

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
03. Mai 2018 (03.05.2018)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2018/077352 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

*C12M 1/00* (2006.01)      *C12M 1/12* (2006.01)  
*C12M 1/26* (2006.01)      *C12M 1/02* (2006.01)  
*C12M 1/42* (2006.01)      *C12M 1/33* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2017/100923

(22) Internationales Anmeldedatum:  
28. Oktober 2017 (28.10.2017)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2016 120 726.8  
28. Oktober 2016 (28.10.2016) DE

(71) Anmelder: ALS AUTOMATED LAB SOLUTIONS GMBH [DE/DE]; Ernst-Ruska-Ring 11, 07745 Jena (DE).

(72) Erfinder: OPEL, Matthias; Arthur-Becker-Str. 16, 07745 Jena (DE). UNGLAUB, David; Jenaische Str. 39, 07747 Jena (DE). EBERHARDT, Jens; Kurze Straße 2, 07546 Gera (DE). BORNMANN, Gerd; Schulstraße 1b, 99427 Weimar (DE).

(74) Anwalt: CARLSOHN, Marc René; Steubenstr. 13, 07743 Jena (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,

(54) Title: APPARATUS AND METHOD FOR HANDLING SAMPLES CONTAINING BIOLOGICAL CELLS

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG BIOLOGISCHE ZELLEN ENTHALTENDER PROBEN

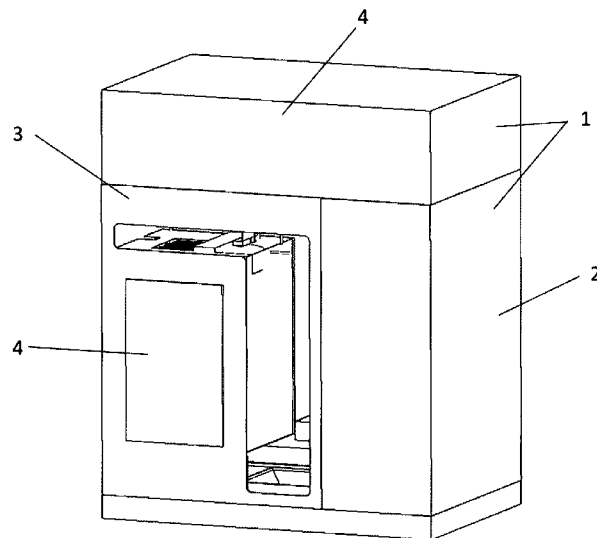


Fig. 1

(57) Abstract: The invention relates to an apparatus for the automated handling of samples (8) containing biological cells, in particular blood or other cell samples. According to the invention, the apparatus has at least the following components: a sample holding device (48) for holding one or more samples (8); an auxiliary means holding device (22, 23, 24) for holding one or more auxiliary means; a sample carrier holding device (21) for holding one or more sample carriers (6); a discharge device (41) for discharging one or more samples (8) from a discharge position; and a collecting device (34) for collecting one or more discharged samples (8) in a collecting position, obtaining one or more prepared sample(s) (9); wherein the distance between the discharge position and the collecting position is adjustable to a predefinable height (ha), and the apparatus (1) also has at least one temperature control device (2, 51) for controlling



WO 2018/077352 A1

MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

**(84) Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

---

the temperature of at least one of the sample carriers (6).

**(57) Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur automatisierten Behandlung biologische Zellen enthaltender Proben (8), insbesondere von Blut- oder anderen Zellproben. Dabei ist vorgesehen, dass die Vorrichtung zumindest folgende Komponenten aufweist: eine Proben-Aufnahmeeinrichtung (48) zur Aufnahme einer oder mehrerer Proben (8); eine Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung (22, 23, 24) zur Aufnahme eines oder mehrerer Hilfsmittel; - eine Probenträger-Aufnahmeeinrichtung (21) zur Aufnahme eines oder mehrerer Probenträger (6); eine Abwurfteinrichtung (41) zum Abwerfen einer oder mehrerer Proben (8) aus einer Abwurfposition; und - eine Auffangeinrichtung (34) zum Auffangen einer oder mehrerer abgeworfener Proben (8) in einer Auffangposition unter Erhalt einer oder mehrerer aufbereiteten Probe (9); wobei der Abstand zwischen der Abwurfposition und der Auffangposition auf eine vorgegebene Höhe (ha) einstellbar ist und die Vorrichtung (1) ferner zumindest eine Temperierungseinrichtung (2, 51) zur Temperierung zumindest eines der Probenträger (6) aufweist.

Beschreibung

## VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG BIOLOGISCHE ZELLEN ENTHALTENDER PROBEN

5

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Behandlung von Proben, die biologische Zellen enthalten, insbesondere von Blut- oder Zellproben.

10

Im Life-Science-Bereich und im medizinischen Umfeld wächst die Bedeutung genetischer bzw. molekularbiologischer Analysen. Vor allem in den Bereichen der Prognose, Diagnose und Dokumentation von beispielsweise Gendefekten oder Tumorerkrankungen sind Methoden zum Aufarbeiten von Zellproben mit dem Ziel, Zellbestandteile analytisch zugänglich zu machen, unverzichtbar geworden.

15

Ein Teil dieser Analysen basiert auf der Zerstörung der Zellmembran durch Auftropfen einer vorbehandelten Zellprobe auf einen Probenträger. Dabei bricht die Zellmembran auf und austretende Zellbestandteile – unter anderem Chromosomen – werden für anschließende Verfahren, z. B. Färbungen, sowie Analyseschritte, z. B. eine Bildanalyse, zugänglich. Die manuelle Aufbereitung einer Zellprobe für eine  
20 Analyse von Bestandteilen der Zellprobe umfasst in der Regel folgende Schritte:

25

(i) Probenvorbereitung: Die Zellprobe, deren Zellen Zellbestandteile aufweisen, die einer Analyse unterzogen werden sollen, liegt in der Regel in Form von Rohprobenmaterial vor. Zunächst ist es erforderlich, aus dem Rohprobenmaterial die Zellprobe zu gewinnen. Je nach Zelltyp kann dieser Schritt verschiedene Verfahren erfordern. Er besteht jedoch im Allgemeinen im Anreichern und Aufreinigen des Rohprobenmaterials durch z. B. Zentrifugieren und gegebenenfalls weitere Schritte, wie eine Kultivierung der Zellen, um die zu analysierende Zellprobe zu generieren. Beispielsweise ist es für die Erstellung eines  
30 Chromosomenpräparates notwendig, die Zellteilung anzuregen und während der Zellkernteilung zu unterbrechen.

30

35

(ii) Probenbearbeitung: Die Zellen der in Schritt (i) erhaltenen Zellprobe werden bearbeitet, um das spätere Aufbrechen der Zellmembran zu ermöglichen. Mittels geeigneter Verfahren kann z. B. die Zellhülle, d. h. je nach Art der Zelle

beispielsweise die Zellwand, die Zellmembran oder die Kernmembran, entfernt werden. Abhängig von den zu analysierenden Zellbestandteilen kann vorgesehen sein, die Zellprobe zu fixieren. Durch Zugabe geeigneter Puffer, z. B. Methanol und Essigsäure, wird die Beschaffenheit der Zellmembran verändert, so dass diese bei Einwirkung einer Kraft zerreißt oder platzt. Es können ein Puffer oder Gemische mehrerer Puffer eingesetzt werden. Die Art des eingesetzten Puffers hängt von der Art der Probe und der Analyse ab, der die Bestandteile der aufbereiteten Zellprobe unterzogen werden sollen.

5

10 (iii) optional Dichteeinstellung: In einigen Fällen kann es zweckmäßig sein, die Zelldichte in der Zellprobe einzustellen.

15

(iv) Probenträger-Vorbereitung: Der Probenträger wird in der Regel mit einer Pufferlösung benetzt, um die Verteilung der austretenden Zellbestandteile positiv zu beeinflussen. Bei dem Probenträger handelt es sich in der Regel um einen Objektträger für ein Mikroskop.

20

(v) Abtropfen: Die Zellprobe wird in einzelnen Tropfen aus einer definierten Höhe auf den zur Fallrichtung des Tropfens geneigten Probenträger abgetropft.

25

(vi) Ausbreitung: Zellbestandteile, die beim Auftreffen der Zellprobe aus den Zellen austreten, sollen auf dem benetzten, geneigten Probenträger verlaufen. Ziel ist es, eine optimale Verteilung, insbesondere Vereinzeln, der Zellbestandteile zu erhalten. Das ist mit einer Wartezeit verbunden.

30

(vii) optional Trocknen und Immobilisieren: Es ist in einigen Fällen zweckmäßig, die Zellprobe auf dem Probenträger zu trocknen. Dabei verdunstet der Puffer. Auf diese Weise kann die Zellprobe, einschließlich der freigesetzten Zellbestandteile, für die anschließende Analyse immobilisiert werden.

Im Anschluss an eine derartige manuelle Aufbereitung kann die in Schritt (vi) oder Schritt (vii) erhaltene Zellprobe einer Analyse unterzogen werden. Es können, je nach Analysemethode und Analyseziel, weitere Färbeschritte oder reaktive Lösun-

gen zum Einsatz kommen, bevor eine Analyse der Zellprobe z. B. durch eine mikroskopische Untersuchung möglich ist.

5 Es hat sich jedoch herausgestellt, dass das Ergebnis und die Qualität der Analyse der manuell aufbereiteten Zellprobe von Faktoren beeinflusst werden, die mit der Ausführung der Schritte zur Aufbereitung der Zellprobe zusammenhängen. Die Aufbereitung der Zellprobe ist ein derart empfindliches Verfahren, dass neben den Fertigkeiten des ausführenden Laboranten auch die Umweltbedingungen, welche auf die Zellproben und Flüssigkeiten, bestehend aus einer oder mehrerer Komponenten,  
10 einwirken, nicht nur die Aufbereitung selbst, sondern auch die Analyse beeinflussen. Nicht zuletzt durch das hohe Probenaufkommen im Labor ist es oft nicht möglich, vor dem Beginn der Probenaufbereitung auf eine Stabilisierung des Prozessumfeldes zu warten. Die mehrfache Analyse einer Probe im selben Labor kann deshalb bereits zu qualitativ unterschiedlichen Ergebnissen führen.

15

Aufgabe der Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es soll insbesondere eine Vorrichtung zur Behandlung biologische Zellen enthaltender Proben angegeben werden, die eine hohe Stabilität, eine hohe Zuverlässigkeit und eine gute Reproduzierbarkeit der unter Einsatz der Vorrichtung erhaltenen aufbereiteten Proben bietet. Es soll ferner ein Verfahren angegeben werden, mit dem biologische Zellen enthaltende Proben behandelt werden können.  
20

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1 und 11 gelöst. Zweckmäßige Ausgestaltungen der Erfindungen ergeben sich aus den Merkmalen der Unteransprüche.  
25

Nach Maßgabe der Erfindung ist eine Vorrichtung zur automatisierten Behandlung zellenhaltiger Proben, insbesondere von Blut- oder anderen Zellproben, vorgesehen. Die Vorrichtung weist zumindest folgende Komponenten auf:

30

- eine Proben-Aufnahmeeinrichtung zur Aufnahme einer oder mehrerer Proben;
- eine Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung zur Aufnahme eines oder mehrerer Hilfsmittel;

- eine Probenträger-Aufnahmeeinrichtung zur Aufnahme eines oder mehrerer Probenträger;
- 5 – eine Abwurfeinrichtung zum Abwerfen einer oder mehrerer Proben aus einer Abwurfposition; und
- eine Auffangeinrichtung zum Auffangen einer oder mehrerer abgeworfener Proben in einer Auffangposition unter Erhalt einer oder mehrerer aufbereiteten  
10 Proben.

Der Abstand zwischen der Abwurfposition und der Auffangposition, der im Folgenden auch als Abwurfhöhe bezeichnet wird, ist auf eine vorgegebene Höhe einstellbar. Die Vorrichtung weist ferner zumindest eine Temperierungseinrichtung zur Temperierung  
15 zumindest eines der Probenträger auf. Dabei kann vorgesehen sein, dass ein oder mehrere Probenträger mittels einer Temperierungseinrichtung, beispielsweise einem Heiz- und/oder Kühlelement, unmittelbar temperiert werden. Alternativ oder zusätzlich kann vorgesehen sein, dass der oder die Probenträger in einem temperierten Bereich der Vorrichtung angeordnet sind. Vorzugsweise wird der Probenträger ge-  
20 kühlt, bis die Probe auf ihn aufgebracht ist. Anschließend kann vorgesehen sein, dass der Probenträger erwärmt wird. Die Temperierungseinrichtung kann eine Steleinheit zur Einstellung eines vorgegebenen Neigungswinkels des Probenträgers aufweisen.

25 Zur Temperierung des Probenträgers kann eine einzige Temperierungseinrichtung vorgesehen sein, die eine Temperierung, d. h. eine Kühlung und Erwärmung des Probenträgers in einer einzigen Position erlaubt. Das ist die gemeinsame Heiz- und Kühlposition. Dabei kann es sich um ein Heiz- und Kühlelement, beispielsweise einen Heiz- und Kühlblock, handeln. Alternativ können zwei Temperierungseinrichtungen  
30 vorgesehen sein, wobei eine erste Temperierungseinrichtung in einer ersten Position, beispielsweise zur Kühlung des Probenträgers vor dem und während dem Abwerfen der Probe, und eine zweite Temperierungseinrichtung in einer zweiten Position, beispielsweise zur Erwärmung des Probenträgers nach dem Abwerfen der Probe, angeordnet ist. Das ist die getrennte Heiz- und Kühlposition. Die erste Tem-

perierungseinrichtung kann ein Kühlelement, beispielsweise ein Kühlblock, die zweite Temperierungseinrichtung ein Hezelement, beispielsweise ein Heizblock, sein.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann eine automatisierte Vorrichtung sein.

5

Es kann vorgesehen sein, dass mittels der erfindungsgemäßen Vorrichtung mehrere Proben gleichzeitig aufbereitet werden.

Die Abwurfeinrichtung kann ein Pipettiersystem mit einem Pipettierkopf aufweisen, der zumindest entlang einer Achse, vorzugsweise zweier Achsen und besonders bevorzugt in x, y, z-Richtung beweglich ist. Mit dem Pipettiersystem können Proben aufgenommen und auf die Probenträger abgeworfen (d. h. in Bezug auf den Probenträger: auf den Probenträger aufgetropft) werden. Zur Bewegung des Pipettierkopfes kann die Abwurfeinheit eine Robotik aufweisen. Die Robotik kann mittels einer Steuerungseinrichtung gesteuert werden. Bei der Abwurfeinrichtung kann es sich um einen Pipettierroboter handeln. Bei der Steuerungseinrichtung kann es sich um eine Datenverarbeitungseinheit handeln. Die Datenverarbeitungseinheit ist zweckmäßigerweise außerhalb des Gehäuses angeordnet, kann aber auch in das Gehäuse oder die erfindungsgemäße Vorrichtung integriert sein. Sie kann über eine Datenverbindung, beispielsweise ein Kabel, mit der Abwurfeinrichtung kommunizieren. Der Pipettierkopf kann Dosierungsmittel, beispielsweise Pipetten, Kapillaren oder Spritzen, tragen. Die Dosierungsmittel erlauben insbesondere die Aufnahme einer vorgegebenen Menge der Probe aus den Probenbehältern. Alternativ oder zusätzlich kann die Abwurfeinrichtung zumindest einen Pipettierkanal zur Entnahme einer vordefinierten Menge der Probe aus einem Probenbehälter und zum Führen der Probe in die Abwurfposition aufweisen.

Das Pipettiersystem kann auch zum Mischen des Puffers aus Hilfsmitteln eingesetzt werden. Eine gesonderte Mischeinrichtung und Führungsmittel zum Führen eines oder mehrerer Hilfsmittel zu der Mischeinrichtung sind dann nicht erforderlich.

Das Pipettiersystem kann zum Benetzen des Probenträgers mit einem oder mehreren Hilfsmitteln, beispielsweise einem Puffer, eingesetzt werden. Eine gesonderte Benetzungseinrichtung und Führungsmittel zum Führen eines oder mehrerer Hilfs-

mittel zu der Benetzungseinrichtung sind dann nicht erforderlich. Mittels des Pipettiersystems können eines oder mehrere Hilfsmittel, beispielsweise ein Puffer, auf den Probenträger getropft werden.

- 5 Auch das Einstellen der – nachstehend erläuterten – Probenkonzentration ist über das Pipettiersystem möglich.

Die Pipette kann eine wechselbare Spitze oder eine wechselbare Nadel aufweisen. Bei der Nadel kann es sich um eine Hohnadel handeln. Die Nadeln können waschbar sein. Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann eine Halteeinrichtung für die Pipettenspitzen und/oder –nadeln aufweisen, die im Folgenden als Pipettenspitzen-Halteeinrichtung bezeichnet wird. Die Pipettenspitzen-Halteeinrichtung kann in der Vorrichtung, vorzugsweise in deren Arbeitsbereich angeordnet sein.

- 15 Es kann vorgesehen sein, dass Proben, Probenträger und, falls der Einsatz eines oder mehrerer Hilfsmittel vorgesehen ist, das oder die Hilfsmittel auf eine definierte Temperatur unterhalb der Umgebungstemperatur, d. h. der Raumtemperatur, gekühlt werden, bevor die Probe auf den Probenträger abgeworfen wird. Damit kann die Lyse der Zellen begünstigt und die Wirksamkeit eines Hilfsmittels, beispielsweise eines Puffers, erhöht und der qualitative Verfall der Proben sowie des Puffers verhindert werden.

Die Erfindung ist auf die Behandlung biologischer Proben gerichtet, die Zellen enthalten. Der Begriff „Behandlung“ kann dabei die Aufbereitung der Proben für eine nachfolgende Analyse oder die Aufbereitung und Analyse der Proben umfassen. Bei der Analyse kann es sich in beiden Fällen beispielsweise um eine genetische, eine molekularbiologische Untersuchung oder beides handeln.

- Insbesondere kann die erfindungsgemäße Vorrichtung als weitere Komponente eine Analyseeinrichtung zur Analyse der abgeworfenen, auf dem Probenträger befindlichen Probe aufweisen. In diesem Fall wird die Probe nicht nur aufbereitet, sondern auch einer Analyse innerhalb der Vorrichtung unterzogen. Bei der Analyseeinrichtung kann es sich um eine bildgebende Einrichtung, beispielsweise ein Mikroskop mit einer Kamera, sowie eine bildauswertende Einheit, beispielsweise einen Personal

Computer mit Bildverarbeitungssoftware, handeln. Die bildgebende Einrichtung ermöglicht die Aufnahme eines qualitativ hochwertigen Bildes der biologische Zellen enthaltenden Probe, deren Auswertung manuell oder bildanalytisch mittels Bildverarbeitungssoftware erfolgen kann. Die Analyse kann unmittelbar an die Probenaufbereitung anschließen.

Bei den Zellen, die in der Probe enthalten sein können, handelt es sich beispielsweise um eukaryotische Zellen. Die Erfindung ermöglicht es, Zellbestandteile der in der Probe enthaltenen Zellen für eine nachfolgende Analyse zugänglich, beispielsweise sichtbar, zu machen. Bei der Probe kann es sich beispielsweise um eine Blutprobe handeln. Die Probe wird im Folgenden auch als Zellprobe bezeichnet.

Es kann vorgesehen sein, dass der Abstand zwischen der Abwurfposition und der Auffangposition auf einen Wert zwischen 0,1 bis 800 mm einstellbar ist. Der Abstand zwischen der Abwurfposition und der Auffangposition wird im Folgenden auch als Abwurfhöhe bezeichnet. Es kann vorgesehen sein, dass der Neigungswinkel des Probenträgers auf einen Wert zwischen 0 und 90°, bezogen auf eine horizontale Ebene, einstellbar ist. Dabei sind Neigungswinkel von 15 bis 75° bevorzugt. Es kann vorgesehen sein, dass die Auffangeinrichtung eine Halterung zur Aufnahme eines der Probenträger aufweist. Die Auffangeinrichtung kann so geführt sein, dass der in der Halterung befindliche Probenträger in die Auffangposition gelangt. Die Auffangeinrichtung kann eine Stelleinheit zur Einstellung eines vorgegebenen Neigungswinkels des Probenträgers aufweisen. Typischerweise wird die Probe in Form eines Tropfens abgeworfen. Das Verlaufen des Tropfens der Probe ist abhängig von einem oder mehreren der Faktoren Probenart, Analyseziel und Aufprallgeschwindigkeit, wobei die Aufzählung nicht abschließend ist.

Die Auffangeinrichtung kann sich an einem festen Ort befinden oder entlang zumindest einer Achse, vorzugsweise zweier Achsen und besonders bevorzugt in x, y, z-Richtung beweglich sein. Zumindest eine der Achsen sollte eine horizontale Achse sein. Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann eine Handhabungseinheit aufweisen, die einen oder mehrere Probenträger aus der Probenträger-Aufnahmeeinrichtung entnehmen und an die Auffangeinrichtung übergeben kann. Alternativ kann die Auffangeinrichtung eine Handhabungseinheit aufweisen, die zur Entnahme eines Pro-

beträgers aus der Probenträger-Aufnahmeeinrichtung in der Lage ist und den Probenträger in die Auffangposition führt. Die Handhabungseinheit kann eine Temperierung der Proben bewirken. Die Neigung des Probenträgers und/oder die Abwurfhöhe des Probentropfens können durch die Handhabungseinheit eingestellt werden. Ebenfalls kann die Handhabungseinheit dazu benutzt werden, um den Probenträger in einen Puffer zu tauchen oder den Probenträger so zu positionieren, dass Puffer mittels des Pipettiersystems aufgetragen werden kann.

In der Vorrichtung können ein oder mehrere Schutzelemente angeordnet sein, die einen Spritzschutz bewirken sollen. Zweckmäßigerweise liegt die Abwurfbahn, die die Probe von der Abwurfposition zur Auffangposition zurücklegt, ganz oder teilweise zwischen derartigen Schutzelementen. Bei dem Schutzelement kann es sich beispielsweise um ein Rohr handeln, durch dessen Innenraum die Abwurfbahn verläuft. Alternativ oder zusätzlich können zwischen den Probenträgern auch Trennwände als Schutzelemente angebracht sein, welche eine Kontamination der benachbarten Bereiche mit Probenspritzern verhindern. Diese Schutzelemente können so ausgeführt sein, dass diese wasch- und sterilisierbar sind oder als Einmalprodukte, sogenannte disposable products, verwendet werden. Beispielsweise können die Schutzelemente aus Kunststoff, Papier, Pappe usw. bestehen.

Bei den Probenträgern kann es sich um Objektträger handeln, beispielsweise um als Glasslides bezeichnete Objektträger. Der Probenträger ist optional während des Auffangens der Probe in einem gekühlten Zustand. Dabei kann er entweder aktiv gekühlt oder auf einem kalten Block positioniert oder mit kaltem Puffer überzogen sein. Zum Überziehen des Probenträgers mit kaltem Puffer kann der Probenträger beispielsweise in den Puffer eingetaucht werden.

Sofern diese Aufgabe nicht das Pipettiersystem übernimmt, kann die erfindungsgemäße Vorrichtung eine Benetzungseinrichtung zum Benetzen des Probenträgers mit einem oder mehreren Hilfsmitteln aufweisen.

Es kann vorgesehen sein, dass ein oder mehrere Hilfsmittel mittels einer Temperierungseinrichtung, beispielsweise einem Kühlelement, temperiert werden. Das ist eine unmittelbare Temperierung. Alternativ oder zusätzlich kann vorgesehen sein, dass

das oder die Hilfsmittel in einem temperierten Bereich angeordnet sind. Der temperierte Bereich, in dem die Probenträger angeordnet sind, und der temperierte Bereich, in dem das oder die Hilfsmittel angeordnet sind, können ein und derselbe temperierte Bereich sein. Bei dem temperierten Bereich kann es sich um den nachfolgend beschriebenen temperierten Lagerbereich handeln, der gemeinsam mit einem

5 Arbeitsbereich in einem Gehäuse ausgebildet ist. Das oder die Hilfsmittel können jedoch statt in dem temperierten Lagerbereich in einem temperierten Teil-Arbeitsbereich des Arbeitsbereiches angeordnet sein.

10 Eine Benetzung kann nicht erforderlich sein, wenn beschichtete Probenträger verwendet werden. Dann entfällt eine Benetzung und damit die Bereithaltung und Temperierung von Hilfsmitteln, die für die Benetzung benötigt werden. Der beschichtete Probenträger kann eine Beschichtung tragen, die eine temporäre oder dauerhafte Immobilisierung von Bestandteilen der zerplatzten Probe auf dem Probenträger ermöglichen. Beispielsweise kann der Probenträger mit Antikörpern beschichtet sein.

15 Auf diese Weise können beispielsweise Proteine aus der zerplatzten Probe auf dem Probenträger immobilisiert werden. In einem anderen Beispiel kann der Probenträger mit Proteinen beschichtet sein. Auf diese Weise können beispielsweise Antikörper aus der zerplatzten Probe auf dem Probenträger immobilisiert werden.

20 Bei der Proben-Aufnahmeeinrichtung kann es sich um ein Rack handeln. Die Proben-Aufnahmeeinrichtung kann eine oder mehrere Proben aufnehmen. Es kann vorgesehen sein, dass die Proben über die Zuführung, die in dem Gehäuse ausgebildet sind, in die Proben-Aufnahmeeinrichtung eingeführt werden. Es kann alternativ vorgesehen sein, dass die Proben-Aufnahmeeinrichtung als solche über die Zuführung,

25 die in dem Gehäuse ausgebildet ist, eingebracht wird. In diesem Fall werden die Probe oder die Proben vor dem Einbringen der Proben-Aufnahmeeinrichtung in das Gehäuse in die Proben-Aufnahmeeinrichtung eingebracht. Zweckmäßigerweise befinden sich die Proben in Probenbehältern, wenn sie in die Proben-

30 Aufnahmeeinrichtung eingeführt werden. Dabei können die Probenbehälter entweder in bereits geöffnetem Zustand eingelegt oder automatisch durch eine Öffnungseinrichtung der erfindungsgemäßen Vorrichtung geöffnet werden.

Die Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung dient zur Aufnahme einer oder mehrerer Hilfsmittel. Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann mehrere Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtungen aufweisen. Bei einem Hilfsmittel handelt es sich um einen Puffer oder eine Substanz, die zur Herstellung eines Puffers benötigt wird. Derartige  
5 Substanzen sind beispielsweise eine alkoholische Lösung wie eine Methanol-Lösung und eine Säurelösung wie eine Essigsäure-Lösung. Zweckmäßigerweise befinden sich die Hilfsmittel in Hilfsmittel-Behältern, wenn sie in die Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung eingeführt werden. Dabei können die Hilfsmittel-Behälter entweder in bereits geöffnetem Zustand eingelegt oder automatisch durch eine Öff-  
10 nungseinrichtung der erfindungsgemäßen Vorrichtung geöffnet werden.

Es kann vorgesehen sein, dass die erfindungsgemäße Vorrichtung als weitere Komponente eine Mischungseinrichtung zur Herstellung eines Hilfsmittel-Gemisches aufweist. Das ist jedoch nicht erforderlich. Die Mischungseinrichtung kann in dem Ge-  
15 häuse angeordnet sein. Die Mischungseinrichtung kann jedoch auch Teil einer Benetzungseinrichtung oder eines Pipettierkanals sein. Beispielsweise kann die Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung zur gesonderten Aufnahme aller Substanzen dienen, die zur Herstellung des Puffers erforderlich sind. Das können zwei oder mehre Substanzen sein. In einer Ausführungsform wird der Puffer aus zwei Substanzen, einem Al-  
20 kohol und einer Säure, gemischt. Die zur Herstellung des Puffers erforderlichen Substanzen können in der Mischungseinrichtung zu einem Gemisch vermischt werden. Dieses Gemisch kann dann als Puffer eingesetzt werden. Zur Herstellung des Gemisches können beliebige, aber definierte Menge der Hilfsmittel zu der Mischungseinrichtung geführt werden. Die Mengen der Hilfsmittel kann der Benutzer vorgeben.  
25 Eine Mischungseinrichtung ist nicht erforderlich, wenn vorgefertigte Puffer eingesetzt werden.

Ist eine Benetzungseinrichtung vorgesehen, so dient diese zum Benetzen des Proben-trägers mit einem oder mehreren Hilfsmitteln. Insbesondere dient die Benet-  
30 zungseinrichtung zum Benetzen des Proben-trägers mit einem Puffer. Die Benetzungseinrichtung kann beispielsweise eine oder mehrere Düsen aufweisen, mit denen ein oder mehrere Hilfsmittel, beispielsweise ein Puffer, auf den Proben-träger aufgebracht werden. Alternativ kann die Benetzungseinrichtung ein Reservoir aufweisen, in dem sich ein oder mehrere Hilfsmittel, beispielsweise ein Puffer, befinden

und in das der Proben­träger eingetaucht werden kann. Die Benetzung des Proben­trägers dient zu dessen Vorbehandlung. Es können ein oder mehrere Hilfsmittel ge­mischt oder nacheinander auf einen Proben­träger aufgetragen werden. In einer Aus­führungsform handelt es sich bei dem Hilfsmittel um einen Puffer, in einer anderen  
5 Ausführungsform um eine Kombination verschiedener Hilfsmittel, bei denen es sich um voneinander verschiedene Puffer handeln kann.

Zum Führen des oder der Hilfsmittel von der jeweiligen Hilfsmittel­Aufnahmeeinrichtung zu der Benetzungseinrichtung können eine oder mehrere Füh­  
10 rungsmittel vorgesehen sein. Beispiele eines Führungsmittels sind eine Pumpe, ein Pumpensystem, eine oder mehrere waschbare Nadeln, eine oder mehrere Pipetten. Eine Pipette kann eine wechselbare Spitze aufweisen.

Die Proben­träger­Aufnahmeeinrichtung kann ein Rack sein. Die Proben­träger­  
15 Aufnahmeeinrichtung kann die unbenutzten Proben­träger, also die Proben­träger, auf die eine Probe abgeworfen werden soll, und die benutzten Proben­träger, also die Proben­träger, auf die bereits eine Probe abgeworfen worden ist, aufnehmen. Die Proben­träger­Aufnahmeeinrichtung kann temperiert, vorzugsweise gekühlt sein.

20 Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann eine Einrichtung zur Bestimmung der Zell­dichte in der Probe aufweisen. Diese Einrichtung wird im Folgenden als Zelldichte­Messeinrichtung bezeichnet. Die Bestimmung der Zelldichte in der Probe kann vor­gesehen sein, um eine vorgegebene Dichte an Zellen in der Probe vor deren Abwurf  
25 einzustellen. Liegt die Zelldichte beispielsweise oberhalb eines vorgegebenen Wer­tes, so kann vorgesehen sein, der Probe einen Puffer oder eine Puffermischung hin­zuzufügen, um eine definierte Zelldichte einzustellen. Es können ein oder mehrere Führungsmittel vorgesehen sein, um das oder die Hilfsmittel von den Hilfsmittel­Aufnahmeeinrichtungen zu dem Proben­behälter, in dem sich die Probe befindet, zu führen. Diese Führungsmittel werden auch als Nachführungsmittel bezeichnet. Die  
30 Zelldichte in der Probe spiegelt die Konzentration an Zellen in der Probe wieder, weshalb sie auch als Zelldichtekonzentration oder Probenkonzentration bezeichnet wird. Die Messung der Zelldichte kann zur Einstellung weiterer Prozessparameter genutzt werden. Dazu gehören einer oder mehrere der folgenden Parameter: Nei-

gungswinkel, Umgebungsbedingungen, Temperatur der Probenträger, Temperatur der Umgebung sowie die Abwurfhöhe.

5 Es kann vorgesehen sein, dass die erfindungsgemäße Vorrichtung einen Lagerbereich aufweist, in dem zumindest die Probenträger-Aufnahmeeinrichtung angeordnet ist. Der Lagerbereich kann die Umgebungstemperatur aufweisen oder temperiert, vorzugsweise gekühlt sein. Der Lagerbereich ist dann ein temperierter Bereich. Weist die erfindungsgemäße Vorrichtung einen temperierten, vorzugsweise gekühlten Lagerbereich auf, so kann in dem temperierten Bereich vorzugsweise neben der Proben-  
10 benträger-Aufnahmeeinrichtung auch die Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung, angeordnet sein. Es kann vorgesehen sein, dass die erfindungsgemäße Vorrichtung einen Arbeitsbereich aufweist, in dem zumindest die Abwurfeinrichtung und die Auffangeinrichtung angeordnet sind. Der Arbeitsbereich kann temperiert, beispielsweise gekühlt oder beheizt sein. Der Arbeitsbereich kann auf eine spezifische Luftfeuchte geregelt  
15 sein. Vorzugsweise ist die Proben-Aufnahmeeinrichtung in dem Arbeitsbereich angeordnet.

Ist der Lagerbereich kein temperierter Lagerbereich, so ist die Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung vorzugsweise in dem Arbeitsbereich angeordnet. Dazu kann in  
20 dem Arbeitsbereich ein temperierter Teil-Arbeitsbereich ausgebildet sein. Der temperierte Teil-Arbeitsbereich ist vorzugsweise ein gekühlter Bereich. In dem temperierten Teil-Arbeitsbereich können eine oder mehrere Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtungen angeordnet sein. Die von diesen Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtungen aufgenommenen Hilfsmittel können so temperiert, vorzugsweise gekühlt werden. In dem Teil-  
25 Arbeitsbereich kann auch die Proben-Aufnahmeeinrichtung angeordnet sein.

Der Lagerbereich und der Arbeitsbereich können in dem Gehäuse ausgebildet sein. Zweckmäßigerweise grenzt der Arbeitsbereich an den Lagerbereich an.

30 In einer bevorzugten Ausführungsform weist die erfindungsgemäße Vorrichtung ein Gehäuse auf, in dem eine oder mehrere Komponenten der Vorrichtung angeordnet sind. In dem Gehäuse kann zumindest ein Raum ausgebildet sein, in dem physikalische und/oder chemische Bedingungen einstellbar sind, die sich von denen der Umgebung unterscheiden. Das betrifft insbesondere eine oder mehrere der folgenden

Bedingungen: Temperatur, Druck und Zusammensetzung der Gasphase. Diese Gasphase wird im Folgenden auch als Arbeitsgas bezeichnet. Bei dem Raum kann es sich um den Lagerbereich, den Teil- Arbeitsbereich, den gesamten Arbeitsbereich oder den gesamten Innenbereich des Gehäuses handeln. Es kann vorgesehen sein, dass sich die Temperatur und/oder die Luftfeuchte, vorzugsweise beide, in dem Bereich des Gehäuses von denen der Umgebung unterscheiden. Vorzugsweise liegt die Temperatur unter der Umgebungstemperatur. Die Umgebungstemperatur ist in der Regel die Raumtemperatur. Es kann vorgesehen sein, dass die Temperatur zumindest in einem temperierten Bereich in dem Gehäuse unter 0 °C liegt, beispielsweise bei -20 °C. Es kann vorgesehen sein, dass die Luftfeuchte in Abhängigkeit von der Probenart, der Vorbehandlung und den Umgebungsbedingungen eingestellt wird. Es kann vorgesehen sein, dass das Arbeitsgas Luft ist. Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann eine Einrichtung zur Aufbereitung des Arbeitsgases aufweisen, die einen gereinigten homogenen Gasstrom erzeugt. Die Einrichtung zur Aufbereitung des Arbeitsgases kann ein Filter sein. Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann ferner Mittel zum Führen des Arbeitsgases zu der Einrichtung zur Aufbereitung des Arbeitsgases und von der Einrichtung zur Aufbereitung des Arbeitsgases weg aufweisen. Bei dem Mittel zum Führen des Arbeitsgases kann es sich um ein Gebläse handeln. Die physikalischen und/oder chemischen Bedingungen in der Vorrichtung oder einem Bereich der Vorrichtung werden im Folgenden auch als Klima bezeichnet. Vorzugsweise ist in dem Gehäuse zumindest ein klimatisierter steriler Raum ausgebildet. Dabei kann es sich um den Arbeitsbereich, den Lagerbereich oder beide handeln. In dem Gehäuse kann ein laminarer Strom eines Arbeitsgases ausgebildet sein.

In dem Gehäuse können insbesondere folgende Komponenten der erfindungsgemäßen Vorrichtung angeordnet sein: zumindest eine Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung, die Probenträger-Aufnahmeeinrichtung, die Abwurfeinrichtung und die Auffangeinrichtung. Die Benetzungseinrichtung zum Benetzen des Probenträgers mit einem oder mehreren Hilfsmitteln kann, falls sie vorgesehen ist, ebenfalls in dem Gehäuse angeordnet sein. Die Analyseeinrichtung kann ebenfalls in dem Gehäuse angeordnet sein. Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann eine Zuführung zum Einbringen einer oder mehrerer Proben in das Gehäuse aufweisen. Die Proben-Aufnahmeeinrichtung kann in dem Gehäuse angeordnet sein. Es kann vorgesehen sein, dass der Teil-

Arbeitsbereich so in dem Gehäuse ausgebildet ist, dass die Proben über die Zuführung in den Teil-Arbeitsbereich eingebracht werden können.

5 Mittels des Gehäuses kann die insbesondere für klinische Anwendungen vorteilhafte Einhausung der Komponenten des Systems, die in Kontakt mit der Probe gelangen, erreicht werden. Die Führung eines inneren, homogenen, gereinigten Luftstroms in das Gehäuse kann für die notwendige Sterilität der Proben- und Prozessumgebung sorgen. Es kann vorgesehen sein, die erfindungsgemäße Vorrichtung an ein Abzugssystem anzuschließen, in welches gefilterte Abluft aus dem Innenraum des Ge-  
10 häuses abgegeben werden kann. Das kann insbesondere bei der Verwendung von möglicherweise gefährlichen Stoffen oder Kombinationen, welche gefährliche Stoffe bilden, zweckmäßig oder nach gesetzlichen Vorschriften geboten sein.

Es kann vorgesehen sein, dass die erfindungsgemäße Vorrichtung zumindest eine  
15 Identifizierungseinrichtung (z. B. Barcode-Reader) aufweist, mit der Identifizierungsmittel (z. B. Barcodes), die sich auf den Probenbehälter, Probenträger und/oder Reagenzbehälter befinden, identifiziert werden können. Die Identifizierungseinrichtung (z. B. Barcode-Reader) kann auch zur Identifizierung von Verbrauchsmaterialien, beispielsweise Pipettenspitzen oder deren Vorratsbehältnissen, dienen. Damit wird  
20 eine Zuordnung von Proben und Probenträgern erleichtert sowie eine Prozesskontrolle, die auch als Tracking bezeichnet wird, ermöglicht. Bei den Identifizierungsmitteln (z. B. Barcode) kann es sich beispielsweise um optische Codes, insbesondere einen Barcode, oder um RFID-Tags oder andere Identifizierungsmittel handeln.

25 Nach Maßgabe der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur automatisierten Behandlung biologische Zellen enthaltender Proben, insbesondere von Blut- oder anderen Zellproben, vorgesehen. Bei dem Verfahren wird ein temperierter Probenträger mit einem oder mehreren temperierten Hilfsmitteln benetzt und auf den benetzten Probenträger eine Probe aus einer vorgegebenen Höhe abgeworfen.

30 Vorzugsweise werden der temperierte Probenträger und das oder die temperierten Hilfsmittel auf eine Temperatur unterhalb der Umgebungstemperatur temperiert, stärker bevorzugt unter 0 °C und besonders bevorzugt -20 °C. Vorzugsweise wird die

Probe auf eine Temperatur unter Raumtemperatur temperiert, bevor sie auf den temperierten Probenträger abgeworfen wird.

5 Es kann vorgesehen sein, dass der temperierte Probenträger um einen vorgegebenen Neigungswinkel zu einer horizontalen Ebene geneigt wird, bevor die Probe auf den temperierten Probenträger abgeworfen wird. Es kann ferner vorgesehen sein, dass die Probe nach dem Abwerfen auf den temperierten Probenträger einer Analyse unterzogen wird.

10 Es kann vorgesehen sein, dass auf einem Probenträger ein oder mehrere Auffangbereiche ausgebildet sind. Dabei können auf jeden Auffangbereich ein oder mehrere Tropfen derselben Probe oder von unterschiedlichen Proben abgeworfen werden. Der Probenträger muss dazu so ausgerichtet werden, dass sich der Auffangbereich, auf den ein oder mehrere Tropfen aufgebracht werden sollen, in der Auffangposition  
15 befindet. Mehrere Auffangbereiche auf einem Probenträger ermöglichen eine bessere Ausnutzung der Oberfläche des Probenträgers. Vorteilhafterweise werden mehrere Tropfen auf unterschiedliche Auffangbereiche des Probenträgers abgeworfen, wobei auf die Einhaltung der Abwurfhöhe, bezogen auf die Neigung des Probenträgers, zu achten ist.

20 Um Replikate und eine oder mehrere Negativkontrollen zu erhalten, kann vorgesehen sein, auf mehrere Probenträger definierte Mengen ein und derselben Probe aufzubringen. Zu diesem Zweck kann ein Probenträger auch eine Auffangposition aufweisen, die zwar mit allen Prozessflüssigkeiten behandelt, jedoch nicht mit einer  
25 Probe versehen wird. Dieser Auffangbereich kann dann als Negativkontrolle dienen. Auf diese Weise können eventuell vorhandene Kontaminationen der Hilfsmittel und/oder der Probenträger erkannt werden.

Um ein gleichmäßiges Benetzen des Probenträgers zu unterstützen, kann vorgesehen  
30 sein, dass dieser beim Aufbringen des oder der Hilfsmittel, beispielsweise des Puffers, bereits auf einen geeigneten Neigungswinkel zur horizontalen Ebene ange stellt wird. Das oder die aufgebrachten Hilfsmittel verlaufen dabei besser, und es werden größere Flächen gleichmäßig durch Adhäsion benetzt.

Vor dem Abwerfen der Probe auf einen Probenträger kann der Probenträger auf einen vorgegebenen bestimmten Neigungswinkel angestellt werden. Der Neigungswinkel kann zwischen 0 und 90° zur horizontalen Ebene angestellt werden. Dabei liegt die Oberfläche des Probenträgers, auf den die Probe abgeworfen soll, in einer horizontalen Ebene, wenn der Winkel 0° beträgt. Sie liegt in einer vertikalen Ebene, wenn der Winkel 90° beträgt. Bei einem Winkel von 90° steht der Probenträger somit senkrecht. Der Neigungswinkel kann von dem Benutzer in Abhängigkeit von der geplanten Analyse der Probe und der Art der Probe vorgegeben werden. Um eine Fehlbedienung zu verhindern können Prozessparameter, also beispielsweise einer oder mehrere der Faktoren Umweltbedingungen, Hilfsmittelmengen, Medienmengen, Abwurfhöhen, Abwurfgeschwindigkeiten und Neigungswinkel, auch durch ein vorgegebenes Protokoll definiert werden. Ein solches Protokoll kann nach Erstellung durch sach- und fachkundige Administratoren von normalen Anwendern ausschließlich verwendet und nicht manipuliert werden können. Dies erhöht die Prozesssicherheit und verhindert Fehler durch falsche Prozessparameter. Vorzugsweise definiert das Protokoll zumindest Abwurfhöhen, Abwurfgeschwindigkeiten und Neigungswinkel.

Zum Abwerfen einer Probe wird mittels der Abwurfeinrichtung eine definierte Menge der Probe aus dem Probenbehälter, der eine Probe enthält, entnommen. Bei der Probe kann es sich um eine vorbereitete Probe handeln. Zur Vorbereitung der Probe kann beispielsweise vorgesehen sein, dass die Zelldichte der Probe bestimmt und, falls die Zelldichte einen vorgegebenen Wert überschreitet, unter Verwendung eines oder mehrerer Hilfsmittel, beispielsweise einem Puffer, eingestellt worden ist. Es kann ferner vorgesehen sein, dass die Probe mittels eines Identifizierungsmittels (z. B. Barcode), den der Probenbehälter aufweist, vor der Entnahme der Probe identifiziert wurde. Handelt es sich bei der Abwurfeinrichtung um eine Pipettiereinheit, beispielsweise einen Pipettierroboter, so kann vorgesehen sein, dass mittels einer Pipettenspitze oder -nadel die vorgegebene Menge an Probe aus dem Probenbehälter entnommen wird. Die Pipettenspitze oder -nadel wird dann so ausgerichtet, dass der Tropfen aus der Abwurfposition abgeworfen wird.

Die notwendige Abwurfhöhe kann durch Erhöhen der Ausstoßgeschwindigkeit der Zellprobe im Moment des Verlassens der Pipettenspitze oder -nadel verkürzt wer-

den. Beispielsweise kann die Abwurfhöhe auf einen Wert im Bereich von 0,1 bis 800 mm eingestellt werden.

5 Nach dem, falls vorgesehen, mehrfachen Abwerfen eines oder mehrerer Probentropfen auf einen oder mehrere Probenträger kann eine Pause definierter Länge vorgesehen sein. Während dieser Zeit kann der Zellinhalt der geplatzten Zelle auf dem geneigten Probenträger verlaufen. Dieser Vorgang kann durch einen homogenen Gasstrom unterstützt oder positiv beeinflusst werden.

10 Zur Immobilisierung der Zellbestandteile, welche nun auf dem Probenträger verteilt vorliegen, kann vorgesehen sein, Flüssigkeiten, die sich auf dem Probenträger befinden, insbesondere Hilfsmittel wie den Puffer, zu verdampfen. Dazu kann die Temperatur an der Probenträgeroberfläche, beispielsweise mittels einer Trocknungseinrichtung, deutlich erhöht werden, wodurch diese Flüssigkeiten verdunsten. Alternativ  
15 kann jedoch auch eine Trocknung bei Umgebungstemperatur erreicht werden. In Beiden Fällen kann die Trocknung durch eine ventilierte Umgebung beschleunigt werden.

Abhängig von nachfolgenden Analyseverfahren kann es nötig sein, ein oder mehrere  
20 weitere flüssige Hilfsmittel, z. B. einen Farbstoff, auf den Probenträger aufzubringen, um bestimmte Zellbestandteile anzufärben oder anderweitig zur Reaktion zu bringen. Auf diese Weise kann dann deren Analysierbarkeit, z. B. deren Sichtbarkeit, erhöht werden. Zum Aufbringen derartiger Flüssigkeiten können entweder ein oder mehrere weitere dedizierte Pipettenkanäle als Führungsmittel verwendet werden, oder es wird  
25 ein vorhandener Pipettenkanal mit einem Hilfsmittel gespült und zum Aufbringen des flüssigen Hilfsmittels verwendet. Falls erforderlich, kann eine zweite Trocknung durchgeführt werden.

Die auf dem Probenträger befindlichen und, falls vorgesehen, immobilisierten Proben  
30 können einer Analyse, beispielsweise mittels eines Mikroskops, unterzogen werden. Benutzte Pipettenspitzen können entsorgt, benutzte Pipettennadeln beispielsweise mittels eines Reinigungsverfahrens, wie beispielsweise Waschen mit einer Waschlösung, mittels Plasma, Erhitzen oder Kombinationen davon, gereinigt und, falls ge-

wünscht, sterilisiert werden, bevor weitere Proben in gleicher Weise prozessiert werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann insbesondere mittels der erfindungsgemäßen Vorrichtung ausgeführt werden. Weitere Merkmale des erfindungsgemäßen Verfahrens ergeben sich aus der vorstehenden Beschreibung der erfindungsgemäßen Vorrichtung.

Die Erfinder haben festgestellt, dass einige Umgebungsfaktoren entscheidend für eine erfolgreiche und nachvollziehbare Probenaufbereitung sind. Insbesondere haben die Erfinder folgende Umgebungsfaktoren ermittelt, die erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse der Probenaufbereitung haben:

Ein wichtiger Faktor ist die Temperatur. Eine tiefe Temperatur von Zellprobe, Puffer und Probenträger begünstigt das Zerplatzen der prozessierten Zellen der Zellprobe. Die Zellen werden empfindlicher gegenüber Scher- und Druckkräften, wie sie beim Auftreffen auf den Probenträger auf die Zellen einwirken. Dies führt zu einer erhöhten Anzahl lysierter Zellen bei gleichem Probenvolumen, was zu einer vermehrten Freilegung von Bestandteilen der Zellen der Zellprobe führt. Die Bestandteile sind das interessierende Material einer nachfolgenden Analyse. Durch die Einstellung einer tiefen Temperatur ist es bei gleicher Zuverlässigkeit der Aufbereitungsergebnisse möglich, die anfänglich benötigte Probenmenge zu reduzieren. Die höhere verbleibende Restmenge der Probe steht so dann beispielsweise für anderweitige Verfahren zur Verfügung. Eine weitere Stabilisierung der Probenaufbereitung kann durch die Einstellung einer definiert konstanten Luftfeuchte erreicht werden.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Einhaltung der Mischungsdosierung des Puffers oder der Puffer. Ein Puffer enthält zumeist mehrere Komponenten, z. B. eine Säure-Komponente und eine alkoholische Komponente. Diese Komponenten neigen oft zur Entmischung, so dass vor der Aufbereitung auf gute Durchmischung des Puffers oder, falls mehrere Puffer eingesetzt werden, der Puffer geachtet werden muss. Eine gleichmäßige Durchmischung der Komponenten ist maschinell besser zu gewährleisten als bei manueller Aufbereitung.

Weitere wichtige Faktoren für den Erfolg der Zellyse und die Ausbreitung der Zellbestandteile sind die Einhaltung einer definierten Abtropfhöhe und die Einhaltung eines definierten Neigungswinkels des Probenträgers.

5 Ein weiterer bedeutender Faktor ist die Gewährleistung einer einheitlichen Zellzahl der Zellprobe. Die Zellzahl muss ausreichend hoch sein, um genügend auswertbares Material bereitstellen zu können. Eine zu hohe Zellzahl beeinträchtigt jedoch die Auswertbarkeit z. B. bei einer späteren mikroskopischen Untersuchung, durch z. B. räumliche Überlagerung des Analysematerials. Durch Anwendung entsprechender  
10 Verfahren zur Bestimmung der Zelldichte ist es möglich, die Zellzahl der Zellproben auf einen einheitlichen Wert einzustellen oder Prozessparameter wie Tropfmenge, Tropfhöhe, Neigungswinkel des Probenträgers etc. anzupassen, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten.

15 Die Erfinder haben festgestellt, dass diese Faktoren die Zuverlässigkeit der Probenaufbereitung wesentlich beeinflussen. Allerdings können diese Faktoren bei einem manuellen Verfahren nur schwer berücksichtigt und kaum über die gesamte Aufbereitung stabil gehalten werden. Aus diesem Grund ist die Zuverlässigkeit der Aufbereitung von Zellproben im Labor- und im klinischen Bereich meist nur gering.

20 Mittels der Erfindung werden aufbereitete Zellproben erhalten, die qualitativ hochwertig, vergleichbar und validierbar sind. Sie sind insbesondere für genetische und/oder molekularbiologische Analysen geeignet. Die Erfindung ermöglicht darüber hinaus einen gegenüber einer manuellen Aufbereitung gesteigerten Probendurchsatz. Dies  
25 kommt der steigenden Zahl zu testender Proben, bei nur langsam wachsenden Laborkapazitäten und damit steigenden Wartezeiten bis zur Bereitstellung von Analysematerial, entgegen.

Mittels der Erfindung können anhand definierter, gleichbleibender und überwachter  
30 Parameter, erstmalig einheitliche Standards für die Probenvorbereitung genetischer und/oder molekularbiologischer Analysen erreicht werden, welche wissenschaftlichen und klinischen Anforderungen entsprechen. Zu den Parametern gehören insbesondere eine oder mehrere, vorzugsweise alle der folgenden Parameter: ein geregelter Temperaturbereich im Lagerbereich, ein geregelter Temperaturbereich im Arbeitsbe-

reich, eine gleichbleibende Luftfeuchte im Arbeitsbereich, eine genau bemessene Abwurfhöhe, eine genau bemessene Abwurfmenge, eine genaue Einhaltung des Neigungswinkels des Probenträgers, eine Überwachung und Einhaltung der Verlauf- und Trockenzeiten und Umgebungsbedingungen. Ein weiterer optionaler Parameter ist eine genau bemessene Abwurfgeschwindigkeit.

Die Erfindung kann eine Aufspaltung von Zellen und die Fixierung der aus den Zellen herausfließenden Zellbestandteile, wie z. B. Chromosomen, erreichen und bietet dabei eine hohe Stabilität und Reproduzierbarkeit, was die Qualität und Signifikanz einer anschließenden, z. B. optischen, Auswertung erhöht.

Die Erfindung wird nachstehend anhand von Ausführungsbeispielen, die die Erfindung nicht einschränken sollen, unter Bezugnahme auf die Zeichnungen näher erläutert. Dabei zeigen

15

Fig. 1 eine Draufsicht auf eine erste Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung;

20

Fig. 2 eine schematische Darstellung der ersten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung ohne Gehäuse;

25

Fig. 3 ein erstes Ablaufschema zur Veranschaulichung eines ersten Verfahrensablaufes unter Einsatz der ersten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung; und

30

Fig. 4 ein zweites Ablaufschema zur Veranschaulichung eines zweiten Verfahrensablaufes unter Einsatz der zweiten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung.

Die in den Figuren 1 und 2 gezeigte erste Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung weist ein Gehäuse 1 auf. In dem Gehäuse 1 sind als Lagerbereich ein gekühlter Lagerbereich 2 und ein Arbeitsbereich 3 ausgebildet. Der Lagerbereich 2 und der Arbeitsbereich 3 sind Kammern innerhalb des Gehäuses 1, die miteinander über eine Öffnung oder eine Schleuse verbunden sind. Oberhalb des gekühlten La-

gerbereiches 2 und des Arbeitsbereiches 3 ist in dem Gehäuse eine Klimakammer 4 angeordnet, in der sich Mittel zur Aufbereitung und Führung eines Arbeitsgases befinden. Das Arbeitsgas ist das in dem Gehäuse befindliche gasförmige Medium, beispielsweise Luft. Unter Verwendung der Mittel zur Aufbereitung des Arbeitsgases  
5 kann das Arbeitsgas aufbereitet, beispielsweise filtriert werden. Bei dem Mittel zur Aufbereitung des Arbeitsgases kann es sich beispielsweise um einen Filter handeln. Unter Verwendung der Mittel zur Führung des Arbeitsgases kann das Arbeitsgas aus dem gekühlten Lagerbereich 2, dem Arbeitsbereich 3 oder beiden in die Klimakammer 4 zu dem Mittel zur Aufbereitung des Arbeitsgases geführt und dort aufbereitet  
10 werden. Unter Verwendung weiterer Mittel zur Führung des Arbeitsgases kann das aufbereitete Arbeitsgas dann in den gekühlten Lagerbereich 2, den Arbeitsbereich 3 oder beide zurückgeführt werden. Außerhalb des Gehäuses 1 ist eine Datenverarbeitungseinrichtung 5, beispielsweise ein Computer, angeordnet, der zur Steuerung der in dem Gehäuse angeordneten Komponenten der erfindungsgemäßen Vorrichtung dient. In dem Gehäuse befindet sich eine Probenzuführung 7 (siehe Fig. 3), die die  
15 Einbringung von Proben in den Arbeitsbereich 3 gestattet.

Der gekühlte Lagerbereich 2 hat eine Temperatur von  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur. Der Arbeitsbereich 3 hat eine Temperatur von  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur.

20

In dem gekühlten Lagerbereich 2 ist eine Probenträger-Aufnahmeeinrichtung 21 angeordnet, die die Aufnahme einer Vielzahl von Probenträgern 6 ermöglicht. Bei der Probenträger-Aufnahmeeinrichtung 21 kann es sich um ein Rack handeln. Ferner sind in dem gekühlten Lagerbereich 2 eine erste Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung 22  
25 zur Aufnahme eines ersten Hilfsmittels und eine zweite Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung 23 zur Aufnahme eines zweiten Hilfsmittels vorgesehen. Die erste Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung 22 und die zweite Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung 23 können Behälter sein. Das erste Hilfsmittel kann eine erste Substanz sein, die zur Herstellung eines Puffers benötigt wird. Bei der ersten Substanz kann es sich um einen Alkohol handeln. Das zweite Hilfsmittel kann eine zweite Substanz sein, die zur Herstellung eines Puffers benötigt wird. Bei der zweiten Substanz kann es sich um eine Säure handeln. Darüber hinaus kann in dem gekühlten Lagerbereich 2 eine dritte Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung 24 (siehe Fig. 3) zur Aufnahme eines dritten Hilfsmittels angeordnet. Die dritte Hilfsmittel-

30

- Aufnahmeeinrichtung 24 kann ein Behälter sein. Bei dem dritten Hilfsmittel kann es sich beispielsweise um Färbemittel oder eine reaktive Lösung handeln. Es können weitere Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtungen in dem gekühlten Lagerbereich 2 angeordnet sein. Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es nicht zwingend erforderlich ist, einen Puffer in der erfindungsgemäßen Vorrichtung herzustellen, beispielsweise aus dem ersten Hilfsmittel und dem zweiten Hilfsmittel. Der Puffer kann vielmehr bereits in gebrauchsfertiger Form in den gekühlten Lagerbereich 2 in eine Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung eingebracht werden.
- 10 Die Proben befinden sich zweckmäßigerweise in Probenbehältern, beispielsweise in Reagenzgläsern. Die Hilfsmittel befinden sich zweckmäßigerweise in Hilfsmittel-Behältern. Die Probenbehälter, Probenträger 6 und/oder die Hilfsmittel-Behälter können mit Identifizierungsmitteln (z. B. Barcode) gekennzeichnet sein, die eine eindeutige Identifizierung jeder einzelnen Probe, jedes einzelnen Probenträgers und, falls
- 15 vorgesehen, jedes einzelnen Hilfsmittels erlauben. Damit ist eine Zuordnung und Nachverfolgung von Proben, Probenträgern 6 und Hilfsmitteln möglich. Bei den Identifizierungsmitteln (z. B. Barcode) kann es sich beispielsweise um optische Codes, insbesondere einen Barcode, oder um RFID-Tags oder andere Identifizierungsmittel handeln. Die Identifizierungsmittel (z. B. Barcodes) können mittels bekannter Verfahren
- 20 auf die Probenbehälter, die Probenträger 6 und die Hilfsmittel-Behälter aufgebracht werden. Die Identifizierungsmittel ermöglichen es, die einzelnen Verfahrensschritte umfänglich und gemeinsam mit den Prozessparametern zu dokumentieren, beispielsweise in Protokollen.
- 25 Im Arbeitsbereich 3 ist eine Benetzungseinrichtung 31 zum Benetzen von Probenträgern 6 vorgesehen. Die Benetzungseinrichtung 31 weist eine Mischungseinrichtung (nicht gezeigt) zum Herstellen eines Hilfsmittel-Gemisches auf. Die Benetzungseinrichtung 31 weist ferner Düsen 32 auf, über die das Hilfsmittel-Gemisch auf Probenträger 6 aufgebracht werden kann. Bei den Düsen 32 kann es sich um eine oder
- 30 mehrere Nadeln, insbesondere eine oder mehrere waschbare Nadeln, oder um eine oder mehrere Pipetten, insbesondere eine oder mehrere Pipetten mit wechselbaren Spitzen handeln. Zur Führung der Hilfsmittel von der ersten und zweiten Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung 22, 23 zur Mischungseinrichtung sind Führungsmittel 33, beispielsweise Schläuche, und eine Pumpe vorgesehen. Alternativ zur Pumpe kann ein

Pumpensystem vorgesehen sein. Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es nicht zwingend erforderlich ist, einen Puffer in der erfindungsgemäßen Vorrichtung herzustellen, beispielsweise aus dem ersten Hilfsmittel und dem zweiten Hilfsmittel. Der Puffer kann vielmehr bereits in gebrauchsfertiger Form in den gekühlten Lagerbereich 2 in eine Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung eingebracht werden. Damit ist auch  
5 keine Mischeinrichtung erforderlich. Vielmehr kann der Puffer aus der Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung, in der sich der gebrauchsfertige Puffer befindet, über ein Führungsmittel zu einer Benetzungseinrichtung geführt werden, die keine Mischungseinrichtung aufweist.

10

Mittels der Benetzungseinrichtung 31 kann ein Hilfsmittel oder ein Hilfsmittel-Gemisch in einem definierten Mischungsverhältnis auf einen Probenträger 6 aufgebracht werden. Unterhalb der Benetzungseinrichtung 31 ist eine Sammeleinheit 40, beispielsweise eine Schale angeordnet, die den Teil der Hilfsmittel oder des Hilfsmittel-Gemisches aufnimmt, der nicht auf dem Probenträger 6 haftet.  
15

20

Zur Entnahme des Probenträgers 6 aus der Probenträger-Aufnahmeeinrichtung 21 ist eine Auffangeinrichtung 34 vorgesehen. Die Auffangeinrichtung 34 weist eine Halteeinheit 35 für den Probenträger 6 und eine Stelleinheit 36 zur Neigung des in der Halteeinheit 35 befindlichen Probenträgers 6 auf. Die Halteeinheit 35 ist in x, y, z-Richtung beweglich. Die Halteeinheit 35 und die Stelleinheit 36 können dazu über einen Arm 37 an einem Läufer 38 befestigt sein, der auf einer Schiene 39 läuft. Der Läufer 38 kann auf der Schiene 39, beispielsweise mittels eines Stellmotors, in einer horizontalen Richtung (x-Koordinate) bewegt werden. Die Schiene 39 ist in dem Gehäuse 1 so gelagert (nicht gezeigt), dass die Schiene 39 in vertikaler Richtung (z-Koordinate) und einer zweiten horizontalen Richtung (y-Koordinate) beweglich ist.  
25

30

In dem Arbeitsbereich 3 ist ferner eine als Abwurfeinrichtung dienende Pipettiereinheit 41 angeordnet. Die Pipettiereinheit 41 weist einen Pipettierkopf 42 auf, der in x, y, z-Richtung beweglich ist. Der Pipettierkopf 42 kann dazu über einen Arm 43 an einem Läufer 44 befestigt sein, der auf einer Schiene 45 läuft. Der Läufer 44 kann auf der Schiene 45, beispielsweise mittels eines Stellmotors, in einer horizontalen Richtung (x-Koordinate) bewegt werden. Die Schiene 45 ist in dem Gehäuse 1 so gelagert (nicht gezeigt), dass die Schiene 45 in vertikaler Richtung (z-Koordinate)

und einer zweiten horizontalen Richtung (y-Koordinate) beweglich ist. Der Pipettierkopf kann eine oder mehrere Pipetten 46 halten. Die Pipetten können Pipettenspitzen oder -nadeln aufweisen. Die Pipettenspitzen der Pipetten 46 sind wechselbar. Die Pipettennadeln der Pipetten 46 sind wechselbar. Die Pipettennadeln können waschbar sein.

Im Arbeitsbereich 3 ist ferner eine Pipettenspitzen-Halteeinrichtung 47 vorgesehen, die eine oder mehrere Pipettenspitzen oder -nadeln aufnehmen kann. Ferner kann in dem Arbeitsbereich 3 eine Proben-Aufnahmeeinrichtung 48 angeordnet sein, die eine oder mehrere Proben aufnehmen kann. Die Proben-Aufnahmeeinrichtung 48 kann temperiert, vorzugsweise gekühlt sein. Die Proben-Aufnahmeeinrichtung 48 kann eine Zelldichte-Messeinheit 49 aufweisen, mit der eine Bestimmung der Zelldichte der Proben vor dem Abwerfen möglich ist. Außerdem kann in dem Arbeitsbereich 3 ein Sammelbehälter 49 für benutzte Pipettenspitzen oder -nadeln angeordnet sein. Der Sammelbehälter 49 kann einen Abwurfmechanismus zum Abtrennen der Pipettenspitzen oder -nadeln von einer Pipette aufweisen.

In dem Arbeitsbereich 3 können eine oder mehrere Identifizierungseinrichtungen 50 (z. B. Barcode-Reader) angeordnet sein, die eine Identifizierung von Identifizierungsmitteln (z. B. Barcode) ermöglichen. Außerdem kann in dem Arbeitsbereich 3 eine Trocknungseinrichtung 51, beispielweise eine Heizeinrichtung, angeordnet sein, die eine Trocknung und damit Immobilisierung der auf den Probenträger abgeworfenen Probe ermöglicht. Darüber hinaus kann in dem Arbeitsbereich 3 eine Analyseeinrichtung 52, beispielsweise ein Mikroskop angeordnet sein, das eine Analyse der auf den Probenträger abgeworfenen und, falls vorgesehenen, getrockneten Probe ermöglicht.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird nun in einer Ausführungsform mit Bezug auf Fig. 3 näher erläutert. Das in Fig. 3 gezeigte Ablaufschema zeigt den gekühlten Lagerbereich 2 und den Arbeitsbereich 3. Dabei ist zu beachten, dass der gekühlte Lagerbereich 2 in Fig. 3 zweimal dargestellt ist, weil er sowohl zur Aufnahme der leeren Probenträger 6' als auch der benetzten und die abgeworfenen Proben tragenden Probenträger 6'' dient. Der Pfeil „Prozessablauf“ veranschaulicht den Verfahrensab-

lauf. Die einzelnen Verfahrensschritte sind in dem Ablaufschema durch Großbuchstaben gekennzeichnet, die sich in einem Kreis befinden.

Der Verfahrensablauf wird anhand einer Probe und anhand eines Probenträgers 6  
5 erläutert. Es können jedoch auch mehrere Proben gleichzeitig und/oder mehrere Probenträger 6 gleichzeitig gehandhabt werden, auch wenn dies nicht ausdrücklich angegeben ist. Es können außerdem mehrere Proben nacheinander mittels der erfindungsgemäßen Vorrichtung behandelt werden. Dazu muss die Behandlung einer vorhergehenden Probe nicht abgeschlossen sein. Der zeitliche Abstand zwischen  
10 zwei Proben kann von der Wartezeit und/oder Trocknungszeit abhängen, die für die Behandlung einer Probe benötigt wird.

Im Ausgangszustand der erfindungsgemäßen Vorrichtung befinden sich leere Probenträger 6' in der Probenträger-Aufnahmeeinrichtung 21, die zur Herstellung des  
15 Puffers erforderlichen Hilfsmittel, insbesondere das erste und zweite Hilfsmittel, in der ersten bzw. zweiten Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung 22, 23. Ferner befinden sich Pipettenspitzen oder -nadeln in der Pipettenspitzen-Halteeinrichtung 47. Bei den Hilfsmitteln kann es sich um folgende Hilfsmittel handeln:

20 Erstes Hilfsmittel: alkoholische Lösung als erste Pufferkomponente

Zweites Hilfsmittel: Säurelösung als zweite Pufferkomponente

Drittes Hilfsmittel: Färbemittel

Viertes Hilfsmittel: reaktive Lösung

Fünftes Hilfsmittel: Waschlösung

25

Es können weitere Hilfsmittel vorgesehen sein, beispielsweise weitere Färbemittel, reaktive Lösungen und/oder Waschlösungen.

Die leeren Probenträger 6' sind durch Identifizierungsmittel (z. B. Barcode) eindeutig  
30 gekennzeichnet. Die Behälter, in denen sich die Hilfsmittel befinden, sind durch Identifizierungsmittel (z. B. Barcode) eindeutig gekennzeichnet. Der gekühlte Lagerbereich 2 ist auf eine Temperatur von -20 °C bis Raumtemperatur gekühlt. Im Arbeitsbereich ist ein definiertes Klima eingestellt, nämlich -20 °C bis Raumtemperatur.

Es kann vorgesehen sein, dass alle Einstellungen der Vorrichtung sowie die Verfahrensabläufe, insbesondere die Prozessparameter und Probeninformation protokolliert werden.

- 5 In Fig. 3 ist die Auffangeinrichtung 34 mit einem Doppelpfeil gezeigt, der die Bewegung der Auffangeinrichtung 34 in einer horizontalen Richtung veranschaulichen soll. Die Doppelpfeile d und e veranschaulichen die Bewegung der Auffangeinrichtung 34 in einer vertikalen Richtung und einer weiteren horizontalen Richtung. Die Auffangeinrichtung 34 ist also in x-, y- und z-Richtung beweglich. Die Bewegung der Pipettiereinheit 41 in einer horizontalen Richtung ist durch Doppelpfeil a gezeigt. Die Bewegung der Pipettiereinheit 41 in vertikaler Richtung durch die Doppelpfeile b. Der Pipettierkopf 42 ist in x-, y- und z-Richtung beweglich.

Das erfindungsgemäße Verfahren startet, wenn die Probenträger-  
15 Aufnahmeeinrichtung 21 mit sauberen Probenträgern befüllt und eine oder mehrere Proben, die sich in Probenbehältern befinden, in die erfindungsgemäße Vorrichtung über die Probenzuführung 7 in dem Gehäuse 1 in die Proben-Aufnahmeeinrichtung 48 in den Arbeitsbereich 3 eingebracht werden. Die Proben können zuvor einer Vorbehandlung unterzogen, beispielsweise zentrifugiert worden sein. Sie können zuvor  
20 ferner auf eine Temperatur unter Raumtemperatur gekühlt worden sein. Die Probe bzw. die Proben befinden sich in Probenbehältern, die durch Identifizierungsmittel (z. B. Barcode) eindeutig gekennzeichnet sind. Die Probenbehälter können geöffnet oder geschlossen sein. Es kann vorgesehen sein, dass sich die Probenbehälter in einem Rack befinden, das in den Arbeitsbereich 3 über die Probenzuführung 7 einge-  
25 bracht wird. Es kann vorgesehen sein, dass mehrere Racks gleichzeitig in den Arbeitsbereich 3 eingebracht werden. Es kann vorgesehen sein, dass die Proben nach dem Einbringen in die Probenaufnahme-Einrichtung 48 weiter gekühlt werden, zumindest solange, wie sie sich in den Probenbehältern befinden.

- 30 Schritt A: Die Probe bzw. die Proben, die in die Probenaufnahme-Einrichtung 48 eingebracht sind, werden mittels einer Identifizierungseinrichtung 50 (z. B. Barcode-Reader) identifiziert. Das soll eine spätere Zuordnung der Probe zu einem Proben-träger 6 ermöglichen.

Schritt B: Dieser Schritt ist optional. Bei jeder Probe, die sich in der Proben-Aufnahmeeinrichtung 48 befindet, wird mittels der Zelldichte-Messeinrichtung die Zelldichte der Probe bestimmt. Es kann vorgesehen sein, dass die Zelldichte der Probe eingestellt wird, wenn die gemessene Zelldichte einen vorgegebenen Wert unter- oder überschreitet. Dieser Vorgang kann als „Nachführen der Zelldichte“ bezeichnet werden. Die Zelldichte kann beispielsweise mit einem optischen Sensor ermittelt und mittels des Pipettiersystems und des Puffers eingestellt werden. Es kann vorgesehen sein, dass die Probe mit einem Färbemittel eingefärbt oder/und mit einer reaktiven Lösung gemischt wird. Das Färbemittel und die reaktive Lösung können als Hilfsmittel in Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtungen in dem gekühlten Lagerbereich 2 aufbewahrt sein.

Schritt C: Die Pipettiereinheit 41 wird zur Pipettenspitzen-Halteeinrichtung 47 geführt und nimmt dort eine oder mehrere Pipettenspitzen oder -nadeln auf. Die Pipettenspitzen oder -nadeln dienen zur späteren Aufnahme von Proben.

Schritt D: Die Pipettiereinheit 41 wird zu der Proben-Aufnahmeeinrichtung 48 geführt. Mittels einer Pipette 46 der Pipettiereinheit 41 wird eine definierte Menge einer Probe aus einem Probenbehälter entnommen. Dabei gelangt die Probe in die Pipettenspitze oder -nadel der Pipette 46.

Schritt E: Die Auffangeinrichtung wird in den gekühlten Lagerbereich 2 bewegt. Mittels der Auffangeinrichtung 34 wird ein Probenträger 6' aus der Probenträger-Aufnahmeeinrichtung 21 entnommen, wobei der Probenträger 6' in die Halteeinheit 35 gelangt. Der Probenträger 6' wird dann mittels der Auffangeinrichtung 34 zu der Benetzungseinrichtung 31 geführt. Dabei gelangt er von dem gekühlten Lagerbereich 2 in den Arbeitsbereich 3.

Schritt F: Der Probenträger 6' wird mittels der Auffangeinrichtung zu einer zweiten Identifizierungseinrichtung 50 (z. B. Barcode-Reader) geführt und dort identifiziert. Das soll eine spätere Zuordnung der Probe zu dem Probenträger 6 ermöglichen.

Schritt G: Das erste und das zweite Hilfsmittel werden zu einem Hilfsmittel-Gemisch vermischt. Das Hilfsmittel-Gemisch ist der Puffer. Zur Herstellung des Hilfsmittel-

Gemisches werden definierte Mengen des ersten und des zweiten Hilfsmittels aus der ersten und zweiten Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung 22, 23 über das Führungsmittel 33 zu der Benetzungseinrichtung 31 geführt und dort zu einem Puffer vermischt. Die definierten Mengen des ersten und zweiten Hilfsmittels können einem  
5 fest vorgegebenen Mischungsverhältnis entsprechen. Ist Schritt B vorgesehen, so kann bei der Vorgabe der definierten Menge die Zelldichte der Probe berücksichtigt werden. Es sei darauf hingewiesen, dass Schritt G nur erforderlich ist, wenn kein vorgefertigter Puffer eingesetzt wird. In diesem Fall wird der Puffer von einer Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung, in der er gekühlt gelagert ist, über das Führungsmittel 33  
10 zu der Benetzungseinrichtung 31 geführt, wo er ohne weiteres eingesetzt werden kann. Es sei ferner darauf hingewiesen, dass alternativ mittels des Pipettiersystems das Hilfsmittel-Gemisch hergestellt und die Proben mit Tropfen des Hilfsmittel-Gemisches benetzt werden kann. Damit entfallen die Benetzungseinrichtung 31, eine Mischeinrichtung oder beide.

15

Schritt H: Auf den Probenträger 6' wird der Puffer über die Düsen 32 aufgebracht. Dabei werden der Probenträger 6' mit dem Puffer gespült und insbesondere die Oberfläche des Probenträgers 6' mit dem Puffer benetzt. Es können mehrere Probenträger 6' gleichzeitig gespült werden. Die Probenträger 6' können auch nacheinander  
20 gespült werden.

20

Schritt I: Nach den Vorgaben des Benutzers der erfindungsgemäßen Vorrichtung und optional unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Zelldichtemessung, werden nun folgende Parameter eingestellt: die Abwurfhöhe, der Neigungswinkel des benetzten  
25 Probenträgers 6' und optional die Abwurfgeschwindigkeit. Zur Einstellung der Abwurfhöhe werden die Auffangeinrichtung 34 und die Pipettiereinheit 41 mit dem Pipettierkopf 42, der die Pipette mit der Pipettenspitze hält, zueinander ausgerichtet. Dabei gelangen ein vorgegebener Auffangbereich des benetzten Probenträgers 6' in die Auffangposition, die Pipettenspitze in die Abwurfposition. Die Abwurfhöhe  $h_a$  wird  
30 vorzugsweise auf einen Wert in einem Bereich von 0,1 bis 800 mm, der Neigungswinkel (Doppelpfeil c) des benetzten Probenträgers 6' auf einen Wert in einem Bereich von  $0^\circ$  bis  $90^\circ$ , die Abwurfgeschwindigkeit auf einen Wert im Bereich von 0 bis 10m/s eingestellt.

30

Schritt J: Eine vorgegebene Menge der Probe wird in einem oder mehreren Tropfen  
8 aus der Abwurfposition auf den vorgegebenen Auffangbereich des Probenträgers  
6' abgeworfen, um ein Zerplatzen der Zellkerne der Zellen, die in der Probe enthalten  
5 sind, zu erreichen. Es kann vorgesehen sein, dass die vorgegebene Menge der Pro-  
be auf einen gekühlten Auffangbereich des Probenträgers 6' abgeworfen wird. Der  
Probenträger trägt nun zumindest eine zerplatze Probe 9 und wird im Folgenden  
deshalb als Probenträger 6'' bezeichnet. Nach dem Abwerfen kann eine Wartezeit  
vorgesehen sein, um ein Verlaufen der Zellbestandteile der zerplatzen Zellen auf  
dem Probenträger zu erreichen, wobei der Probenträger 6'' seinen Neigungswinkel  
10 beibehalten kann. Der Probenträger 6'' kann optional in eine Parkposition überführt  
werden.

Schritt K: Der Probenträger 6'' wird in einer ersten Variante mittels der Auffangein-  
richtung 34 zu der Trocknungseinrichtung 51 geführt. Dort wird die benetzte und die  
15 zerplatze Probe 9 tragende Oberfläche des Probenträgers 6'' oder der Probenträger  
6'' insgesamt erwärmt, um eine Verdunstung des Puffers und damit eine Immobilisie-  
rung der zerplatzen Probe auf dem Probenträger 6'' zu erreichen. Der Neigungswin-  
kel des Probenträgers 6'' kann auf einen Wert im Bereich von 0° bis 89° eingestellt  
werden, d. h. der Neigungswinkel kann unverändert bleiben, wenn er nicht 90° be-  
20 trägt. Die Erwärmung kann in einer definierten Weise erfolgen. Das kann die Vorga-  
be einer Trocknungstemperatur und die Vorgabe eines Trocknungszeitraums umfas-  
sen. In einer zweiten Variante kann eine Verdunstung des Puffers und damit eine  
Immobilisierung der zerplatzen Probe auf dem Probenträger 6'' durch eine lange  
Wartezeit bei einem definierten Klima in dem Arbeitsbereich erreicht werden. Optio-  
25 nal kann die Trocknung durch Gebläse und/oder einen im Gehäuse 1 vorhandenen  
Strom des Arbeitsgases aus der Klimakammer 4 unterstützt werden.

Schritt L: Dieser Schritt ist optional. Der Probenträger 6'' mit der immobilisierten zer-  
platzen Probe wird nun mittels der Auffangeinrichtung 34 zur Analyseeinrichtung 52  
30 geführt. Bei der Analyseeinrichtung 52 kann es sich beispielsweise um ein Mikroskop  
handeln. Der Neigungswinkel des Probenträgers 6'' kann verändert werden, bei-  
spielsweise auf einen Neigungswinkel von 0°, in dem die die zerplatze Probe 9 tra-  
gende Oberfläche des Probenträgers 6'' in einer horizontalen Ebene liegt. Dort kann  
eine automatisierte, beispielsweise mikroskopische Analyse der immobilisierten zer-

platzten Probe 9 durchgeführt werden. Dabei kann sich der Probenträger 6'' in einer Parkposition befinden.

Schritt M: Der Pipettierkopf 41 mit der Pipette 42, die die zur Aufnahme und zum  
5 Abwurf der Probe benutzte Pipettenspitze trägt, wird zum Sammelbehälter 49 ge-  
führt. Dort wird die Pipettenspitze einschließlich des nicht abgeworfenen Teils der  
Probe abgeworfen. Ist anstelle einer Pipettenspitze eine Nadel eingesetzt worden, so  
wird die Nadel entweder in der erfindungsgemäßen Vorrichtung gewaschen, sterili-  
siert und wiederverwendet, oder abgeworfen. Bei letzterer Variante kann die Nadel  
10 extern gewaschen und anschließend sterilisiert werden.

Schritt N: Mittels der Auffangeinrichtung 34 wird nun der Probenträger 6'' mit der im-  
mobilisierten zerplatzten Probe zurück in den gekühlten Lagerbereich 2 bewegt. Dort  
kann der Probenträger 6'' in der Probenträger-Aufnahmeeinrichtung 21 abgelegt  
15 werden.

Das in Fig. 4 gezeigte Ablaufschema veranschaulicht einen zweiten Verfahrensab-  
lauf unter Verwendung einer zweiten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vor-  
richtung. Die zweite Ausführungsform entspricht der ersten Ausführungsform, außer  
20 in folgenden Punkten:

(i) Der Lagerbereich 2 ist kein gekühlter Lagerbereich. Der Lagerbereich 2 weist  
stattdessen Umgebungstemperatur, also Raumtemperatur auf. Zur Temperierung der  
Probenträger ist stattdessen eine Heiz-/Kühlplatte 54 als Temperierungseinrichtung  
25 vorgesehen, auf der der Probenträger 6' liegen kann. Die Temperierungseinrichtung  
kann Teil der Auffangeinrichtung oder gesondert ausgebildet sein. Beispielsweise  
kann die Halterung zur Aufnahme des Probenträgers, die ebenfalls Teil der Auffan-  
geinrichtung ist, so ausgebildet sein, dass sie den Probenträger 6' auf der Heiz-  
/Kühlplatte 54 hält. Die Stelleinheit der Auffangeinrichtung kann dann mit der Heiz-  
30 /Kühlplatte 54 den Probenträger 6' in den vorgegebenen Neigungswinkel neigen.

Bei einer gesonderten Ausbildung der Temperierungseinrichtung kann vorgesehen  
sein, dass die Temperierungseinrichtung eine Stelleinheit zur Einstellung des Nei-  
gungswinkels des auf ihr abgelegten Probenträgers 6' aufweist und dass die Tempe-

rierungseinrichtung in der Vorrichtung so angeordnet ist, dass sich der auf ihr abgelegte Probenträger 6' in der Auffangposition befindet. In diesem Fall benötigt die Auffangeinrichtung keine eigene Stelleinheit.

5 (ii) In dem Arbeitsbereich 3 ist ein gekühlter Teil-Arbeitsbereich ausgebildet. Der gekühlte Teil-Arbeitsbereich 3a hat eine Temperatur von -20 °C bis Raumtemperatur, der übrige Arbeitsbereich 3 eine andere Temperatur von -20 °C bis Raumtemperatur.

(iii) Die Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtungen 22, 23 und 24 sind in dem gekühlten Teil-  
10 Arbeitsbereich 3a angeordnet.

(iv) Es sind Nachführungsmittel zum Führen von Hilfsmitteln aus den Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtungen 22, 23 und 24 in die Benetzungseinrichtung 31 vorgesehen.

15 (v) Die Pipettenspitzen-Halteeinrichtung 47 hält zwei Sorten von wechselbaren Spitzen oder waschbaren Nadeln. In einer Ausführungsform weist die erste Sorte von Spitzen oder Nadeln ein Aufnahmevermögen von 200 µl auf, die zweite Sorte von Spitzen oder Nadeln ein Aufnahmevermögen von 1000 µl. Die erste Sorte wird zum Mischen der Probe mit dem zur Einstellung der vorgegebenen Zelldichte zugesetzten  
20 Hilfsmitteln in dem Probenbehälter, die zweite Sorte zur Entnahme einer definierten Menge der Probe aus dem Probenbehälter benötigt.

(vi) Es ist keine Trocknungseinrichtung vorgesehen.

25 Das in Fig. 4 gezeigte Ablaufschema zeigt den nicht-temperierten Lagerbereich 2 und den Arbeitsbereich 3. Dabei ist zu beachten, dass der Lagerbereich 2 in Fig. 4 zweimal dargestellt ist, weil er sowohl zur Aufnahme der leeren Probenträger 6' als auch der benetzten und die abgeworfenen Proben tragenden Probenträger 6'' dient. Der Pfeil „Prozessablauf“ veranschaulicht den Verfahrensablauf. Die einzelnen Verfahrensschritte sind in dem Ablaufschema durch Großbuchstaben gekennzeichnet,  
30 die sich in einem Kreis befinden.

Der Verfahrensablauf wird anhand einer Probe und anhand eines Probenträgers 6 erläutert. Es können jedoch auch mehrere Proben gleichzeitig und/oder mehrere

5 Probenträger 6 gleichzeitig gehandhabt werden, auch wenn dies nicht ausdrücklich angegeben ist. Es können außerdem mehrere Proben nacheinander mittels der erfindungsgemäßen Vorrichtung behandelt werden. Dazu muss die Behandlung einer vorhergehenden Probe nicht abgeschlossen sein. Der zeitliche Abstand zwischen zwei Proben kann von der Wartezeit und/oder Trocknungszeit abhängen, die für die Behandlung einer Probe benötigt wird.

10 Im Ausgangszustand der erfindungsgemäßen Vorrichtung befinden sich leere Probenträger 6' in der Probenträger-Aufnahmeeinrichtung 21, die zur Herstellung des Puffers erforderlichen Hilfsmittel, insbesondere das erste und zweite Hilfsmittel, in der ersten bzw. zweiten Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung 22, 23. Ferner befinden sich Pipettenspitzen oder -nadeln in der Pipettenspitzen-Halteeinrichtung 47. Bei den Hilfsmitteln kann es sich um folgende Hilfsmittel handeln:

- 15 Erstes Hilfsmittel: alkoholische Lösung als erste Pufferkomponente  
Zweites Hilfsmittel: Säurelösung als zweite Pufferkomponente  
Drittes Hilfsmittel: Färbemittel oder reaktive Lösung

20 Es können weitere Hilfsmittel vorgesehen sein, beispielsweise ein oder mehrere Färbemittel, eine oder mehrere reaktive Lösungen und/oder eine oder mehrere Waschlösungen.

25 Die leeren Probenträger 6' sind durch Identifizierungsmittel (z. B. Barcode) eindeutig gekennzeichnet. Die Behälter, in denen sich die Hilfsmittel befinden, sind durch Identifizierungsmittel (z. B. Barcode) eindeutig gekennzeichnet. Der Lagerbereich 2 hat Umgebungstemperatur. Im Teil-Arbeitsbereich 3a ist eine Temperatur von -20 °C bis Raumtemperatur eingestellt. Im übrigen Arbeitsbereich ist ein anderes definiertes Klima eingestellt, nämlich zwischen -20°C und Raumtemperatur.

30 Es kann vorgesehen sein, dass alle Einstellungen der Vorrichtung sowie die Verfahrensabläufe, insbesondere die Prozessparameter und Probeninformationen protokolliert werden.

In Fig. 4 ist die Auffangeinrichtung 34 mit einem Doppelpfeil gezeigt, der die Bewegung der Auffangeinrichtung 34 in einer horizontalen Richtung veranschaulichen soll. Die Doppelpfeile d und e veranschaulichen die Bewegung der Auffangeinrichtung 34 in einer vertikalen Richtung und einer weiteren vertikalen Richtung. Die Auffangeinrichtung 34 ist also in x-, y- und z-Richtung beweglich. Die Bewegung der Pipettiereinheit 41 in einer horizontalen Richtung ist durch Doppelpfeil a gezeigt. Die Bewegung der Pipettiereinheit 41 in vertikaler Richtung durch die Doppelpfeile b. Der Pipettierkopf 42 ist in x-, y- und z-Richtung beweglich.

10 Das erfindungsgemäße Verfahren startet, wenn die Probenträger-Aufnahmeeinrichtung 21 mit sauberen Probenträgern befüllt und eine oder mehrere Proben, die sich in Probenbehältern befinden, in die erfindungsgemäße Vorrichtung über die Probenzuführung 7 in dem Gehäuse 1 in die Proben-Aufnahmeeinrichtung 48 in den Teil-Arbeitsbereich 3a eingebracht werden. Die Proben können zuvor einer  
15 Vorbehandlung unterzogen, beispielsweise zentrifugiert worden sein. Sie können zuvor ferner auf eine Temperatur unter Raumtemperatur gekühlt worden sein. Die Probe bzw. die Proben befinden sich in Probenbehältern, die durch Identifizierungsmittel (z. B. Barcode) eindeutig gekennzeichnet sind. Die Probenbehälter können geöffnet oder geschlossen sein. Es kann vorgesehen sein, dass sich die Probenbehälter in einem Rack befinden, das in den Teil-Arbeitsbereich 3a über die Probenzuführung 7  
20 eingebracht wird. Es kann vorgesehen sein, dass mehrere Racks gleichzeitig in den Teil-Arbeitsbereich 3a eingebracht werden. Es kann vorgesehen sein, dass die Proben nach dem Einbringen in die Probenaufnahme-Einrichtung 48 weiter gekühlt werden, zumindest solange, wie sie sich in den Probenbehältern befinden.

25 Schritt A: Die Probe bzw. die Proben, die in die Probenaufnahme-Einrichtung 48 eingebracht sind, werden mittels einer Identifizierungseinrichtung 50 (z. B. Barcode-Reader) identifiziert. Das soll eine spätere Zuordnung der Probe zu einem Probenträger 6 ermöglichen.

30 Schritt B: Bei jeder Probe, die sich in der Proben-Aufnahmeeinrichtung 48 befindet, wird mittels der Zelldichte-Messeinrichtung die Zelldichte der Probe bestimmt. Es kann vorgesehen sein, dass die Zelldichte der Probe eingestellt wird, wenn die gemessene Zelldichte einen vorgegebenen Wert unter- oder überschreitet. Dieser Vor-

gang kann als „Nachführen der Zelldichte“ bezeichnet werden. Dazu können über die Nachführungsmittel 53 ein oder mehrere Hilfsmittel in definierten Mengen aus der ersten, zweiten und/oder dritten Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung zu dem Probenbehälter geführt werden, in dem sich die Probe befindet. Alternativ können das oder die

5 Hilfsmittel mittels der ersten Sorte von Spitzen oder Nadeln in Schritt C2 in definierten Mengen aus der ersten, zweiten und/oder dritten Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung zu dem Probenbehälter geführt werden, in dem sich die Probe befindet. Es kann vorgesehen sein, dass die Probe mit einem Färbemittel eingefärbt oder/und mit einer reaktiven Lösung gemischt wird. Das Färbemittel und die reaktive Lösung können als

10 Hilfsmittel in Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtungen in den gekühlten Teil-Arbeitsbereich 3a aufbewahrt sein.

Schritte C und C2: Die Pipettiereinheit 41 wird zur Pipettenspitzen-Halteeinrichtung 47 geführt und nimmt dort eine oder mehrere Pipettenspitzen oder -nadeln der ersten

15 oder zweiten Sorte auf. Die Pipettenspitzen oder -nadeln der ersten Sorte dienen zum Mischen von Proben mit einem oder mehreren nachgeführten Hilfsmitteln. Die Pipettenspitzen oder -nadeln der zweiten Sorte dienen zur späteren Aufnahme von Proben. Es sind drei Varianten möglich: In der ersten Variante entspricht die in Schritt B gemessene Zelldichte dem vorgegebenen Wert. Die Pipettiereinheit nimmt

20 zuerst eine Pipettenspitze oder -nadel der zweiten Sorte auf. In der zweiten Variante lag die in Schritt B gemessene Zelldichte über dem vorgegebenen Wert. Die Pipettiereinheit nimmt zuerst eine Pipettenspitze oder -nadel der ersten Sorte auf. Anschließend werden mittels der Pipettiereinheit oder den Nachführungsmitteln vorgegebene Mengen eines oder mehrerer Hilfsmittel aus dem jeweiligen Behälter der

25 Hilfsmittel-Aufnahmeeinheiten 22, 23, 24 in die Probe geführt, um eine definierte Zelldichte einzustellen. Die zugeführten Hilfsmittel werden mit der Probe vermischt. Die Pipettenspitze oder -nadel der ersten Sorte wird anschließend abgeworfen, beispielsweise in Sammelbehälter 49. Anschließend wird die Pipettiereinheit 41 erneut

30 zur Pipettenspitzen-Halteeinrichtung 47 geführt und nimmt dort eine Pipettenspitze oder -nadel der zweiten Sorte auf. In der dritten Variante lag die in Schritt B gemessene Zelldichte unter dem vorgegebenen Wert. Es wird ein Alarm ausgelöst, der den Benutzer über den Computer 5 präsentiert werden kann. Die Probe wird entweder nicht prozessiert oder entsprechend der Nutzervorgabe als Reaktion auf den Alarm behandelt.

Schritt D: Die Pipettiereinheit 41 wird zu der Proben-Aufnahmeeinrichtung 48 geführt. Mittels einer Pipette 46 der Pipettiereinheit 41 wird eine definierte Menge einer Probe aus einem Probenbehälter entnommen. Dabei gelangt die Probe in die Pipettierspitze oder -nadel der Pipette 46.

Schritt E: Die Auffangeinrichtung wird in den Lagerbereich 2 bewegt. Mittels der Auffangeinrichtung 34 wird ein Probenträger 6' aus der Probenträger-Aufnahmeeinrichtung 21 entnommen, wobei der Probenträger 6' in die Halteeinheit 35 gelangt und dort auf der Heiz-/Kühlplatte 54 zu liegen kommt. Der Probenträger 6' wird dann mittels der Auffangeinrichtung 34 zu der Benetzungseinrichtung 31 geführt. Dabei gelangt er von dem Lagerbereich 2 in den Arbeitsbereich 3.

Schritt F: Der Probenträger 6' wird mittels der Auffangeinrichtung zu einer zweiten Identifizierungseinrichtung 50 (z. B. Barcode-Reader) geführt und dort identifiziert. Das soll eine spätere Zuordnung der Probe zu dem Probenträger 6 ermöglichen.

Schritt G: Das erste und das zweite Hilfsmittel werden zu einem Hilfsmittel-Gemisch vermischt. Das Hilfsmittel-Gemisch ist der Puffer. Zur Herstellung des Hilfsmittel-Gemisches werden definierte Mengen des ersten und des zweiten Hilfsmittels aus der ersten und zweiten Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung 22, 23 über das Führungsmittel 33 zu der Benetzungseinrichtung 31 geführt und dort zu einem Puffer vermischt. Die definierten Mengen des ersten und zweiten Hilfsmittels können einem fest vorgegebenen Mischungsverhältnis entsprechen. Es sei darauf hingewiesen, dass Schritt G nur erforderlich ist, wenn kein vorgefertigter Puffer eingesetzt wird. In diesem Fall wird der Puffer von einer Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung, in der er gekühlt gelagert ist, über das Führungsmittel 33 zu der Benetzungseinrichtung 31 geführt, wo er ohne weiteres eingesetzt werden kann. Es sei ferner darauf hingewiesen, dass alternativ mittels des Pipettiersystems das Hilfsmittel-Gemisch hergestellt und die Proben mit Tropfen des Hilfsmittel-Gemisches benetzt werden kann. Damit entfallen die Benetzungseinrichtung 31 und/oder eine Mischeinrichtung.

Schritt H: Auf den Probenträger 6' wird der Puffer über die Düsen 32 aufgebracht. Dabei werden der Probenträger 6' mit dem Puffer gespült und insbesondere die

Oberfläche des Probenträgers 6' mit dem Puffer benetzt. Es können mehrere Probenträger 6' gleichzeitig gespült werden. Die Probenträger 6' können auch nacheinander gespült werden.

- 5 Schritte I und I2: Nach den Vorgaben des Benutzers der erfindungsgemäßen Vorrichtung, werden nun folgende Parameter eingestellt: die Abwurfhöhe, der Neigungswinkel des benetzten und auf der Heiz-/Kühlplatte 54 aufliegenden Probenträger 6' und optional die Abwurfgeschwindigkeit. Zur Einstellung der Abwurfhöhe werden die Auffangeinrichtung 34 und die Pipettiereinheit 41 mit dem Pipettierkopf 42,  
10 der die Pipette mit der Pipettenspitze hält, zueinander ausgerichtet. Dabei gelangen ein vorgegebener Auffangbereich des benetzten Probenträgers 6' in die Auffangposition, die Pipettenspitze in die Abwurfposition. Die Abwurfhöhe  $h_a$  wird vorzugsweise auf einen Wert in einem Bereich von 0,1 bis 800 mm, der Neigungswinkel (Doppelpfeil c) des benetzten Probenträgers 6' auf einen Wert in einem Bereich von 0° bis  
15 90°, die Abwurfgeschwindigkeit auf einen Wert im Bereich von 0 bis 10 m/s eingestellt. Der Probenträger befindet sich noch immer auf der Heiz-/Kühlplatte.

- Schritt J: Eine vorgegebene Menge der Probe wird in einem oder mehreren Tropfen  
20 8 aus der Abwurfposition auf den vorgegebenen Auffangbereich des Probenträgers 6' abgeworfen, um ein Zerplatzen der Zellkerne der Zellen, die in der Probe enthalten sind, zu erreichen. Der Probenträger trägt nun zumindest eine zerplatze Probe 9 und wird im Folgenden deshalb als Probenträger 6'' bezeichnet. Der Probenträger ist optional während des Auftropfens der Probe in einem gekühlten Zustand. Dabei kann er entweder aktiv gekühlt oder auf einem kalten Block positioniert oder mit kaltem  
25 Puffer überzogen sein. Zum Überziehen des Probenträgers mit kaltem Puffer kann der Probenträger beispielsweise in den Puffer eingetaucht werden.

- Schritt K: Der Probenträger 6'' wird mittels der Auffangeinrichtung 34 in einen Trocknungsbereich geführt. Dort wird der Neigungswinkel des Probenträger 6'' auf einen  
30 Neigungswinkel von 0° ein, in dem sich die die zerplatze Probe 9 tragende Oberfläche des Probenträgers 6'' in einer horizontalen Ebene liegt. Anschließend wird der die benetzte und die zerplatze Probe 9 tragende Probenträger 6'' mittels der Heiz-/Kühlplatte 54 auf eine vorgegebene Temperatur für einen vorgegebenen Zeitraum erwärmt, um eine Verdunstung des Puffers und damit eine Immobilisierung der zer-

platzten Probe auf dem Probenträger 6'' zu erreichen. Die Temperatur kann beispielsweise 90 °C, der Zeitraum ca. 3 bis 4 min betragen. Optional kann die Trocknung durch Gebläse unterstützt werden. Es sei darauf hingewiesen, dass die Kühl- und Heizposition des Probenträgers 6' oder 6'' in einer Position aber auch in separaten Positionen ausgebildet sein kann. Im letzteren Fall kann anstelle einer Heiz-/Kühlplatte 54 in einer ersten Position eine Kühlplatte und in einer zweiten Position eine Heizplatte oder umgekehrt in einer ersten Position eine Heizplatte und in einer zweiten Position eine Kühlplatte vorgesehen sein.

10 Schritt L: Dieser Schritt ist optional. Der Probenträger 6'' mit der immobilisierten zerplatzten Probe wird nun mittels der Auffangeinrichtung 34 zur Analyseeinrichtung 52 geführt. Bei der Analyseeinrichtung 52 kann es sich beispielsweise um ein Mikroskop handeln. Mittels der Analyseeinrichtung 52 kann eine automatisierte, beispielsweise mikroskopische Analyse der immobilisierten zerplatzten Probe 9 durchgeführt werden. Dabei kann sich der Probenträger 6'' in einer Parkposition befinden.

20 Schritt M: Der Pipettierkopf 41 mit der Pipette 42, die die zur Aufnahme und zum Abwurf der Probe benutzte Pipettenspitze der zweiten Sorte trägt, wird zum Sammelbehälter 49 geführt. Dort wird die Pipettenspitze einschließlich des nicht abgeworfenen Teils der Probe abgeworfen. Ist anstelle einer Pipettenspitze eine Nadel eingesetzt worden, so wird die Nadel abgeworfen. Die Nadel kann dann gewaschen und anschließend sterilisiert werden. Wird die Nadel nicht abgeworfen, kann diese ggf. in der erfindungsgemäßen Vorrichtung gewaschen, sterilisiert und weiterverwendet werden.

25 Schritt N: Mittels der Auffangeinrichtung 34 wird nun der Probenträger 6'' mit der immobilisierten zerplatzten Probe zurück in den Lagerbereich 2 bewegt. Dort kann der Probenträger 6'' in der Probenträger-Aufnahmeeinrichtung 21 abgelegt werden.

**Bezugszeichenliste**

|    |    |  |
|----|----|--|
|    | 1  | Gehäuse                                |
|    | 2  | gekühlter Bereich                      |
| 5  | 3  | Arbeitsbereich                         |
|    | 3a | Teilarbeitsbereich                     |
|    | 4  | Klimakammer                            |
|    | 5  | Computer                               |
|    | 5a | Datenverbindung                        |
| 10 | 6  | Probenträger                           |
|    | 7  | Probenezuführung                       |
|    | 8  | Tropfen der Probe                      |
|    | 9  | zerplatzter Tropfen der Probe          |
| 15 | 21 | Probenträger-Aufnahmeeinrichtung       |
|    | 22 | erste Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung  |
|    | 23 | zweite Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung |
|    | 24 | dritte Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung |
| 20 | 31 | Benetzungseinrichtng                   |
|    | 32 | Düse                                   |
|    | 33 | Führungsmittel                         |
|    | 34 | Auffangeinrichtung                     |
|    | 35 | Halteeinheit                           |
| 25 | 36 | Stelleinheit                           |
|    | 37 | Arm                                    |
|    | 38 | Läufer                                 |
|    | 39 | Schiene                                |
|    | 40 | Sammeleinheit                          |
| 30 | 41 | Pipettiereinheit                       |
|    | 42 | Pipettierkopf                          |
|    | 43 | Arm                                    |
|    | 44 | Läufer                                 |
|    | 45 | Schiene                                |

- 46 Pipette
- 47 Pipettenspitzen-Halteeinrichtung
- 48 Proben-Aufnahmeeinrichtung
- 49 Sammelbehälter
- 5 50 Identifizierungseinrichtung
- 51 Trocknungseinrichtung
- 52 Analyseeinrichtung
- 53 Nachführungsmittel
- 54 Heiz-/Kühlplatte

**Patentansprüche**

1. Vorrichtung zur automatisierten Behandlung von Proben (8), die biologische Zellen enthalten, insbesondere von Blut- oder anderen Zellproben, wobei die  
5 Vorrichtung zumindest folgende Komponenten aufweist:

– eine Proben-Aufnahmeeinrichtung (48) zur Aufnahme einer oder mehrerer Proben (8);

10 – eine Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung (22, 23, 24) zur Aufnahme eines oder mehrerer Hilfsmittel;

– eine Probenträger-Aufnahmeeinrichtung (21) zur Aufnahme eines oder mehrerer Probenträger (6);

15

– eine Abwurfeinrichtung (41) zum Abwerfen einer oder mehrerer Proben (8) aus einer Abwurfposition; und

20

– eine Auffangeinrichtung (34) zum Auffangen einer oder mehrerer abgeworfener Proben (8) in einer Auffangposition unter Erhalt einer oder mehrerer aufbereiteten Proben (9);

25

wobei der Abstand zwischen der Abwurfposition und der Auffangposition auf eine vorgegebene Höhe ( $h_a$ ) einstellbar ist und die Vorrichtung ferner zumindest eine Temperierungseinrichtung (2, 51) zur Temperierung zumindest eines der Probenträger (6) aufweist.

30

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung ein Gehäuse (1) aufweist, in dem Komponenten der Vorrichtung angeordnet sind, wobei in dem Gehäuse physikalische und/oder chemische Bedingungen einstellbar sind, die sich von denen der Umgebung unterscheiden.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Abwurfeinrichtung eine Pipettiereinheit (41) mit einem Pipettierkopf (42), der zumindest entlang einer Achse beweglich ist, aufweist.
- 5 4. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen temperierten Lagerbereich (2) aufweist, in dem die Hilfsmittel-Aufnahmeeinrichtung (22, 23, 24), die Probenträger-Aufnahmeeinrichtung (21) oder beide angeordnet sind.
- 10 5. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Arbeitsbereich (3) aufweist, in dem zumindest die Abwurfeinrichtung (41) und die Auffangeinrichtung (34) angeordnet sind.
- 15 6. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in einem Arbeitsbereich (3), oder einem Lagerbereich (2) der Vorrichtung (1) die Proben-Aufnahmeeinrichtung (48) angeordnet ist, wobei die Proben-Aufnahmeeinrichtung (48) eine temperierte Proben-Aufnahmeeinrichtung (48) sein kann.
- 20 7. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Benetzungseinrichtung (31) zum Benetzen des Probenträgers (6) mit einem oder mehreren Hilfsmitteln aufweist.
- 25 8. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Analyseeinheit (52) zur Analyse der aufbereiteten Probe (9) aufweist.
- 30 9. Vorrichtung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Abstand ( $h_a$ ) zwischen der Abwurfposition und der Auffangposition auf einen Wert zwischen 0,1 bis 800 mm einstellbar ist.
10. Vorrichtung nach der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Auffangeinrichtung (34) eine Halterung (35) zur Aufnahme eines der Probenträger (6), in der der Probenträger (6) in der Auffangposition angeordnet ist,

und eine Stelleinheit (36) zur Einstellung eines vorgegebenen Neigungswinkels des Probenträgers (6) aufweist, wobei der Neigungswinkel des Probenträgers (6) auf einen Wert zwischen 0 und 90°, bezogen auf eine horizontale Ebene einstellbar ist.

5

11. Verfahren zur automatisierten Behandlung biologische Zellen enthaltender Proben, insbesondere von Blut- oder anderen Zellproben, dadurch gekennzeichnet, dass ein temperierter Probenträger (6) mit einem oder mehreren Hilfsmitteln benetzt und auf den benetzten Probenträger (6) eine Probe aus einer vorgegebenen Höhe ( $h_a$ ) abgeworfen wird.

10

12. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der temperierte Probenträger (6) auf eine Temperatur unterhalb der Raumtemperatur temperiert ist.

15

13. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der temperierte Probenträger (6) um einen vorgegebenen Neigungswinkel zu einer horizontalen Ebene geneigt wird, bevor die Probe (8) auf den temperierten Probenträger (6) abgeworfen wird.

20

14. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Probe (8) auf eine Temperatur unter Raumtemperatur temperiert wird, bevor sie auf den temperierten Probenträger (6) abgeworfen wird.

25

15. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Probe (9) nach dem Abwerfen auf den temperierten Probenträger (6) einer Analyse unterzogen wird.

1/4

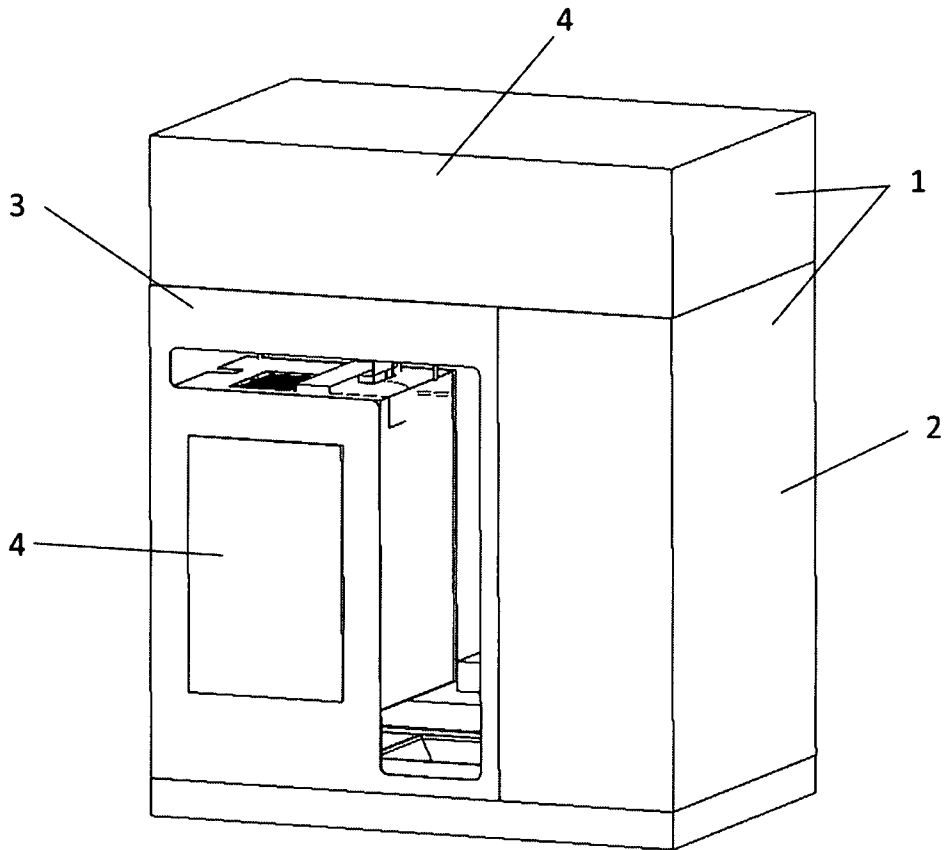


Fig. 1

2/4

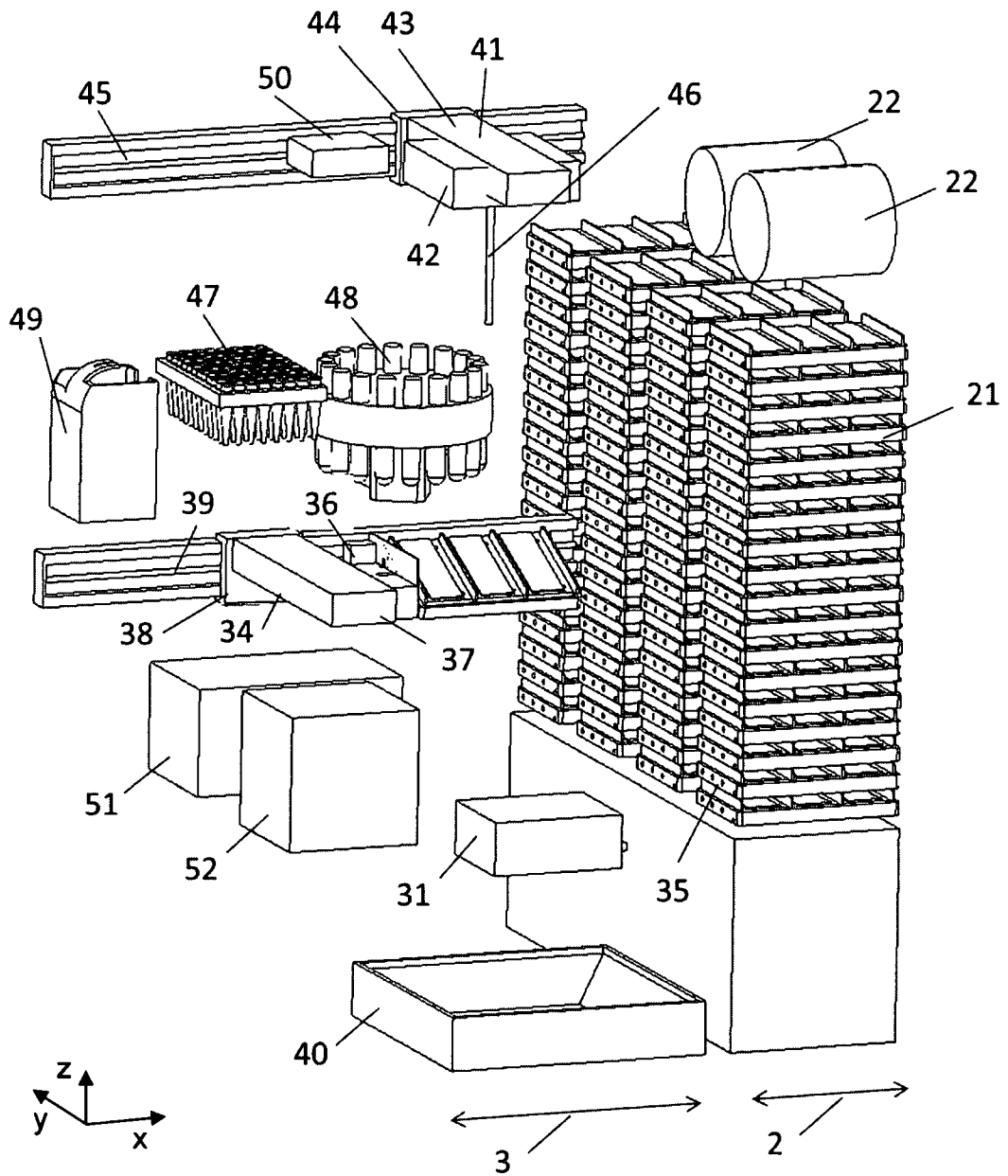


Fig. 2

3/4

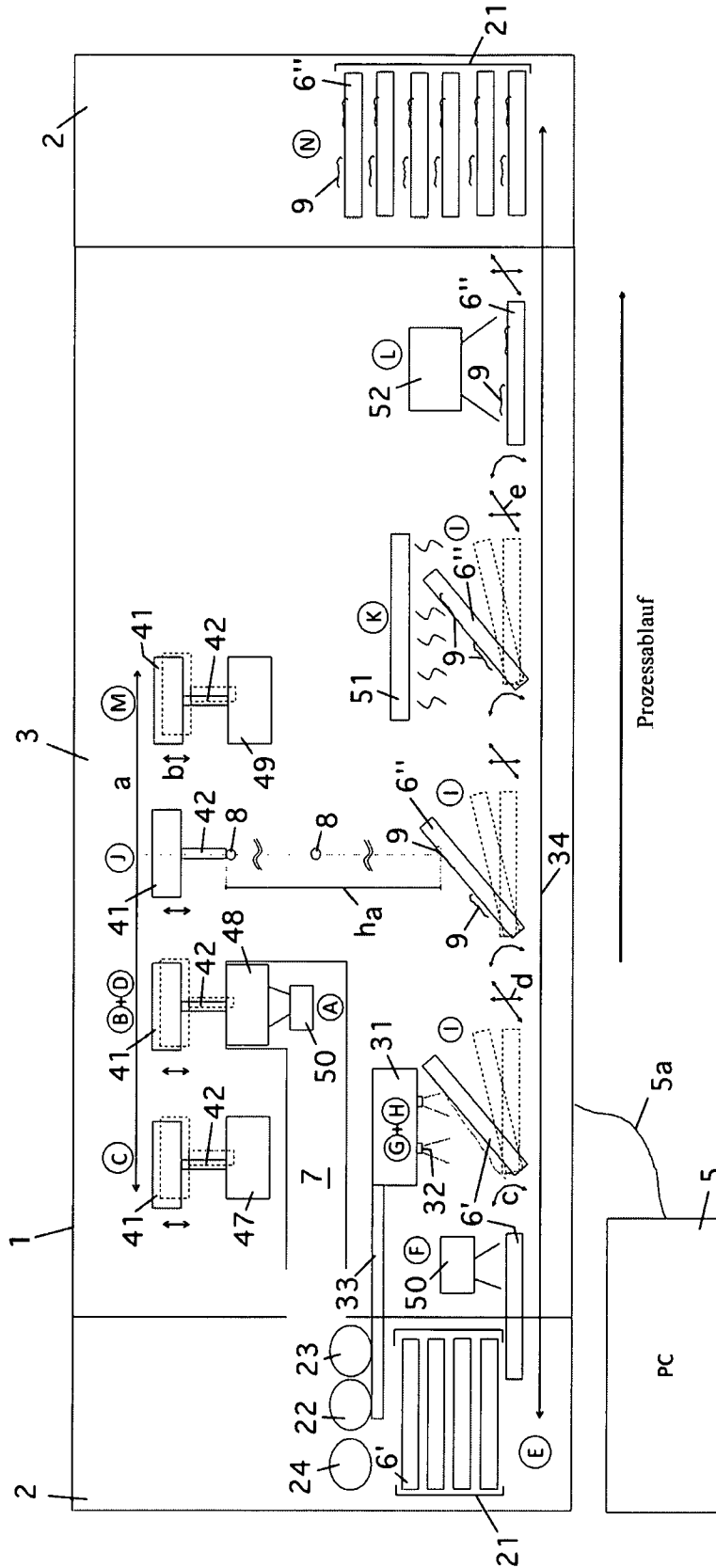


Fig. 3

4/4

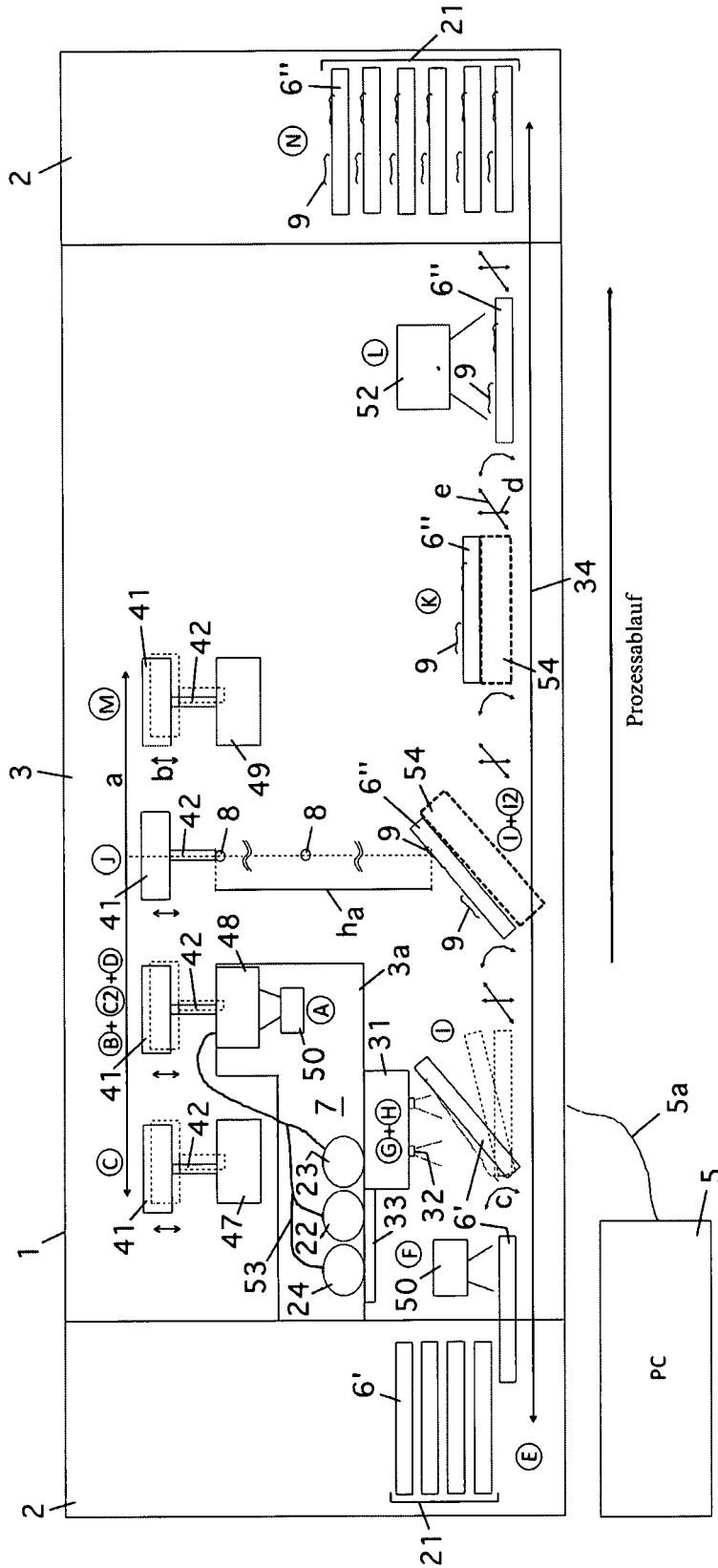


Fig. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/DE2017/100923

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 INV. C12M1/00 C12M1/26 C12M1/42 C12M1/12 C12M1/02  
 C12M1/33  
 ADD.  
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED  
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 C12M  
 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.         |
|-----------|---|-------------------------------|
| X         | EP 1 502 649 A1 (GENETIX LTD [GB])<br>2 February 2005 (2005-02-02)  | 1-3,5,8,<br>9,11,12,<br>14,15 |
| Y<br>A    | paragraphs [0006], [0007], [0015] -<br>[0017], [0020] - [0022], [0025], [0039]<br>- [0041], [0061], [0066]<br>claim 1; figures 1,3,10   | 4,6<br>7,10,13                |
| Y<br>A    | EP 0 633 207 A1 (SIEMENS AG [DE])<br>11 January 1995 (1995-01-11)<br>column 1, lines 1-45<br>column 2, lines 29-55<br>column 3, lines 6-14<br>column 6, lines 9-16<br>figures 1,2 | 4,6<br>1,11                   |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

|   |  |
|---|--|
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date   | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone   |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  | "&" document member of the same patent family  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |  |

|   |   |
|---|---|
| Date of the actual completion of the international search<br><b>8 February 2018</b> | Date of mailing of the international search report<br><b>16/02/2018</b> |
|---|---|

|  |   |
|--|---|
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer<br><b>Böhm, Ingo</b> |
|--|---|

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/DE2017/100923

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                       |
|--|--|-----------------------|
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
| A  | WO 00/13609 A2 (LANGERHANS APS [DK];<br>GREGERSEN SOEREN [DK])<br>16 March 2000 (2000-03-16)<br>page 8, line 30 - page 10, lines 3,11-25<br>-----  | 1,11                  |
| A  | US 2003/103662 A1 (FINKBEINER STEVEN M<br>[US]) 5 June 2003 (2003-06-05)<br>paragraph [0005]; figure 1<br>-----  | 1,11                  |
| A  | US 6 122 396 A (KING CHESTER F [US] ET AL)<br>19 September 2000 (2000-09-19)<br>column 2, line 51 - column 5, line 19<br>-----   | 1,11                  |
| A  | WO 03/008934 A1 (UNIVERSITAETSKLINIKUM<br>CHARITE [DE]; KOELBLE KONRAD [DE])<br>30 January 2003 (2003-01-30)<br>page 1, lines 1-10<br>page 2, lines 7-15<br>-----  | 1,11                  |
| A  | DATABASE WPI<br>Week 201256<br>Thomson Scientific, London, GB;<br>AN 2012-K29388<br>XP002777993,<br>& CN 202 297 580 U (ZHEJIANG CENTURY<br>CONDOR MEDICAL SCI)<br>4 July 2012 (2012-07-04)<br>abstract<br>----- | 1,11                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DE2017/100923

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date   |            |
|--|------------------|-------------------------|--------------------|------------|
| EP 1502649                             | A1               | 02-02-2005              | DE 04254370 T1     | 19-04-2007 |
|  |                  |                         | DE 06005877 T1     | 02-08-2007 |
|  |                  |                         | DE 07020151 T1     | 06-11-2008 |
|  |                  |                         | DE 202004021397 U1 | 29-11-2007 |
|  |                  |                         | DE 602004010578 T2 | 21-05-2008 |
|  |                  |                         | EP 1502649 A1      | 02-02-2005 |
|  |                  |                         | EP 1754537 A1      | 21-02-2007 |
|  |                  |                         | EP 1882523 A2      | 30-01-2008 |
|  |                  |                         | US 2005026221 A1   | 03-02-2005 |
|  |                  |                         | US 2006177878 A1   | 10-08-2006 |
|  |                  |                         | US 2009116714 A1   | 07-05-2009 |
|  |                  |                         | US 2012028237 A1   | 02-02-2012 |
|  |                  |                         | US 2012028238 A1   | 02-02-2012 |
|  |                  |                         | US 2012028239 A1   | 02-02-2012 |
| US 2012028240 A1                       | 02-02-2012       |                         |                    |            |
| EP 0633207                             | A1               | 11-01-1995              | CZ 9401639 A3      | 15-02-1995 |
|  |                  |                         | EP 0633207 A1      | 11-01-1995 |
| WO 0013609                             | A2               | 16-03-2000              | AT 260970 T        | 15-03-2004 |
|  |                  |                         | AU 5407899 A       | 27-03-2000 |
|  |                  |                         | CA 2342798 A1      | 16-03-2000 |
|  |                  |                         | DE 69915381 D1     | 08-04-2004 |
|  |                  |                         | EP 1157091 A2      | 28-11-2001 |
|  |                  |                         | JP 2002524134 A    | 06-08-2002 |
|  |                  |                         | US 6821484 B1      | 23-11-2004 |
|  |                  |                         | WO 0013609 A2      | 16-03-2000 |
| US 2003103662                          | A1               | 05-06-2003              | AU 2002357791 A1   | 17-06-2003 |
|  |                  |                         | CA 2468861 A1      | 12-06-2003 |
|  |                  |                         | EP 1461592 A1      | 29-09-2004 |
|  |                  |                         | JP 4497923 B2      | 07-07-2010 |
|  |                  |                         | JP 2005514589 A    | 19-05-2005 |
|  |                  |                         | US 2003103662 A1   | 05-06-2003 |
|  |                  |                         | WO 03048705 A1     | 12-06-2003 |
| US 6122396                             | A                | 19-09-2000              | NONE               |            |
| WO 03008934                            | A1               | 30-01-2003              | DE 10135091 A1     | 30-01-2003 |
|  |                  |                         | WO 03008934 A1     | 30-01-2003 |
| CN 202297580                           | U                | 04-07-2012              | NONE               |            |

|   |   |  |
|---|---|--|
| A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES   |   |  |
| INV.  | C12M1/00<br>C12M1/33  | C12M1/26<br>C12M1/42<br>C12M1/12<br>C12M1/02       |
| ADD.  |   |  |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC   |   |  |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE  |   |  |
| Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )<br>C12M   |   |  |
| Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen   |   |  |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)<br>EPO-Internal, WPI Data   |   |  |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN   |   |  |
| Kategorie*  | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr.                                 |
| X   | EP 1 502 649 A1 (GENETIX LTD [GB])<br>2. Februar 2005 (2005-02-02)  | 1-3,5,8,<br>9,11,12,<br>14,15                      |
| Y<br>A  | Absätze [0006], [0007], [0015] - [0017],<br>[0020] - [0022], [0025], [0039] -<br>[0041], [0061], [0066]<br>Anspruch 1; Abbildungen 1,3,10<br>-----  | 4,6<br>7,10,13                                     |
| Y<br>A  | EP 0 633 207 A1 (SIEMENS AG [DE])<br>11. Januar 1995 (1995-01-11)<br>Spalte 1, Zeilen 1-45<br>Spalte 2, Zeilen 29-55<br>Spalte 3, Zeilen 6-14<br>Spalte 6, Zeilen 9-16<br>Abbildungen 1,2<br>-----<br>-/- | 4,6<br>1,11  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie  |   |  |
| * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :<br>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist<br>"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist<br>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)<br>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht<br>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist<br>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist<br>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden<br>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist<br>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist |   |  |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche   |   | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts |
| 8. Februar 2018   |   | 16/02/2018   |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde<br>Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016  |   | Bevollmächtigter Bediensteter<br><br>Böhm, Ingo    |

| C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN |  |                    |
|---|--|--------------------|
| Kategorie*  | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
| A   | WO 00/13609 A2 (LANGERHANS APS [DK];<br>GREGERSEN SOEREN [DK])<br>16. März 2000 (2000-03-16)<br>Seite 8, Zeile 30 - Seite 10, Zeilen<br>3,11-25  | 1,11               |
| A   | -----<br>US 2003/103662 A1 (FINKBEINER STEVEN M<br>[US]) 5. Juni 2003 (2003-06-05)<br>Absatz [0005]; Abbildung 1   | 1,11               |
| A   | -----<br>US 6 122 396 A (KING CHESTER F [US] ET AL)<br>19. September 2000 (2000-09-19)<br>Spalte 2, Zeile 51 - Spalte 5, Zeile 19  | 1,11               |
| A   | -----<br>WO 03/008934 A1 (UNIVERSITAETSKLINIKUM<br>CHARITE [DE]; KOELBLE KONRAD [DE])<br>30. Januar 2003 (2003-01-30)<br>Seite 1, Zeilen 1-10<br>Seite 2, Zeilen 7-15  | 1,11               |
| A   | -----<br>DATABASE WPI<br>Week 201256<br>Thomson Scientific, London, GB;<br>AN 2012-K29388<br>XP002777993,<br>& CN 202 297 580 U (ZHEJIANG CENTURY<br>CONDOR MEDICAL SCI)<br>4. Juli 2012 (2012-07-04)<br>Zusammenfassung | 1,11               |
|   | -----  |                    |

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2017/100923

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 1502649   | A1                            | 02-02-2005                        | DE 04254370 T1 19-04-2007     |
|  |                               |                                   | DE 06005877 T1 02-08-2007     |
|  |                               |                                   | DE 07020151 T1 06-11-2008     |
|  |                               |                                   | DE 202004021397 U1 29-11-2007 |
|  |                               |                                   | DE 602004010578 T2 21-05-2008 |
|  |                               |                                   | EP 1502649 A1 02-02-2005      |
|  |                               |                                   | EP 1754537 A1 21-02-2007      |
|  |                               |                                   | EP 1882523 A2 30-01-2008      |
|  |                               |                                   | US 2005026221 A1 03-02-2005   |
|  |                               |                                   | US 2006177878 A1 10-08-2006   |
|  |                               |                                   | US 2009116714 A1 07-05-2009   |
|  |                               |                                   | US 2012028237 A1 02-02-2012   |
|  |                               |                                   | US 2012028238 A1 02-02-2012   |
|  |                               |                                   | US 2012028239 A1 02-02-2012   |
| US 2012028240 A1 02-02-2012                        |                               |                                   |                               |
| EP 0633207   | A1                            | 11-01-1995                        | CZ 9401639 A3 15-02-1995      |
|  |                               |                                   | EP 0633207 A1 11-01-1995      |
| WO 0013609   | A2                            | 16-03-2000                        | AT 260970 T 15-03-2004        |
|  |                               |                                   | AU 5407899 A 27-03-2000       |
|  |                               |                                   | CA 2342798 A1 16-03-2000      |
|  |                               |                                   | DE 69915381 D1 08-04-2004     |
|  |                               |                                   | EP 1157091 A2 28-11-2001      |
|  |                               |                                   | JP 2002524134 A 06-08-2002    |
|  |                               |                                   | US 6821484 B1 23-11-2004      |
|  |                               |                                   | WO 0013609 A2 16-03-2000      |
| US 2003103662                                      | A1                            | 05-06-2003                        | AU 2002357791 A1 17-06-2003   |
|  |                               |                                   | CA 2468861 A1 12-06-2003      |
|  |                               |                                   | EP 1461592 A1 29-09-2004      |
|  |                               |                                   | JP 4497923 B2 07-07-2010      |
|  |                               |                                   | JP 2005514589 A 19-05-2005    |
|  |                               |                                   | US 2003103662 A1 05-06-2003   |
|  |                               |                                   | WO 03048705 A1 12-06-2003     |
| US 6122396   | A                             | 19-09-2000                        | KEINE                         |
| WO 03008934  | A1                            | 30-01-2003                        | DE 10135091 A1 30-01-2003     |
|  |                               |                                   | WO 03008934 A1 30-01-2003     |
| CN 202297580                                       | U                             | 04-07-2012                        | KEINE                         |