert, wobei dieses Signal eine Anzeige für die Spannung an bzw. über dem Sensor ist. Ein Signalausgleich erfolgt durch Einstellen der Ausgleichsstufe **47** mit der Ausgleichseinrichtung **48**, um bei Abwesenheit einer magnetischen Probe in der Nähe der Sensoren das Ausgangssignal dieser Stufe minimal zu machen. Das sich ergebende Summensignal wird dann durch die Lock-In-Stufe **51** erfasst, und zwar unter Verwendung eines Referenzsignals, welches synchron zu dem Erregungssignal ist und durch den Verstärker **52** in der selben Weise zugeführt wird, wie es im Zusammenhang mit der obigen bevorzugten Gradiometerausführungsform beschrieben wurde. Die Ausgangsgröße der Lock-In-Stufe gibt die Menge an vorhandenem Teilchenmaterial **36** wieder.

[0046] Gemäß [Fig. 6](#) erkennt man, dass die Erfindung zwei Arten für Vorspannung der Hall-Sensoren in Betracht sieht. In [Fig. 4](#) sind die Hall-Sensoren **15**, **16** in Reihe geschaltet, so dass durch beide Sensoren exakt der selbe Vorspannstrom fließt. Da jegliche Variation in dem Vorspannstrom eine Veränderung in der Ausgangsspannung hervorruft, werden jegliche Veränderungen in einem Sensor durch exakt die selbe Veränderung (entgegengesetzten Vorzeichens) in dem anderen Sensor ausgelöscht. Da allerdings auch ein beträchtlicher Spannungsabfall entlang der Länge jedes der Hall-Sensoren vorliegt, bedeutet dies auch, dass die Spannungspunkte, die mit V+ auf den beiden Hall-Sensoren markiert sind, ziemlich unterschiedliche Spannungspotentiale haben. Dies verhindert eine einfache Verbindung des V₋-Anschlusses am ersten Sensor mit dem V₊-Anschluss an dem zweiten Sensor. Das Verbinden dieser zwei Punkte würde effektiv einen Kurzschluss-Strompfad für den Vorspannstrom von dem V₋-Punkt als ersten Sensors zu dem V₊-Punkt des zweiten Sensors hervorrufen). Wie in [Fig. 4](#) dargestellt, wird dieses Problem vermieden durch Verwendung getrennter Differenzverstärker **25**, **26**, die an jedem der Hall-Sensoren angeordnet sind. Eine große Spannungsdifferenz zwischen den beiden Hall-Sensoren ist ebenfalls von Nachteil,

wenn ein Wechsel-Vorspannstrom verwendet wird, da die Spannungspotentiale an den Spannungspunkten an beiden Sensoren sehr schnell zwischen ziemlich großen Potentialen umschalten.

[0047] Eine alternative Ausgestaltung ist in [Fig. 6](#) dargestellt, in welcher der Vorspannstrom **55** zu den beiden Hall-Sensoren **15, 16** parallel geschaltet ist. Dieses Modell ist empfindlich auf fehlerhafte Signale, welche von Variationen in dem Vorspannstrom durch einen Sensor herrühren, der derartige Variationen durch eine ähnliche Variation in dem anderen Sensor nicht notwendigerweise exakt angepasst bzw. ausgeglichen sind. Jedoch sind bei diesem Modell die Spannungspotentiale an den V_+ und V_- -Punkten der beiden Sensoren insgesamt in etwa gleich. Wenn die Sensoren perfekt aneinander angepasst wären, so wären bei Abwesenheit irgendeines Magnetfeldes (so dass die Hall-Spannung Null ist) alle vier Spannungsanschlüsse der beiden Sensoren exakt auf der selben Spannung. In dieser Konfiguration sind also die Spannungsanschlüsse der beiden Hall-Sensoren miteinander verbunden und es wird ein einziger Differenzverstärker **56** verwendet, um den Unterschied in den Hall-Spannungen über die beiden Sensoren hinweg zu erfassen. Der Referenzeingang durch den Verstärker **57** und die Ausgleichsstufe **58** und die Lock-In-Stufe **59** funktionieren in der selben Art und Weise wie oben beschrieben.

[0048] Jede dieser beiden Ausgestaltungen könnte eine bevorzugte Implementierung sein, je nach der speziellen Auslegung des übrigen Teils des Messsystems. Beispielsweise könnte das parallele Vorspannschema bevorzugt sein, wenn man eine Wechselstromvorspannung verwendet und dadurch die großen Spannungsausschläge vermeidet, wenn man eine AC-Vorspannung verwendet, wenn die Sensoren in Reihe geschaltet sind. Umgekehrt könnte das Reihenschaltungsschema bevorzugt sein, wenn man eine Gleichstrom-Vorspannung verwendet. Auf jeden Fall kann je nach den hervorzuhebenden Eigenschaften jede Kombination von Reihen-/Parallel- und Wechselstrom/Gleichstrom verwendet werden.

[0049] Gemäß den [Fig. 7](#) und [Fig. 8](#) werden nun weitere Einzelheiten der Sensorantwort und der Relativbewegung von Probe und Sensoren bereitgestellt. Um das magnetische Signal von dem Hintergrund unterscheidbar zu machen, ist es vorteilhaft, die Probe relativ zu dem Sensor zu bewegen, während das elektronische Sensorsignal aufgezeichnet wird. Dies ist in [Fig. 7](#) dargestellt. Während die Probe **21** sich über einen oder mehrere Sensoren (**15, 16**), hinwegbewegt, wird der magnetische Fluss der Probe in den Sensor eingekoppelt. Das Sensorsignal ([Fig. 8](#)), welches als eine Funktion der Position aufgezeichnet wird, gibt die Geometrie des Probenmusters und die räumliche Antwort des Sensors wieder. Wenn zwei Sensoren in einer Gradiometerausgestal-

tung vorliegen, wie in [Fig. 1](#), erzeugt die Probe ein Signal einer ersten Polarität, während sie sich in der Nähe des ersten Sensors befindet und ein Signal der entgegengesetzten Polarität, wenn sie sich nahe an dem anderen Sensor befindet.

[0050] [Fig. 8](#) veranschaulicht eine Serie bzw. ein Ensemble von Messungen, die im Verhältnis zur Probenposition aufgezeichnet sind. Die durchgehende Kurve gibt eine Kurvenanpassung einer idealen Antwortfunktion unter Verwendung des Verfahrens der kleinsten Fehlerquadrate wieder. Es versteht sich, dass unter Verwendung sowohl der Positions- als auch der Signalspannungsinformation eine absolute Berechnung des magnetischen Momentes der Probe abgeleitet werden kann. Diese ist unabhängig von dem Niveau des magnetischen Hintergrundes und unabhängig von irgendeiner elektronischen oder Ungleichgewichts-Verschiebung in der Signalspannung.

[0051] Während die Magnetpolstücke vorzugsweise aus Eisen hergestellt sind, besteht das Erfordernis, dass man eine hohe magnetische Permeabilität hat. Sie könnten also auch aus Cobalt, Nickel oder einer geeigneten Legierung hergestellt sein, welche die erforderlichen Eigenschaften hat. Die Polstücke könnten so gekrümmmt sein, dass der Spalt, wie z. B. der Spalt **12**, hervorsteht bzw. hervorragt. Anstatt die zwei Magnete nach [Fig. 1](#) zu verwenden, könnte auch ein einzelner C-förmiger Magnet verwendet werden. Das Substrat **22** könnte eine seitliche Strömungsmembran sein, die einen interessierenden Bereich **21** hat. Das Substrat ist vorzugsweise nicht leitfähig und aus einem nichtmagnetischen Material hergestellt und es könnte aus Kunststoff, Holz oder irgendeinem anderen Material hergestellt sein, welches diese Erfordernisse erfüllt. Das Substrat **22** kann von Hand über die Sensoren hinweg bewegt werden oder die Bewegung kann unter Verwendung eines Schrittmotors, eines Servomotors oder anderer Einrichtungen zum Erzeugen einer Bewegung automatisiert werden, durch welche die Probe relativ zu den Sensoren bewegt wird. Die Art und Weise der Bewegung ist für die Erfindung nicht wesentlich.

[0052] Das System der Erfindung hat eine ausgezeichnete Empfindlichkeit in dem Bereich von 1 Nanovolt bis 10 Mikrovolt. Mit anderen Worten, die Erfindung besteht darin, dass ein sehr empfindlicher Magnetsensor bei Anwesenheit großer Felder (500–100 Oersted) sehr kleine Signale erfasst. Die erfassten Signale sind Änderungen in dem Magnetfeld aufgrund der Anwesenheit von Zielpartikeln, und die Veränderungen können in der Größenordnung von Mili-Oersted liegen. Die hier geltende Gleichung lautet:

$$V = \frac{IB}{end}$$

wobei

- V die erfasste Spannung,
 I der Vorspannstrom,
 n die Trägerdichte,
 B das angelegte Feld,
 d die Dicke der Erfassungsfläche und
 e die Trägerladung ist.

[0053] In Anbetracht der obigen Offenbarung ist es wahrscheinlich, dass Modifikationen und Verbesserungen für Fachleute auf diesem technischen Gebiet auf der Hand liegen, welche innerhalb des Schutzmangels der Erfindung liegen, wie man sich vorstellen kann. Dementsprechend soll die Erfindung nur durch die Ansprüche beschränkt sein.

Patentansprüche

1. Vorrichtung (**10**) zur Durchführung quantitativer Messungen von Zusammenballungen magnetischer Teilchen, die Komplexe aus nicht magnetisierten, magnetisierbaren Teilchen und Zielmolekülen aufweisen, wobei die Vorrichtung aufweist:
 ein Substrat (**22**), das zur Aufnahme von Proben (**21**) der Zusammenballungen, welche unbekannte Anzahlen der magnetischen Teilchen in definierten Mustern darauf aufweisen, vorgesehen ist, wobei die magnetisierbaren Teilchen in den Proben eine bekannte Größe und bekannte magnetische Eigenschaften aufweisen und an die Zielmoleküle gebunden sind, einen Permanentmagneten (**11**) zum Bereitstellen eines magnetischen Gleichfeldes, wobei der Magnet einen Spalt (**12**) definiert, wobei das magnetische Feld eine Magnetisierung in den magnetisierbaren Teilchen erzeugt, wenn diese in dem magnetischen Feld in dem Spalt sind, mindestens ein Magnetfeld-Erfassungselement (**15**, **16**) in dem magnetischen Feld in dem Spalt, wobei das Erfassungselement einen Ausgangssignalleiter aufweist und ein Ausgangssignal erzeugt, wenn die Proben in einer wirksamen Beziehung zu dem mindestens einen Erfassungselement stehen und Mittel zum Umwandeln der Ausgangssignale von dem mindestens einen Erfassungselement, so dass ein Signal geliefert wird, das eine Anzeige bzw. ein Maß für die Anzahl der Zielmoleküle in einem Probenmuster darstellt.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das magnetische Gleichfeld eine Stärke von 500–1000 Oersted aufweist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine Erfassungselement einen Hall-Sensor (**15**) aufweist mit einem Vorspannungserregungsstrom, der durch den Hall-Sensor fließt.

4. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine Erfassungselement einen magneto-resistiven Sensor auf-

weist.

5. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine Erfassungselement zwei Hall-Sensoren (**15**, **16**) aufweist, wobei ein Vorspannungserregungsstrom durch die Sensoren fließt.

6. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine Erfassungselement zwei Hall-Sensoren (**15**, **16**) aufweist, wobei jeder dafür eingerichtet ist mit einer Quelle eines Vorspannungserregungsstroms, der an die Sensoren angelegt wird, verbunden zu werden.

7. Vorrichtung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Erregungsstrom in Reihe durch die Hall-Sensoren fließt.

8. Vorrichtung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Erregungsstrom parallel durch die Hall-Sensoren fließt.

9. Vorrichtung nach Anspruch 2, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Erregungsstrom ein Erregungswechselstrom ist, der mit den Hall-Sensoren verbunden ist.

10. Vorrichtung nach Anspruch 1 und darüber hinaus mit:
 einem Codeelement (**19**) auf dem Substrat und einem Codeleser (**18**), der in einer Position montiert ist, so dass er das Codeelement liest, wenn die Proben in einer wirksamen Beziehung zu dem mindestens einen Erfassungselement bewegt werden.

11. Vorrichtung nach Anspruch 1, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Erfassungselement-Differenz des magnetischen DC-Feldes erfasst, welche durch die Gegenwart der Proben hervorgerufen wird.

12. Vorrichtung nach Anspruch 1, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Mittel zum Umwandel einen Signalprozessor aufweisen mit:
 einem Verstärker (**25**), der mit dem Ausgang des mindestens einen Erfassungselement verbunden ist, einer Abgleichstufe (**27**), die mit dem Verstärker verbunden ist und einer Lock-In-Stufe (**31**), deren Ausgang das Signal ist, welches die Anzahl der Zielmoleküle in einem Probenmuster anzeigt.

13. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Signalprozessor darüber hinaus Mittel zum synchronen Koppeln des Erregungsstroms an die Lock-In-Stufe aufweist.

14. Vorrichtung nach Anspruch 1 und darüber hinaus mit:

Mitteln zum Verbinden der Erfassungselemente mit einer Erregungsstromquelle, wobei die Erfassungsmittel einen Hall-Sensor (15) aufweisen, welcher mit den Mitteln zum Verbinden der Vorspannungserregungsstromquelle verbunden ist.

15. Verfahren zur quantitativen Erfassung von Zielmolekülen in einem Probenmuster, wobei das Verfahren aufweist:

Aufbringen mindestens eines Probenmusters, welches unbekannte Anzahlen von Zielmolekülen aufweist, in einer vorbestimmten Anordnung auf einem Substrat (22), wobei das Probenmuster nicht magnetisierte, magnetisierbare Teilchen mit bekannter Größe und bekannten magnetischen Eigenschaften aufweist, die mit den Zielmolekülen verbunden sind, um magnetische komplexverbundene Proben zu bilden, Bereitstellen eines magnetischen Gleichfeldes mit Hilfe eines Permanentmagneten (11), wobei der Magnet einen Spalt (12) definiert,

Bewirken einer Relativbewegung zwischen dem Substrat und dem magnetischen Feld, so dass das Probenmuster in dem magnetischen Feld in dem Spalt angeordnet wird,

Anregen der magnetisierbaren Teilchen in dem Muster mit Hilfe des magnetischen Gleichfeldes, so dass sie magnetisch gemacht werden und dabei bewirken, dass die magnetischen Teilchen das magnetische Feld stören,

Erfassen der Änderungen des magnetischen Feldes, die durch die Gegenwart der magnetisierten Teilchen in dem Magnetfeld verursacht werden, mit Hilfe mindestens eines Magnetfelderfassungselements (15, 16), welches in dem Spalt angeordnet ist, und Erzeugen eines Signals, welches die Anzahl der Zielmoleküle in dem Feld darstellt.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Erfassen mit Hilfe mindestens eines Hall-Sensors (15) erreicht wird.

17. Verfahren nach Anspruch 16 und darüber hinaus mit Anlegen eines Vorspannungserregungswechselstroms (24) an den mindestens einen Hall-Sensor.

18. Verfahren nach Anspruch 15 und darüber hinaus mit Erfassen der Position des Substrats, wenn das Probenmuster in das magnetische Feld bewegt wird.

19. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das magnetische Feld mit Hilfe eines Magneten (11) erzeugt wird.

20. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Signal, welches die Anzahl der magnetischen Teilchen in dem Feld darstellt, durch einen Signalprozessor erzeugt wird, und darü-

ber hinaus mit Anlegen eines Vorspannungserregungswechselstroms an den mindestens einen Hall-Sensor und an den Signalprozessor.

21. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Erfassen mit Hilfe zweier Hall-Sensoren (15, 16) erreicht wird und darüber hinaus mit Aufprägen eines Vorspannungserregungswechselstroms in Reihe durch die Hall-Sensoren.

22. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Erfassen mit Hilfe zweier Hall-Sensoren (15, 16) erreicht wird und darüber hinaus mit Anlegen eines Vorspannungserregungswechselstroms parallel durch die Hall-Sensoren.

23. Verfahren nach Anspruch 16 und darüber hinaus mit Bestimmen der Position des Substrats im Bezug auf den mindestens einen Hall-Sensor mit Hilfe eines Codeelements (19) auf dem Substrat und eines Codelesers (28), der in einer festen Beziehung zu dem Sensor befestigt ist.

24. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Erfassen mit Hilfe mindestens eines magneto-resistiven Sensors erreicht wird und darüber hinaus mit Bestimmen der Position des Substrats im Bezug auf den mindestens einen magneto-resistiven Sensor mit Hilfe eines Code-(19) Elements auf dem Substrat und eines Codelesers (28), der in fester Beziehung zu dem Sensor befestigt ist.

25. Vorrichtung nach Anspruch 1, 2, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Größe des Erfassungselementes so gewählt ist, dass sie etwa die gleiche Größe hat, wie ein Probenmuster.

26. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Erfassen mit einem Erfassungselement erreicht wird, welches so gewählt ist, dass es eine Größe aufweist, die in etwa die gleiche ist, wie die Größe des Probenmusters.

27. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das magnetische Gleichfeld eine Stärke von 500 bis 1000 Oersted aufweist.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

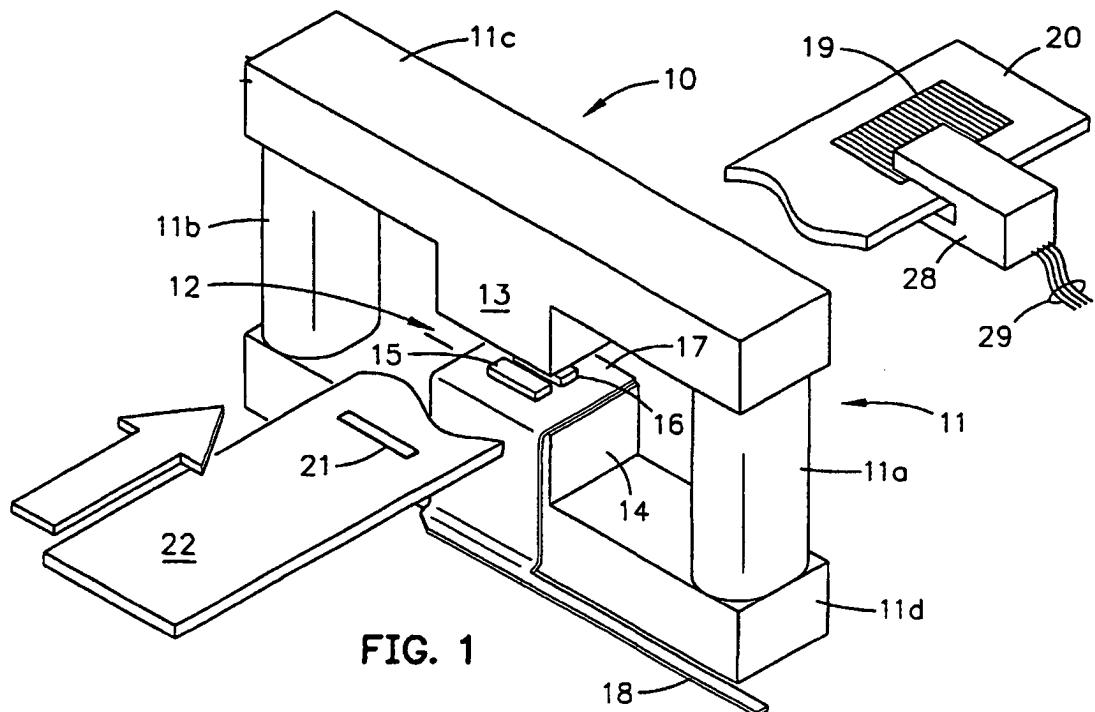


FIG. 1

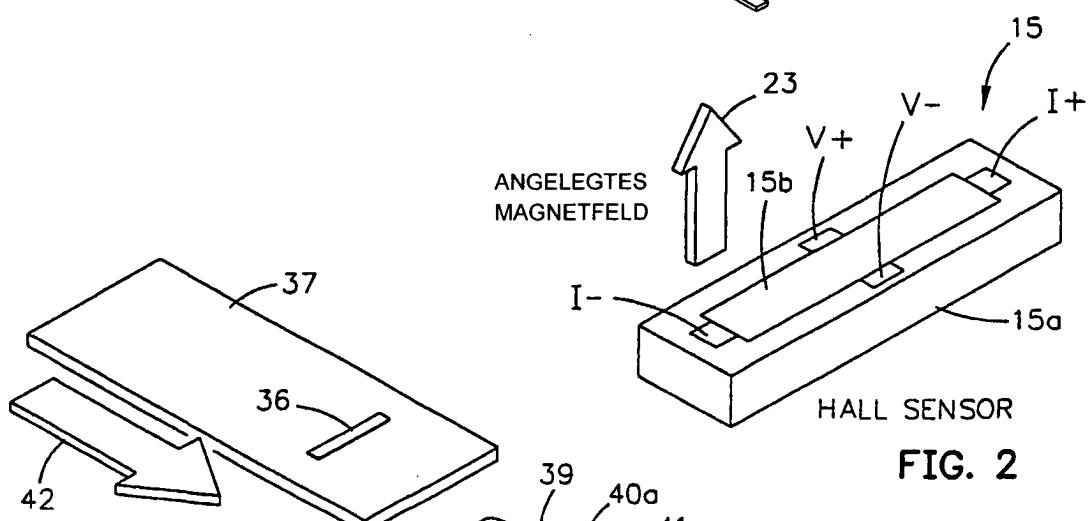


FIG. 2

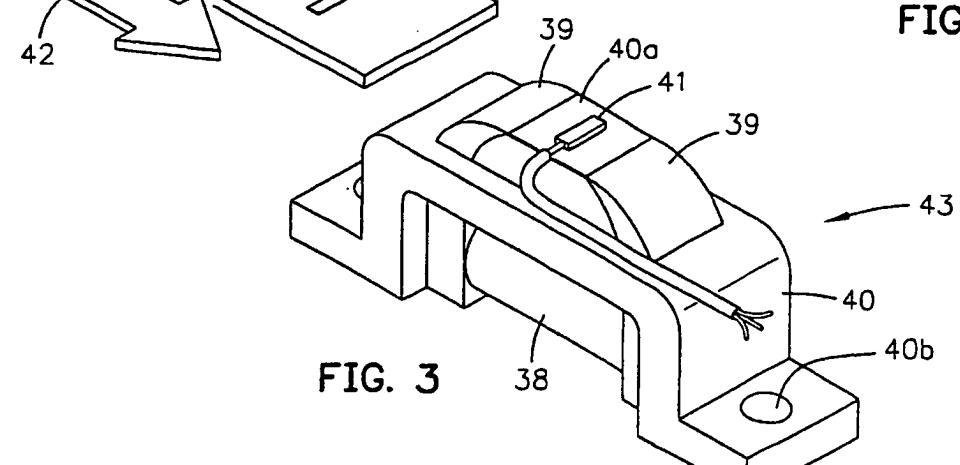
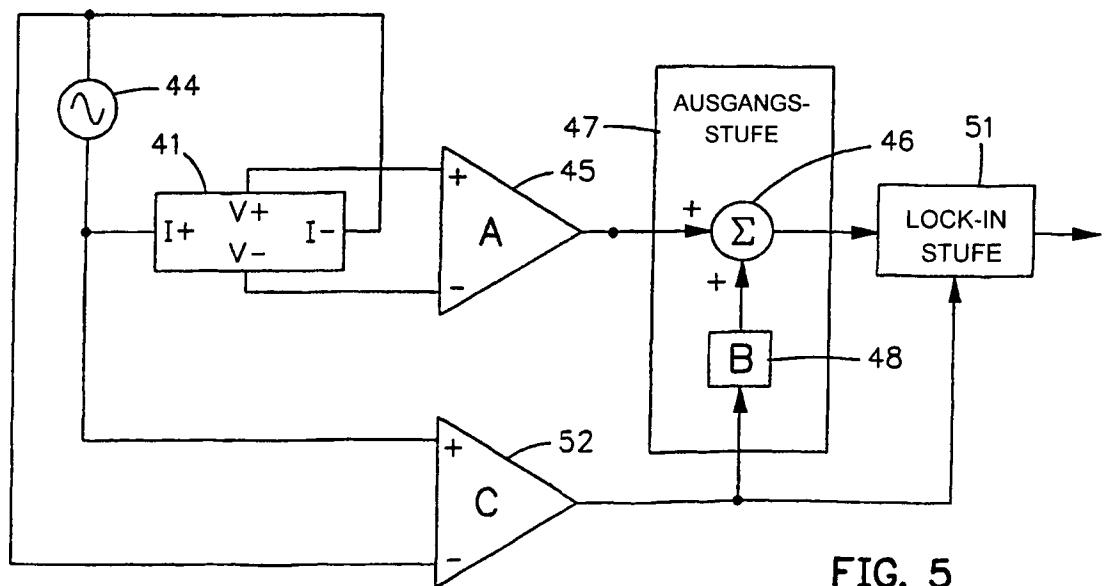
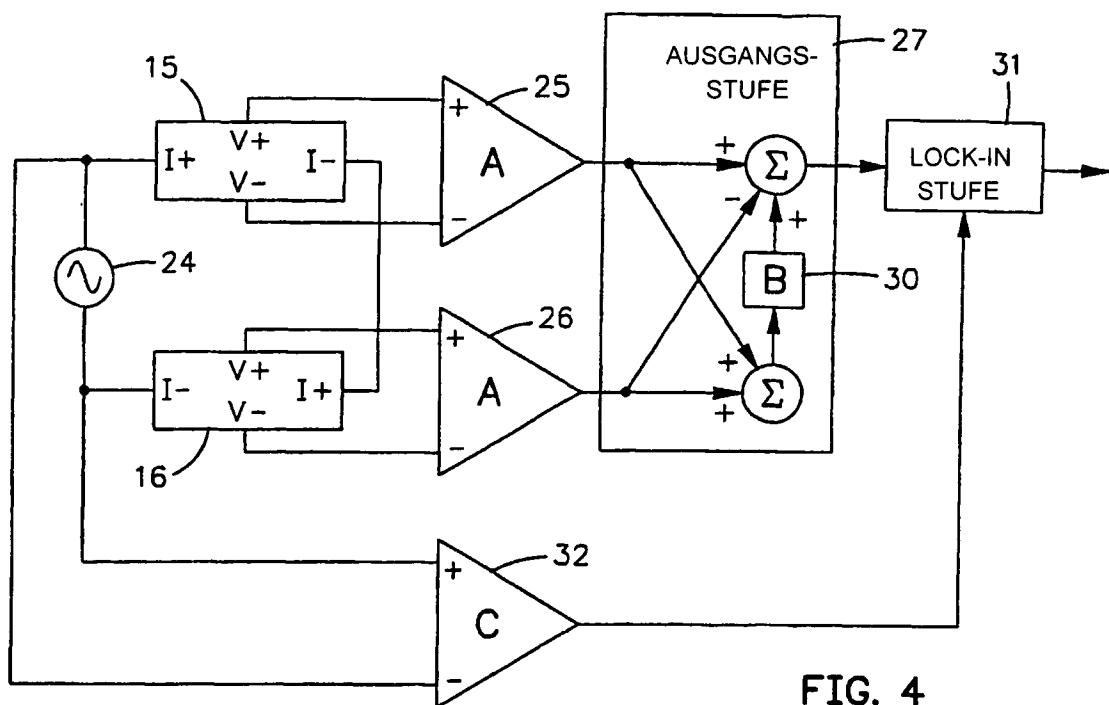


FIG. 3



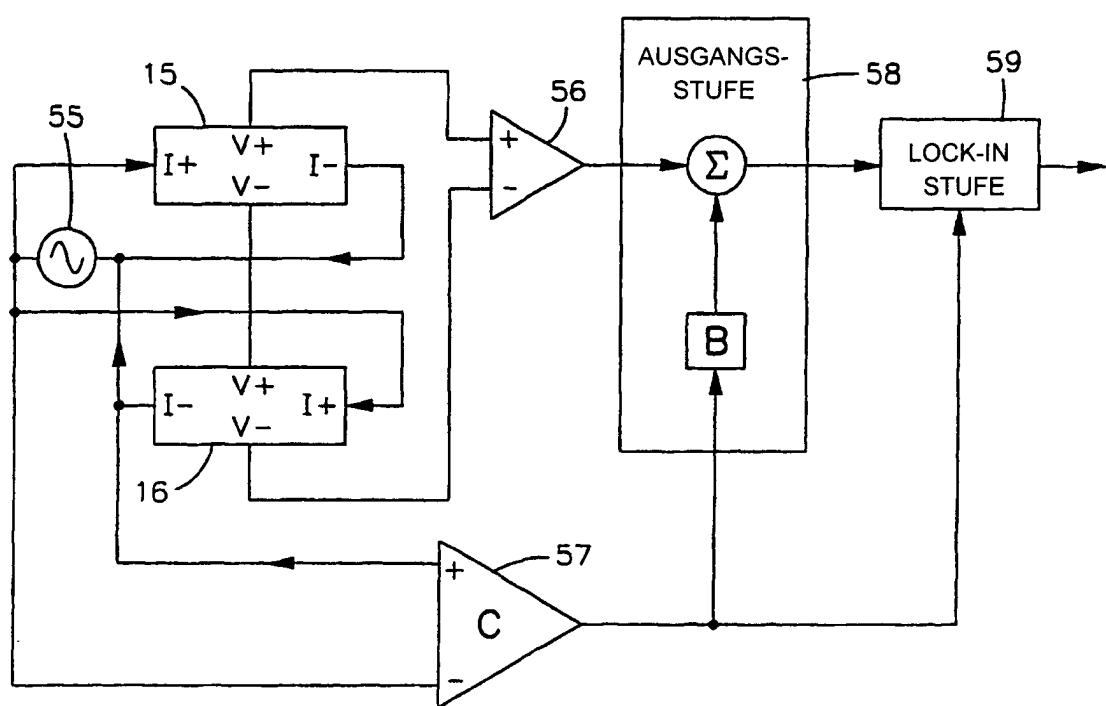


FIG. 6

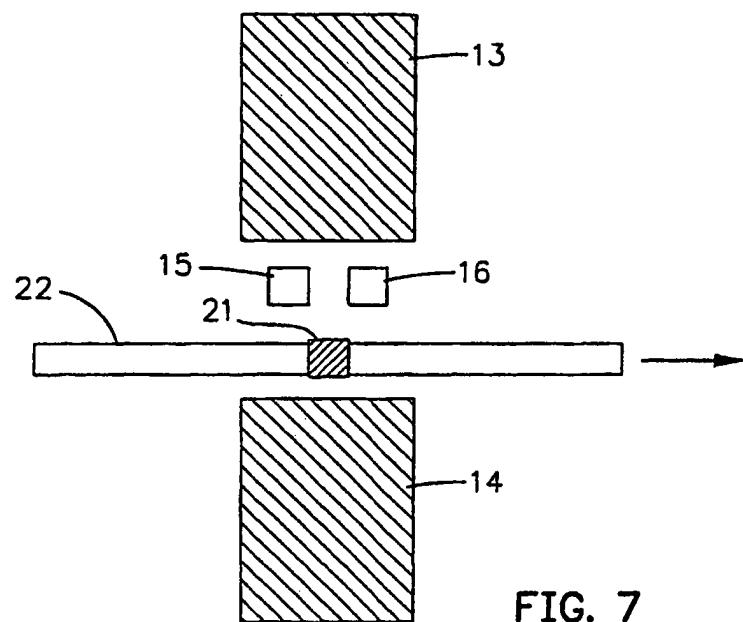


FIG. 7

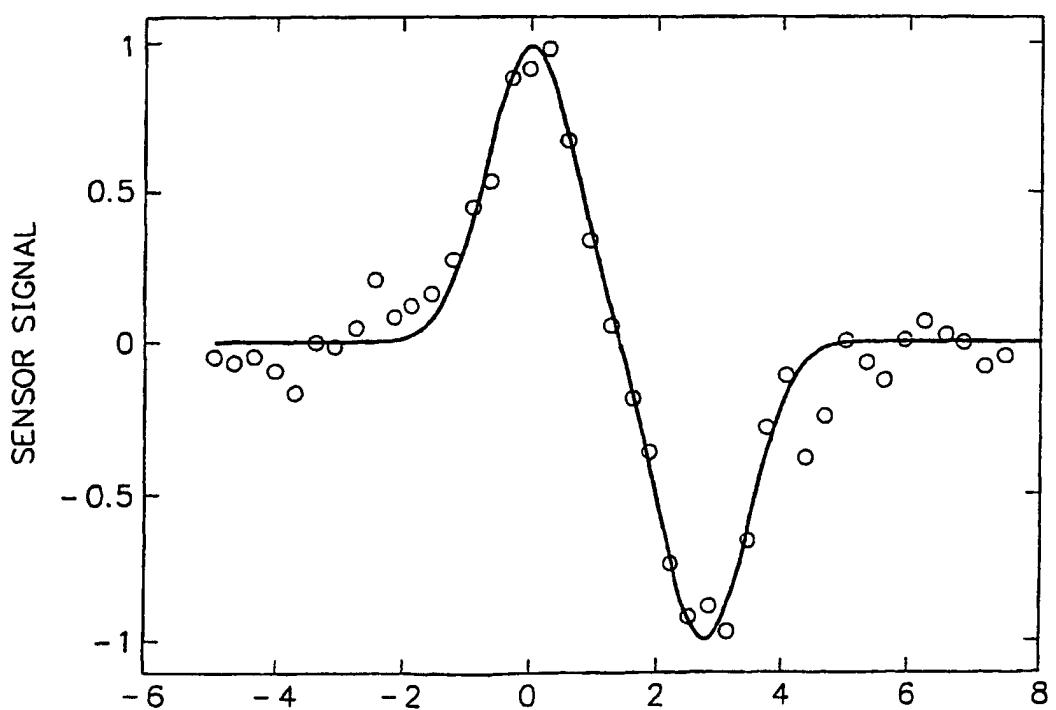


FIG. 8 POSITION DER PROBE