



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 101 08 968 B4** 2005.01.20

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **101 08 968.6**
(22) Anmeldetag: **16.02.2001**
(43) Offenlegungstag: **05.09.2002**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **20.01.2005**

(51) Int Cl.7: **G01N 27/26**
C12M 1/34

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden.

(71) Patentinhaber:
**Multi Channel Systems MCS GmbH, 72770
Reutlingen, DE**

(74) Vertreter:
Witte, Weller & Partner, 70178 Stuttgart

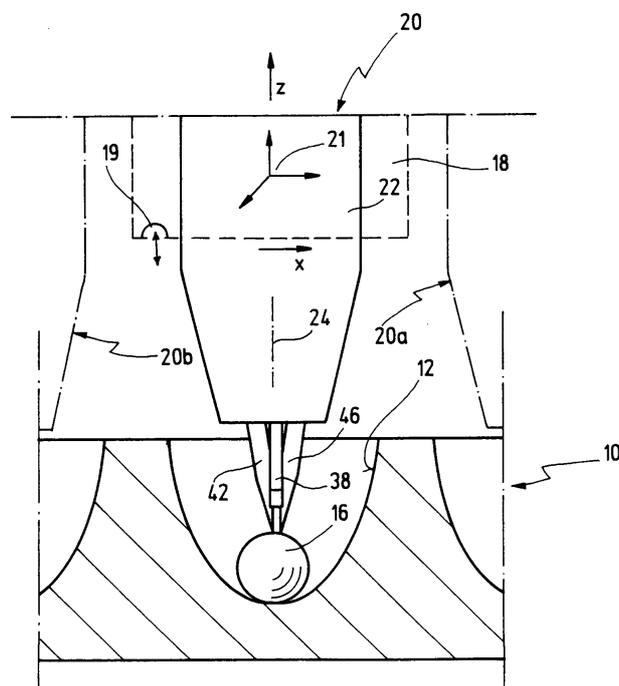
(72) Erfinder:
**Boven, Karl-Heinz, 72138 Kirchentellinsfurt, DE;
Möller, Andreas, 72072 Tübingen, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE 195 29 371 C2
DE 198 27 957 A1
DE 197 12 309 A1
DE 297 21 359 U1
US 61 51 519 A
US 60 48 722 A
US 44 61 304
EP 06 89 051 A2

(54) Bezeichnung: **Vorrichtung zum Durchführen elektrophysiologischer Messungen an Zellen**

(57) Hauptanspruch: Vorrichtung zum Durchführen elektrophysiologischer Messungen an Zellen (16), mit mindestens einer Elektrode (30–36), mit einer ersten Perfusatsleitung, die als Perfusateinlaß (38) mit einer ersten Mündung (39) zum Zuführen von Perfusat zu den Zellen (16) ausgebildet ist, und mit einer zweiten Perfusatsleitung, die als Perfusat- auslaß (40) mit einer zweiten Mündung (41) zum Abführen von Perfusat von den Zellen (16) ausgebildet ist, wobei die zweite Mündung (41) oberhalb der ersten Mündung (39) angeordnet ist, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens eine Elektrode (30–36) zum Einstechen in die Zellen (16) ausgebildet und mit den Perfusatsleitungen (38, 40) in einem gemeinsamen Träger (22) eines Meßkopfes (20) integriert ist, daß der Perfusateinlaß (38) sich im wesentlichen parallel zu der mindestens einen Elektrode (30–36) erstreckt, und daß die erste Mündung (39) oberhalb eines unteren Endes der mindestens einen Elektrode (30–36) angeordnet ist.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Durchführen elektrophysiologischer Messungen an Zellen, mit mindestens einer Elektrode, mit einer ersten Perfusatleitung, die als Perfusateinlaß mit einer ersten Mündung zum Zuführen von Perfusat zu den Zellen ausgebildet ist, und mit einer zweiten Perfusatleitung, die als Perfusatauslaß mit einer zweiten Mündung zum Abführen von Perfusat von den Zellen ausgebildet ist, wobei die zweite Mündung oberhalb der ersten Mündung angeordnet ist.

Stand der Technik

[0002] Eine Vorrichtung der vorstehend genannten Art ist aus der US 6 048 722 A bekannt.

[0003] Die bekannte Vorrichtung dient zum Durchführen elektrophysiologischer Messungen an Oozyten, insbesondere Oozyten des *Xenopus laevis*, eines südafrikanischen Klauenfrosches. Diese Oozyten werden bevorzugt für elektrophysiologische Messungen als Expressionssystem eingesetzt.

[0004] In diesem Zusammenhang ist es bekannt, die Oozyten in einer Aufnahme zu positionieren und zu fixieren. Die Aufnahme kann z.B. eine trichterartige Öffnung in einer Platte sein. Derartige Platten sind standardisiert und werden üblicherweise mit $8 \times 12 = 96$, $16 \times 24 = 384$ oder $32 \times 48 = 1.536$ derartigen Aufnahmen ("Wells") verwendet. Die Aufnahmen für die Oozyten können z.B. an ihrer Unterseite mit einer Öffnung versehen sein, über die die Oozyte mittels Unterdruck angesaugt und in der Aufnahme fixiert wird.

[0005] Zum Durchführen von elektrophysiologischen Messungen wird eine genetische Information, nämlich eine mRNA oder eine cDNA, in die Oozyte eingebracht. Es bilden sich dann an der Oberfläche und in der Oozyte charakteristische Ionenkanäle und/oder Rezeptoren aus, die durch Anlegen einer elektrischen Spannung bzw. Durchleiten eines elektrischen Stroms oder Applikation einer Substanz vermessen werden können.

[0006] Es ist bekannt, auf diese Weise pharmakologische Messungen durchzuführen, weil die in der Membran der Oozyten ausgebildeten Rezeptoren oder Ionenkanäle in einer Art und Weise ausgebildet werden, die charakteristisch für bestimmte Eigenschaften der zu untersuchenden Substanzen ist.

[0007] Bei der eingangs erwähnten US 6 048 722 werden bei einem ersten Ausführungsbeispiel (**Fig. 2**) eine Meßelektrode und eine Stimulationselektrode in die Zelle eingestochen, was bedeutet, daß diese Elektroden als Mikroelektroden ausgebildet sind. Die Aufnahme der Zelle ist über einen Rohrbo-

gen mit einem Behälter verbunden, in den eine Referenzelektrode (Masse) eintaucht.

[0008] Bei der vorerwähnten Vorrichtung gemäß der US 6 048 722 ist bei einem zweiten Ausführungsbeispiel (**Fig. 3**), das der eingangs genannten Vorrichtung entspricht, die Zufuhr von Perfusat automatisiert. Bei diesem Ausführungsbeispiel ist die Zelle am Boden eines abgeknickten Röhrchens angeordnet, wobei das Röhrchen an dieser Stelle eine Öffnung aufweist, durch die die Zelle sich teilweise vorstülpen kann. Mittels eines weiteren, sehr dünnen Röhrchens kann die Zelle an dieser vorgestülpten Stelle durchstochen werden, um eine elektrische Verbindung zum Zellinneren herzustellen. Der Boden des abgeknickten Röhrchens befindet sich in einem gefäßartigen Gebilde, das durch einen um den Boden herumgewickelten Streifen gebildet wird. In diesem Gefäß befinden sich zwei Meßelektroden, die jedoch nicht als Mikroelektroden ausgebildet und nicht in die Zelle eingestochen sind. Sie stehen lediglich elektrisch mit dem Innenraum der Zelle in Verbindung.

[0009] An die Aufnahme der Zelle ist eine Perfusionseinrichtung angeschlossen. Mit dieser Perfusionseinrichtung lassen sich in gesteuerter Weise unterschiedliche Substanzen, insbesondere Meßsubstanzen, in die Aufnahme einfüllen, die typischerweise ein Fassungsvermögen von 100 µl hat. Im abgeknickten Bereich des Röhrchens ist horizontal neben der Rückseite der Zelle ein freies Ende eines Schlauchs angeordnet, der als Perfusateinlaß dient. In einem schräg nach oben weisenden Bereich des abgeknickten Röhrchens befindet sich das freie Ende eines zweiten Schlauchs, der als Perfusatauslaß verwendet wird. In deren unmittelbarer Nähe befindet sich in dem abgeknickten Röhrchen noch eine Referenzelektrode.

[0010] Auch für dieses zweite Ausführungsbeispiel gemäß der US 6 048 722 gilt daher, daß es sich um einen experimentellen Aufbau handelt, der jeweils einzeln aufgebaut und justiert werden muß.

[0011] Allgemein ist somit bei bekannten Vorrichtungen der hier interessierenden Art ein erhebliches handwerkliches Geschick erforderlich, um die Perfusatleitung in den Bereich der Aufnahme für die Zelle zu bringen und dort zu fixieren. Vor allem aber ist auch die Anbringung der Elektroden an der Zelle, insbesondere das Einstechen der Elektroden in die Zelle, von der Geschicklichkeit der jeweiligen Untersuchungsperson abhängig, da dies offensichtlich von Hand geschieht. Sofern die Applikation der Elektrode bzw. der Elektroden an die Zelle mißlingt, insbesondere wenn die Elektroden abbrechen, muß der gesamte Meßaufbau neu eingerichtet und neu justiert werden. Schließlich ist mit der bekannten Vorrichtung nur jeweils eine Einzelmessung an einer Zelle möglich, wobei lediglich die Abfolge unterschiedlicher

Testflüssigkeiten in der erwähnten Weise automatisch gesteuert werden kann.

[0012] Aus der US 4 461 304 sind eine Mikroelektrode sowie eine Anordnung zum parallelen Messen neurologischer Zellen bekannt. Bei dieser bekannten Anordnung ist eine Elektrode vorgesehen, die an ihrem unteren freien Ende mit einem auswechselbaren, nadelartigen Element versehen ist. In makroskopischer Ansicht ist das nadelartige Element flach und sich nach vorne verjüngend ausgebildet. Auf der Oberfläche des Elementes befinden sich im axialen Abstand aufgereiht insgesamt 20 Elektrodenpunkte, die jeweils über eine separate gedruckte Leiterbahn angeschlossen sind. Diese Leiterbahnen führen über entsprechende Kontakt- und Verbindungselemente zu einer oberhalb des nadelartigen Elementes im Elektrodenträger angeordneten Schaltleiste.

[0013] Diese bekannte Vorrichtung ist daher lediglich für spezielle Messungen geeignet, bei denen viele (beispielsweise 20) nebeneinander liegende Meßpunkte in neurologischem Gewebe vermessen werden sollen.

Aufgabenstellung

[0014] Der Erfindung liegt demgegenüber die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung der eingangs genannten Art dahingehend weiterzubilden, daß die vorstehend erläuterten Nachteile vermieden werden.

[0015] Insbesondere soll es möglich sein, die Messung sowohl hinsichtlich der Applikation der Elektroden wie auch hinsichtlich der Applikation der Perfusatleitungen vollautomatisch durchzuführen, weiterhin soll die Vorrichtung nach dem "plug-and-play"-Prinzip mit wenigen Handgriffen einsetzbar und bei einer eventuellen Beschädigung wieder-einsetzbar gemacht werden können. Schließlich soll es möglich werden, eine Vielzahl von Messungen an vielen unterschiedlichen Zellen vollautomatisiert, d.h. ohne Aufsicht durchführen zu können, insbesondere über Nacht.

[0016] Diese Aufgabe wird gemäß der eingangs genannten Vorrichtung erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die mindestens eine Elektrode zum Einstechen in die Zellen ausgebildet und mit den Perfusatleitungen in einem gemeinsamen Träger eines Meßkopfes integriert ist, daß der Perfusateinlaß sich im wesentlichen parallel zu der mindestens einen Elektrode erstreckt, und daß die erste Mündung oberhalb eines unteren Endes der mindestens einen Elektrode angeordnet ist.

[0017] Die Erfindung hat den Vorteil, daß der Träger industriell vorgefertigt werden kann und lediglich in der Vorrichtung an eine entsprechende Halterung eingesteckt werden muß. Die Elektroden sind dabei

fertig installiert, insbesondere hinsichtlich ihrer relativen Lage zueinander, so daß das bei herkömmlichen Vorrichtungen notwendige und sehr delikate Ausrichten der Elektroden zueinander nicht mehr erforderlich ist. Auf diese Weise wird erreicht, daß das Risiko einer Beschädigung der Elektroden beim Einrichten der Vorrichtung drastisch minimiert wird. Außerdem werden die Messungen deutlich reproduzierbar, weil die Elektroden sich in einer definierten Lage zueinander befinden. Schließlich gestattet die integrierte Anordnung der Elektroden in dem Träger, daß automatisierte Verfahrenrichtungen für den so gebildeten Meßkopf gebildet werden, so daß die gewünschten vollautomatisierten Messungen an einer Vielzahl von Zellen möglich werden, beispielsweise in Verbindung mit einer standardisierten Multi-Well-Platte.

[0018] Die Maßnahme, auf dem Träger ferner mindestens eine Perfusatleitung anzuordnen, hat den Vorteil, daß die Perfusionseinrichtung hinsichtlich der Zuführung und der Abführung des Perfusats in den selben Meßkopf integriert ist, in dem sich bereits Elektroden befinden, so daß eine gemeinsame Handhabung möglich ist. Weiterhin ist von Vorteil, daß beim Integrieren auch der Perfusatleitungen in den Meßkopf die relative Positionierung der Perfusatleitungen zu den Elektroden optimiert werden kann und bereits herstellerseitig fixiert ist. Auch insoweit entfällt ein umständliches Handhaben der Vorrichtung beim Aufbau der Meßanordnung. Weiterhin ergibt sich der Vorteil, daß bei einer Beschädigung einer der Komponenten der gesamte Meßkopf mit wenigen Handgriffen ausgetauscht werden kann.

[0019] Da der Perfusateinlaß eine erste Mündung aufweist, der Perfusateinlaß ferner im wesentlichen parallel zu der mindestens einen Elektrode angeordnet ist und schließlich die erste Mündung oberhalb eines unteren Endes der mindestens einen Meßelektrode angeordnet ist, wird das Perfusat ganz gezielt an exakt die Stelle geleitet, an der sich der aktive Teil der Meßelektroden befindet.

[0020] Das Vorsehen eine Perfusatauslasses mit einer zweiten Mündung hat den Vorteil, daß das nicht mehr benötigte Perfusat kontrolliert abgeführt und insbesondere ein Überlaufen der Aufnahme für die Zelle verhindert werden kann. Da die zweite Mündung oberhalb der ersten Mündung angeordnet ist, kann die Zelle über die Strecke zwischen den beiden Mündungen stets mit frischem Perfusat versorgt werden, d.h. entweder mit einer Testflüssigkeit oder zwischen den Meßvorgängen mit einer Spülflüssigkeit.

[0021] Diese Maßnahme hat daher den weiteren Vorteil, daß auch außerhalb von eigentlichen Meßvorgängen ein gezieltes Zuführen von Perfusat möglich ist, um die gerade nicht vermessenen Zellen gegen Austrocknen zu schützen. Dann kann über den vertikalen Abstand der beiden Mündungen in genau

definierter Weise ein vorgegebener Flüssigkeitsspiegel oberhalb der Zellen eingestellt werden.

[0022] Bei bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Vorrichtung sind die Elektroden in Aussparungen des Trägers eingesetzt, sie können aber auch im Träger vergossen sein.

[0023] Diese Maßnahmen haben den Vorteil, daß eine stabile und reproduzierbare Lage der Elektroden im Träger erreicht wird.

[0024] Bei weiteren Ausführungsformen der Erfindung bestehen die Elektroden aus gezogenen Glasröhrchen.

[0025] Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß derartige Glaselektroden in an sich bekannter Weise für den jeweiligen Anwendungszweck optimiert ausgebildet werden können. So ist es z.B. möglich, die Elektroden mit einem elektrischen Widerstand zwischen 5 M Ω und 100 M Ω auszubilden, und zwar als sogenannte "sharp electrodes". Alternativ können die Elektroden auch als sogenannte "patch electrodes" mit einem elektrischen Widerstand in der Größenordnung von 500 k Ω bis 5 M Ω ausgebildet werden.

[0026] Alternativ ist erfindungsgemäß aber auch vorgesehen, Elektroden als Drahtelektroden auszubilden, vorzugsweise als Silberdrahtelektroden, die weiter vorzugsweise mit einer Chloridschicht umgeben sind. Daneben ist auch die Verwendung von Wolframdrähten und dergleichen möglich.

[0027] Bei bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Vorrichtung weist mindestens eine Elektrode einen geraden Abschnitt auf.

[0028] Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß die Elektrode in besonders einfacher Weise im Träger befestigt werden kann.

[0029] Wenn in weiter bevorzugter Ausbildung der Erfindung zwei Elektroden im wesentlichen symmetrisch zu einer Längsachse des Trägers angeordnet sind, so kann man den Abstand zwischen den freien Enden der Elektroden in einem Bereich zwischen etwa 50 μm und 800 μm , vorzugsweise zwischen 200 μm und 500 μm einstellen.

[0030] Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß beim Einführen der Elektroden in die Zellen individuelle Einstechlöcher erzielt werden und nicht ein gemeinsames, großes Loch aufgerissen wird, das entsteht, wenn die freien Enden der Elektroden zu dicht beieinander angeordnet wären. Dies hätte nämlich den Nachteil, daß wichtige physiologische Funktionen der Zelle verlorengehen. Dies wird bei der erfindungsgemäßen Vorgehensweise vermieden.

[0031] In diesem Zusammenhang ist besonders bevorzugt, wenn ein gerader Abschnitt der Elektroden mit einer Längsachse des Trägers einen spitzen Winkel einschließt, der insbesondere zwischen 3° und 10°, vorzugsweise 5° betragen kann.

[0032] Diese zueinander geneigte Anordnung der Elektroden hat den Vorteil, daß die unteren freien Enden der Elektroden in gut reproduzierbarer Weise positioniert werden können.

[0033] Bei einer bevorzugten Gruppe von Ausführungsbeispielen der Erfindung ist mindestens eine der Elektroden als Meßelektrode ausgebildet. Die Meßelektrode ist vorzugsweise an einen Meßverstärker angeschlossen, der weiter vorzugsweise einstellbar ist.

[0034] Auf diese Weise ist es möglich, automatisch gesteuerte Messungen von Spannungs- oder Stromsignalen durchzuführen.

[0035] Dies gilt insbesondere dann, wenn die mindestens eine Meßelektrode an eine Stromquelle angeschlossen ist und diese wiederum vorzugsweise einstellbar ist.

[0036] Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß bei Einsatz zweier unterschiedlicher Elektroden eine Entkopplung zwischen der Stromeinleitung einerseits und der Spannungsmessung andererseits erreicht wird.

[0037] Die hier zu messenden Ströme und Spannungen liegen im nA- bis μA -Bereich für die Strommessung, und im mV-Bereich für die Spannungsmessung.

[0038] Diese Messungen können durch die gängigen elektrophysiologischen Meßmethoden wie "bridge-mode", "current-clamp", und "voltage-clamp" durchgeführt werden. Dabei ist es für diese Erfindung unerheblich, ob die voltage-clamp-Ableitung mit zwei Elektroden (two-electrode voltage clamp; TEVC) oder mit einer Elektrode (single-electrode voltage-clamp, SEVC) durchgeführt wird. Bei der SEVC-Methode wird im sogenannten "switched-mode" gemessen, also abwechselnd wird in einem bestimmten Intervall ein Meßstrom eingeleitet und die Meßspannung (bei abgeschalteter Strominjektion) gemessen.

[0039] Zu diesem Zweck ist bei weiteren Ausführungsbeispielen bevorzugt, wenn mindestens eine der Elektroden als Referenzelektrode ausgebildet ist. In diesem Fall ist vorzugsweise die Referenzelektrode an eine Masse angeschlossen.

[0040] Zu dem erwähnten Zweck sind Konfigurationen besonders bevorzugt, bei denen zwei Meßelek-

troden und zwei Referenzelektroden vorgesehen sind.

[0041] In diesem Falle ist besonders bevorzugt, wenn mindestens zwei Meßelektroden in einer ersten gemeinsamen Ebene und/oder mindestens zwei Referenzelektroden in einer zweiten gemeinsamen Ebene angeordnet sind und weiter vorzugsweise die erste und die zweite Ebene parallel zueinander verlaufen und einen möglichst geringen Abstand zueinander aufweisen.

[0042] Diese Maßnahmen haben den Vorteil, daß ein extrem kompakter und von der Meßtechnik her optimaler Aufbau entsteht, bei dem alle erforderlichen Komponenten auf engstem Raum vereinigt sind.

[0043] Dies gilt insbesondere dann, wenn der Perfusateinlaß bei der bereits weiter oben erwähnten symmetrischen Anordnung der Elektroden im wesentlichen auf der Symmetrieachse zwischen den Meßelektroden angeordnet ist.

[0044] Es ist weiterhin in diesem Zusammenhang bevorzugt, wenn der Perfusateinlaß an eine Förderpumpe angeschlossen und diese insbesondere einstellbar ist.

[0045] Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß das Perfusat in genau dosierter Weise zugeführt werden kann.

[0046] Bei weiteren Varianten dieses Ausführungsbeispiels ist der Perfusateinlaß über ein steuerbares Ventilsystem an eine Mehrzahl von Vorratsbehältern anschließbar, die eine Testflüssigkeit oder eine Spülflüssigkeit enthalten können.

[0047] Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß hinsichtlich der Perfusionseinrichtung vollautomatisierte Messungen mit den bereits erwähnten Vorteilen durchgeführt werden können.

[0048] Besonders ist bevorzugt, wenn die Vorratsbehälter oberhalb des Perfusateinlasses angeordnet sind.

[0049] Dann ist es nämlich möglich, auf die Förderpumpe zu verzichten, weil dann nach Öffnen des Ventils in der entsprechenden Verbindungsleitung die Test- oder Spülflüssigkeit von selbst unter Schwerkrafteinfluß zum Perfusateinlaß strömt.

[0050] Eine besonders gute Wirkung wird erzielt, wenn die Mündungen der Perfusateilungen entgegengesetzt gerichtet sind.

[0051] Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß ein Kurzschluß zwischen dem Einlaß- und dem Auslaß-

system verhindert wird, wenn in entgegengesetzten Richtungen eingelassen bzw. abgesaugt wird.

[0052] Auch in diesem Falle ist sinngemäß bevorzugt, wenn der Perfusatauslaß an eine Saugpumpe angeschlossen und diese insbesondere einstellbar ist.

[0053] Eine besonders gute Wirkung wird erzielt, wenn in Blickrichtung auf die erste Ebene der Perfusateinlaß vor der ersten Ebene und der Perfusatauslaß hinter der zweiten Ebene angeordnet ist.

[0054] Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß ein extrem kompakter und sicherer Aufbau entsteht, bei dem alle für die Messung erforderlichen Komponenten in optimaler Weise zusammenarbeiten.

[0055] Bei Ausführungsbeispielen der Erfindung ist bevorzugt, wenn mindestens ein Meßkopf an einem Aktuator angeordnet ist und der Aktuator entlang eines Koordinatensystems oberhalb einer Aufnahme für die Zellen verfahrbar ist.

[0056] Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß der Meßkopf in allen Richtungen des Koordinatensystems vollautomatisch verfahren werden kann, so daß alle notwendigen Bewegungen programmiert durchgeführt werden können. Dies betrifft insbesondere das Anstechen der Zellen mittels der Meßelektroden, aber auch das Heranfahren des Meßkopfes an die Zellen, wenn lediglich eine Befeuchtung der Zellen mittels Perfusat gewünscht ist, wie dies vorstehend erläutert wurde.

[0057] In einer bevorzugten Weiterbildung dieses Ausführungsbeispiels kann der Aktuator eine Mehrzahl von Meßköpfen tragen.

[0058] Diese Maßnahme hat insbesondere bei der Verwendung von sogenannten Multi-Well-Platten den Vorteil, daß mehrere Zellen entlang einer Reihe oder einer Spalte der Platte parallel und gleichzeitig gemessen werden können, so daß die in den Wells der Platte enthaltenen Zellen insgesamt in einem Bruchteil der ansonsten benötigten Zeit gemessen werden können. Dabei kann selbstverständlich innerhalb der verschiedenen Aufnahmen für die Zellen mit unterschiedlichen Perfusaten gearbeitet werden, d.h. mit unterschiedlichen Testflüssigkeiten oder mit Spülflüssigkeiten. Wenn unterschiedliche Testflüssigkeiten verwendet werden, kann dies bedeuten, daß an sich dieselbe Art Testflüssigkeit, jedoch in unterschiedlicher Konzentration, verwendet wird, oder aber es können Testflüssigkeiten ganz unterschiedlicher Art eingesetzt werden.

[0059] Zu diesem Zweck ist es zweckmäßig, wenn die Meßköpfe relativ zum Aktuator mindestens entlang der auf die Zelle gerichteten Achse individuell

verfahrbar sind.

[0060] Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß die Bewegungsvorgänge an einer Zelle individuell eingestellt werden können, auch wenn in der geschilderten Weise mehrere Zellen parallel vermessen werden.

[0061] Bei einer besonders bevorzugten Ausbildung der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist der Meßkopf steckbar oder schraubbar am Aktuator befestigt.

[0062] Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß ein schneller Austausch des Meßkopfs möglich ist, ohne daß der gesamte Versuchsaufbau verändert werden muß.

[0063] In weiterer bevorzugter Ausgestaltung der Erfindung sind Mittel zum Injizieren von cDNA und/oder mRNA in die Zelle vorgesehen. Dies geschieht vorzugsweise dadurch, daß diese Mittel am Aktuator angeordnet sind.

[0064] Diese Maßnahmen haben den Vorteil, daß auch während des an sich bekannten Schritts des Injizierens dies in der erwähnten Weise automatisiert und gegebenenfalls für eine Vielzahl von Zellen gesteuert nacheinander stattfinden kann.

[0065] Es wurde bereits erwähnt, daß die Erfindung in besonders vorteilhafter Weise dann eingesetzt werden kann, wenn die Aufnahme für die Zellen als standardisierte Multi-Well-Platte ausgebildet ist.

[0066] In diesem Fall wird eine besonders gute Wirkung dann erzielt, wenn die einzelnen Aufnahmen in der Platte mit einer lesbaren Codierung versehen sind und der Aktuator Mittel zum Lesen der Codierung umfaßt. Dies gilt vor allem dann, wenn die Codierung eine Bar-Codierung ist und die Mittel ein Bar-Code-Lesekopf sind.

[0067] Diese Maßnahme hat den Vorteil, daß die erfindungsgemäße Vorrichtung zu Beginn des automatisierten Meßvorganges für viele Zellen an einer bestimmten, vorbestimmten Zelle in einem vorbestimmten Well beginnen kann und dann je nach Programmierung ihren Weg über die Multi-Well-Platte fortsetzt. An jeder einzelnen Aufnahme, insbesondere an jedem einzelnen Well, kann dann durch Lesen des Bar-Codes überprüft werden, ob die Position des Meßkopfes insoweit korrekt ist.

[0068] Weitere Vorteile ergeben sich aus der Beschreibung und der beigefügten Zeichnung.

[0069] Es versteht sich, daß die vorstehend genannten und die nachstehend noch zu erläuternden Merkmale nicht nur in der jeweils angegebenen Kombination, sondern auch in anderen Kombinationen oder in Alleinstellung verwendbar sind, ohne den

Rahmen der vorliegenden Erfindung zu verlassen.

Ausführungsbeispiel

[0070] Ausführungsbeispiele der Erfindung sind in der Zeichnung dargestellt und werden in der nachfolgenden Beschreibung näher erläutert. Es zeigen:

[0071] Fig. 1 eine Draufsicht auf einen Teil einer Multi-Well-Platte, wie sie vorteilhaft im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann;

[0072] Fig. 2 eine Seitenansicht, teilweise im Schnitt, entlang der Linie II-II von Fig. 1, durch ein Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung;

[0073] Fig. 3 in noch weiter vergrößertem Maßstab eine Vorderansicht eines Meßkopfes, wie er in der Vorrichtung gemäß Fig. 2 verwendet werden kann;

[0074] Fig. 4 eine Seitenansicht, teilweise im Schnitt, durch den Meßkopf gemäß Fig. 3;

[0075] Fig. 5 in noch weiter vergrößertem Maßstab eine Schnittdarstellung entlang der Linie V-V von Fig. 4 zur Erläuterung weiterer Einzelheiten des dort dargestellten Meßkopfes; und

[0076] Fig. 6 einen Aufschrieb einer Messung, wie sie mit der Vorrichtung gemäß Fig. 2 bis 5 durchführbar ist.

[0077] In Fig. 1 bezeichnet **10** insgesamt eine sogenannte Well-Platte, wie sie bei elektrophysiologischen Messungen an Oozyten verwendet wird. Well-Platten **10** sind standardisiert und enthalten eine Vielzahl von Wells **12**, d.h. Aufnahmen für Oozyten. Standardisierte Well-Platten **10** sind mit Wells **12** in Reihen und Spalten versehen, wobei Formate von $8 \times 12 = 96$, $16 \times 24 = 384$ oder $32 \times 48 = 1.536$ Wells üblich sind.

[0078] Zum Auffinden und Identifizieren einzelner Wells **10** sind Codierungen vorgesehen, von denen in Fig. 1 eine bei **13** als Bar-Code angedeutet ist.

[0079] Die Reihen und Spalten der Wells **12** in der Well-Platte **10** definieren ein Koordinatensystem **14**, bei standardisierten Well-Platten **10** ist dies ein kartesisches Koordinatensystem mit Achsen x und y.

[0080] In Fig. 1 ist in den Wells **12** bei **16** jeweils eine Oozyte angedeutet. Bei elektrophysiologischen Messungen der hier interessierender Art werden üblicherweise Oozyten des südafrikanischen Klauenfrosches (*Xenopus laevis*) verwendet. Diese Oozyten **16** haben einen Durchmesser von ca. 1 mm. Die Wells **12** sind, wie auch aus der Schnittdarstellung gemäß Fig. 2 ersichtlich ist, von gewölbter Gestalt,

die sich vorzugsweise nach unten hin verjüngt.

[0081] Um die Oozyten **16** in den Wells **12** zu fixieren, kann vorgesehen sein, die Wells **12** am tiefsten Punkt mit einem Kanal an ein Unterdrucksystem anzuschließen (in den Figuren nicht dargestellt), um die Oozyten **16** in den Wells **12** mittels Unterdruck zu fixieren.

[0082] In **Fig. 1** und **2** ist mit **18** ein Aktuator angedeutet, der entlang der Ebenenkoordinaten x und y , aber auch entlang einer dazu senkrechten Koordinate z verfahrbar ist. Zu diesem Zweck ist der Aktuator **18** an ein elektronisches Steuergerät (nicht dargestellt) angeschlossen, das entsprechenden Bewegungseinheiten für die drei Koordinaten x , y und z die erforderlichen Steuerbefehle zuleitet. Diese dreidimensionale Bewegungsmöglichkeit des Aktuators **18** ist in **Fig. 2** bei **21** nochmals angedeutet.

[0083] Der Aktuator **18** weist an seiner Unterseite einen Lesekopf **19** auf. Der Lesekopf **19** ist z.B. als Bar-Code-Leser ausgebildet.

[0084] Er ist imstande, die Codierung **13** an jedem Well **12** zu identifizieren, so daß jedes Well **12** in seinen Koordinaten auf der Well-Platte **10** identifiziert werden kann.

[0085] Der Aktuator **18** trägt einen Meßkopf **20**, mit dem in noch zu beschreibender Weise die Messungen an den Oozyten **16** durchgeführt werden. Der Meßkopf **20** weist einen Träger **22** auf, in den die dazu erforderlichen Elemente integriert sind, wie weiter unten anhand der **Fig. 3** bis **5** noch im einzelnen erläutert werden wird. Der Träger **22** hat eine Längsachse **24**, die im dargestellten Ausführungsbeispiel mit der vertikalen z -Achse zusammenfällt.

[0086] In **Fig. 2** ist mit **20a** und **20b** noch angedeutet, daß oberhalb der Well-Platte **10** nicht nur ein Meßkopf **20** sondern auch mehrere Meßköpfe **20**, **20a**, **20b** ... angeordnet sein können. Vorzugsweise sind die Meßköpfe **20**, **20a**, **20b** in einer Reihe angeordnet, so daß gleichzeitig eine Mehrzahl von Oozyten **16** in ihren Wells **12** vermessen werden können. Dies kann beispielsweise eine komplette Reihe oder Spalte von Wells **12** in der Well-Platte betreffen.

[0087] Vorzugsweise wird dabei so vorgegangen, daß zwar die gesamte Reihe von Meßköpfen **20**, **20a**, **20b** gemeinsam über die Well-Platte **10** verfahren wird, um nacheinander verschiedene Reihen bzw. Spalten von Wells **12** anzufahren. Bevorzugt bleibt dabei jedoch, daß zumindest der z -Antrieb jedes Aktuators **18** für jeden einzelnen Meßkopf **20**, **20a**, **20b** ... individuell steuerbar bleibt, damit nach dem Anfahren der Wells **12** die eigentliche Messung an jeder Oozyte **16** individuell durchgeführt werden kann.

[0088] In den **Fig. 3** bis **5** ist der Meßkopf **20** in weiteren Einzelheiten dargestellt.

[0089] Jeder Meßkopf **20** weist dabei eine erste Elektrode **30**, eine erste Referenzelektrode **32**, eine zweite Elektrode **34** sowie eine zweite Referenzelektrode **36** auf.

[0090] Wie man aus der vergrößerten Querschnittsdarstellung gemäß **Fig. 5** erkennen kann, liegen die beiden Elektroden **30** und **34** in einer gemeinsamen ersten Ebene **35**, und die beiden Referenzelektroden **32** und **36** in einer zweiten Ebene **37**. Die beiden Ebenen **35** und **37** erstrecken sich parallel zueinander und haben voneinander einen Abstand D .

[0091] In dem Träger **22** befindet sich ferner ein Perfusionseinsatz **38** mit einer unteren Mündung **39** sowie ein Perfusatauslaß **40** mit einer unteren Mündung **41**. In Blickrichtung auf die erste Ebene **35** liegt der Perfusateinlaß **38** vor der ersten Ebene **35** und der Perfusatauslaß **40** hinter der zweiten Ebene **37**. Der Perfusateinlaß **38** und der Perfusatauslaß **40** liegen in der Mittelebene zwischen den Elektroden **30**, **34** und den Referenzelektroden **32** und **36**. Diese fällt mit der Längsachse **24** des Trägers **22** zusammen.

[0092] Die Elektroden **30** und **34** weisen jeweils einen geraden Abschnitt **42** bzw. **46** auf und laufen unten in eine Spitze **44** bzw. **48** aus. Die geraden Abschnitte **42**, **46** sind zur Längsachse **24** des Trägers **22** geneigt, und zwar unter einem Winkel α , der vorzugsweise zwischen 3° und 10° , insbesondere 5° beträgt.

[0093] Die Anordnung ist dabei so gewählt, daß die Spitzen **44** und **48** einen sehr geringen Abstand d voneinander haben, der zwischen $200\ \mu\text{m}$ und $500\ \mu\text{m}$ beträgt. Demgegenüber liegt der Abstand d zwischen den Ebenen **35** und **37** in der Größenordnung von $1\ \text{mm}$.

[0094] Die Referenzelektroden **32** und **36** liegen in **Fig. 3** hinter den Meßelektroden **30**, **34** und sind in gleicher Weise geneigt angeordnet.

[0095] Die Elektroden **30** und **34** dienen, wie erwähnt, als Meß- bzw. Ableitelektroden. Sie können als sogenannte Glaselektroden aus gezogenen Glasröhrchen bestehen. Diese werden im elektrophysiologischen Sprachgebrauch als "sharp electrodes" bezeichnet, wenn sie einen elektrischen Widerstand in der Größenordnung von 5 bis $100\ \text{M}\Omega$ aufweisen oder als "patch electrodes", wenn ihr elektrischer Widerstand in der Größenordnung von $500\ \text{k}\Omega$ bis $5\ \text{M}\Omega$ liegt. Die sogenannten "patch electrodes" werden in der Praxis sowohl zum Einstecken wie auch zum Ansaugen verwendet. Alternativ können aber auch Drahtelektroden verwendet werden, die z.B. aus Wolfram bestehen und die als "wire electrodes" be-

zeichnet werden.

[0096] Die Referenzelektroden **32** und **36** sind hingegen vorzugsweise als Drahtelektroden ausgebildet. Zu diesem Zweck können Silberdrähte verwendet werden, die mittels eines elektrolytischen Prozesses mit einer Chloridschicht versehen sind. Derartige Elektroden werden als Ag/AgCl-Elektroden bezeichnet.

[0097] Die Perfusatleitungen **38** und **40** sind als Schläuche ausgebildet.

[0098] Die sechs vorgenannten Elemente **30**, **32**, **34**, **36**, **38** und **40** sind in der in **Fig. 5** dargestellten Weise in den Träger **22** des Meßkopfes **20** integriert. Unter "integriert" können dabei verschiedene Anbringungsarten verstanden werden. So können die Elemente in entsprechende Bohrungen, Ausnehmungen, Ausfräsungen und dergleichen innerhalb eines einstückigen Trägerkörpers eingelegt, eingesteckt oder sonstwie fixiert sein. Es ist aber auch möglich, die genannten Elemente gesamthaft in einen Träger **22** einzugießen. Wichtig ist allein, daß alle genannten Elemente, d.h. alle Elektroden und Perfusatleitungen, nach Lage und Abmessungen im Träger **22** fixiert sind, so daß sie als "plug-and-play"-Einheit leicht montiert und gegebenenfalls ausgetauscht werden können. Hierzu ist der Träger **22** vorzugsweise an den Meßkopf **20** ansteckbar oder sonstwie in lösbarer Weise zu befestigen.

[0099] In **Fig. 3** und **4** ist noch die zugehörige Verschaltung der vorerwähnten Elemente angedeutet.

[0100] So erkennt man, daß die erste Meßelektrode **30** an eine Stromquelle **50** angeschlossen ist, die über einen Steueranschluß **52** einstellbar ist. Die Stromquelle **50** liefert einen Strom I an die erste Meßelektrode **30**.

[0101] Die zweite Meßelektrode **34** ist hingegen an einen Meßverstärker **56** angeschlossen, der einen Steuereingang **58** aufweist. Im Meßverstärker **56** wird das von der zweiten Meßelektrode **34** erfaßte Spannungssignal U verstärkt und/oder sonstwie weiterverarbeitet.

[0102] Der Perfusateinlaß **38** ist mit einer Förderpumpe **70** verbunden, die ihrerseits einen Steuereingang **72** aufweist. Die Förderpumpe **70** kann über ein entsprechendes Ventilsystem an eine Vielzahl von Vorratsbehältern angeschlossen sein, in denen sich verschiedenartige Meß- und Spülsbstanzien befinden.

[0103] Der Perfusatauslaß **40** ist demgegenüber an eine Saugpumpe **74** angeschlossen, die einen Steuereingang **76** aufweist.

[0104] Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist ferner mit Elementen versehen, die es gestatten, die zu messenden Oozyten **16** mit einer cDNA und/oder einer mRNA zu impfen. Die hierzu erforderlichen Bauelemente sind vorzugsweise ebenfalls mit dem Aktuator **18** gekoppelt, um auch diese zu jeder einzelnen Oozyte **16** in jedem vorgewählten Well **12** fahren zu können.

[0105] Mit Hilfe der vorstehend erläuterten Vorrichtung können folgende Messungen durchgeführt werden:

Zunächst werden in die beispielsweise 96 Wells **12** der Well-Platte **10** Oozyten **16** eingebracht. Die Oozyten **16** werden dann sequentiell oder zu Gruppen gleichzeitig mit cDNA oder mRNA versehen, indem diese Substanzen in die Oozyten **16** injiziert werden. Die Oozyten werden dann inkubiert, z.B. über zwei oder mehr Tage hinweg.

[0106] Für die sich nun anschließende Messung wird der Aktuator **18** zunächst entlang des Koordinatensystems **14**, d.h. in x- und y-Richtung oberhalb der Well-Platte **10** verfahren, bis er ein vorgewähltes Well **12** erreicht hat, was durch Lesen des entsprechenden Bar-Codes **13** erkannt wird.

[0107] In dieser Position wird der Meßkopf **20** durch Verfahren der z-Achse abgesenkt, bis sich die Spitzen **44**, **48** oberhalb der Oozyte **16** befinden.

[0108] Die Anordnung arbeitet nun zunächst im "current clamp"-Betrieb, in dem der Strom im nA- bis μ A-Bereich konstant gehalten wird. Dies geschieht durch Einstellen der Stromquelle **50** über den Steuereingang **52**. Die Stromquelle **50** ist hier als Idealstromquelle angenommen, so daß der einmal eingestellte Strom I selbsttätig konstant gehalten wird.

[0109] Infolge des zu diesem Zeitpunkt relativ niedrigen Widerstandes stellt sich an der Meßelektrode **34** eine relativ geringe Meßspannung U ein, die im Verstärker **56** erfaßt wird.

[0110] Der Meßkopf **20** wird nun weiter in z-Richtung abgesenkt, bis die Spitzen **44**, **48** in die Oozyte **16** eindringen. Dabei entstehen zwei um den Abstand d beabstandete Löcher in der Oozyte **16**.

[0111] Aufgrund des sich schlagartig vergrößerten Widerstandes tritt nun ein erheblicher Spannungssprung in der Meßspannung U auf.

[0112] Die Anordnung schaltet nun vom "current clamp"-Betrieb in den "voltage clamp"-Betrieb um. In dieser Betriebsweise wird die Spannung U im Meßverstärker **56** dadurch konstant gehalten, daß der Strom I über die steuerbare Stromquelle **50** jeweils entsprechend nachgeregelt wird.

[0113] In diesem Augenblick ist die Förderpumpe **70** an ein Vorratsgefäß für eine Testsubstanz angeschlossen, oder die Testsubstanz steht unter Schwerkraft von selbst am Perfusateinlaß **38** an. Die Förderpumpe **70** wird nun über den Steuereingang **72** eingeschaltet (und/oder ein entsprechendes Ventil in der Zuleitung zum Perfusateinlaß **38** geöffnet), so daß eine Testsubstanz einströmen kann, wie in **Fig. 4** mit Pfeilen angedeutet. Die Testsubstanz fließt durch den Perfusateinlaß **38** und unten aus der Mündung **39** hinaus. Die Mündung **39** ist dabei so gerichtet, daß die Testsubstanz waagrecht in **Fig. 4** nach links abströmt. Gleichzeitig wird die Saugpumpe **74** eingeschaltet, so daß überschüssige Testsubstanz über die Öffnung **41** und den Perfusatauslaß **40** abgesaugt werden kann. Auch die Öffnung **41** ist waagrecht gerichtet, jedoch zur Öffnung **39** entgegengesetzt. Dies bewirkt, daß ein Kurzschluß zwischen den Öffnungen **39** und **41** weitgehend vermieden wird.

[0114] Insgesamt wird auf diese Weise erreicht, daß die Testsubstanz die Oozyte **16** mit einem vorwählbaren Niveau überdeckt, das durch den vertikalen Abstand der Öffnungen **39** und **41** zueinander bestimmt ist.

[0115] Durch das Aufbringen der Testsubstanz verändert sich die Oozyte **16**, indem Ionenkanäle geöffnet werden.

[0116] Aufgrund dessen treten Stromänderungen im nA- bis μ A-Bereich auf, die über den Meßverstärker **56** gemessen und anschließend aufgezeichnet werden.

[0117] In **Fig. 6** erkennt man ein zugehöriges Meßprotokoll **80**. Das Meßprotokoll **80** ist in Zeilen **82** und Spalten **84** unterteilt, die der Verteilung der Wells **12** in der Well-Platte **10** entsprechen. Im dargestellten Beispiel umfaßt das Meßprotokoll **80** bei einer 96 Well-Platte Zeilen **82** mit zwölf Positionen **1** bis **12** sowie Spalten **84** mit acht Positionen A bis H.

[0118] In **Fig. 6** ist ein erstes Feld mit den Koordinaten C2 mit **86**, ein zweites Feld mit den Koordinaten A3 mit **88** und ein drittes Feld mit den Koordinaten E1 mit **90** bezeichnet.

[0119] Im ersten Feld **86** erkennt man einen Stromverlauf vor und während der Applikationszugabe, der bei einer erfolgreichen Messung der Oozyte **16** entspricht, die sich im Well **12** an der Koordinatenposition C2 befindet.

[0120] Das zweite Feld **88** hingegen kennzeichnet eine erfolglose Messung, die dort symbolisch mit einem Kreis angedeutet ist.

[0121] Das Meßprotokoll **80** zeigt den Zustand, bei dem gerade die Wells **12** bis hin zum Well an der Ko-

ordinatenposition D4 erfaßt worden sind. Alle darauffolgenden Wells **12** sind noch nicht vermessen, wie z.B. im dritten Feld **90** mit einem kreisförmigen Flecken angedeutet ist.

[0122] Der Benutzer der Vorrichtung kann daher durch Betrachten des Meßprotokolls **80** unmittelbar erkennen, in welchen Wells erfolgreiche Messungen durchgeführt werden konnten, in welchen Wells die Messungen erfolglos waren und welche Wells noch nicht untersucht worden sind.

[0123] Wenn für ein bestimmtes Well **12** die Messung abgeschlossen ist, wird der Meßkopf **20** in z-Richtung wieder angehoben, und es kann nun durch Umschalten des Eingangs der Förderpumpe **70** auf ein anderes Vorratsgefäß, in dem sich eine Spülflüssigkeit befindet, diese Spülflüssigkeit dem Well **12** zugeführt werden. Die Spülflüssigkeit wird nun im Durchlaufverfahren durch den Perfusateinlaß **38** zugeführt und etwas oberhalb mit dem Perfusatauslaß **40** wieder abgesaugt, bis schlußendlich die Oozyte **16** vollkommen gespült ist und alle Spuren der zuvor eingebrachten Meßsubstanz beseitigt sind.

[0124] Es kann sich dann eine weitere Messung anschließen, in der eine andere Meßsubstanz in der bereits beschriebenen Weise zugeführt wird. Die andere Meßsubstanz kann dabei die gleiche Meßsubstanz wie zuvor, jedoch in anderer Konzentration sein, es können jedoch auch völlig andere Meßsubstanzen zugeführt werden.

[0125] Es versteht sich ferner, daß die vorstehend erläuterten Meß- und Spülschritte auch alle in derselben Vertikalstellung z des Meßkopfes **20** vorgenommen werden können, je nachdem, wie dies die Umstände des Einzelfalls zweckmäßig erscheinen lassen.

[0126] Mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung können jedoch auch noch andere Funktionen außerhalb der eigentlichen Messungen durchgeführt werden: Die in den Wells **12** befindlichen Oozyten **16** werden nämlich über längere Zeiträume nicht vermessen und daher nicht mit Testflüssigkeiten versehen, so daß die Oozyten **16** während dieser längeren Pausen Gefahr laufen, auszutrocknen. Diese Gefahr besteht beispielsweise während der typischerweise zweitägigen Inkubationszeit nach dem anfänglichen Injizieren mit cDNR/mRNA. Weitere längere Pausen können zwischen aufeinanderfolgenden Messungen entstehen, wenn nur ein Meßkopf **20** eingesetzt wird und nacheinander die 96, 384 oder gar 1.536 Wells **12** genormter Well-Platten **10** vermessen werden.

[0127] Um während dieser längeren Pausen vor den eigentlichen Messungen oder zwischen zwei Messungen ein Austrocknen der Oozyten **16** zu verhindern, kann der Meßkopf **20** in der bereits erwähn-

ten Weise mittels des Aktuators **18** über die in Frage kommenden Wells **12** gefahren werden, damit dann über das Perfusionssystem **38/40** eine Flüssigkeit auf die Oozyten **16** gebracht werden kann, die deren Austrocknen sicher verhindert.

[0128] Bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung wird der Meßkopf **20** herstellerseitig gefertigt. Dies bedeutet, daß alle Einzelkomponenten herstellerseitig auf dem Meßkopf **20** montiert und unter mikroskopischer Kontrolle ausgerichtet werden. Der so gefertigte Meßkopf **20** wird dann dem Benutzer übergeben. Dieser kann den Meßkopf **20** mit wenigen Handgriffen am Aktuator **18** befestigen bzw. bei Bedarf austauschen. Der Meßkopf **20** kann sofort, nach Befüllen der Ableitelektroden **30, 34** mit entsprechend leitfähigen Lösungen, auf der z-Achse montiert werden. Nach Anschließen der elektrischen Verbindungen und des Perfusionssystems kann sofort mit dem Meßvorgang begonnen werden. Diese "plug-and-play"-Eigenschaft des Meßkopfes **20** stellt eine wesentliche Erleichterung für den Anwender dar. Im Gegensatz zu herkömmlichen Vorrichtungen braucht der Anwender nämlich die Elektroden nicht selbst herzustellen, diese auszurichten, einzelne Elektroden zu chlorieren und die Referenzelektroden anzupassen. Schließlich entfällt auch die Anbringung und Positionierung der Perfusatleitungen.

[0129] Es versteht sich, daß bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung der Meßkopf **20** mit beliebigen Kombinationen von Elektroden und Perfusatleitungen versehen werden kann. Besonders bevorzugt ist im vorliegenden Fall jedoch die Anordnung mit insgesamt sechs Elementen, wie sie in **Fig. 5** im einzelnen dargestellt sind.

[0130] Der Meßkopf **20** wird zwar bevorzugt in automatischen Aktuatoren oder Robotersystemen eingesetzt, kann aber auch in herkömmlichen manuellen Systemen, insbesondere sogenannten Mikromanipulatoren eingesetzt werden.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zum Durchführen elektrophysiologischer Messungen an Zellen (**16**), mit mindestens einer Elektrode (**30–36**), mit einer ersten Perfusatleitung, die als Perfusateinlaß (**38**) mit einer ersten Mündung (**39**) zum Zuführen von Perfusat zu den Zellen (**16**) ausgebildet ist, und mit einer zweiten Perfusatleitung, die als Perfusatauslaß (**40**) mit einer zweiten Mündung (**41**) zum Abführen von Perfusat von den Zellen (**16**) ausgebildet ist, wobei die zweite Mündung (**41**) oberhalb der ersten Mündung (**39**) angeordnet ist, **dadurch gekennzeichnet**, daß die mindestens eine Elektrode (**30–36**) zum Einstechen in die Zellen (**16**) ausgebildet und mit den Perfusatleitungen (**38, 40**) in einem gemeinsamen Träger (**22**) eines Meßkopfes (**20**) integriert ist, daß der Perfusa-

teinlaß (**38**) sich im wesentlichen parallel zu der mindestens einen Elektrode (**30–36**) erstreckt, und daß die erste Mündung (**39**) oberhalb eines unteren Endes der mindestens einen Elektrode (**30–36**) angeordnet ist.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektroden (**30–36**) in Aussparungen des Trägers eingesetzt sind.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektroden (**30–36**) im Träger vergossen sind.

4. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektroden (**30, 34**) aus gezogenen Glasröhrchen bestehen.

5. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektroden (**30, 34**) einen elektrischen Widerstand zwischen 5 M Ω und 100 M Ω aufweisen.

6. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektroden (**30, 34**) einen elektrischen Widerstand zwischen 500 k Ω und 5 M Ω aufweisen.

7. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektroden (**30–36**) als Drahtelektroden ausgebildet sind.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektroden (**30–36**) als Silberdrahtelektroden ausgebildet sind.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektroden (**30–36**) als mit einer Chloridschicht versehene Silberdrahtelektroden ausgebildet sind.

10. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Elektrode (**30–36**) einen geraden Abschnitt (**42, 46**) aufweist.

11. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Elektrode (**30–36**) an ihrem vorderen Ende mit einer Spitze (**44, 48**) versehen ist.

12. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß zwei Elektroden (**30–36**) im wesentlichen symmetrisch zu einer Längsachse (**24**) des Trägers (**22**) angeordnet sind.

13. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch ge-

kennzeichnet, daß die Elektroden (**30, 34**) an ihrem freien Ende einen Abstand (d) zwischen 50 µm und 800 µm, vorzugsweise zwischen 200 µm und 500 µm aufweisen.

14. Vorrichtung nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Elektrode (**30–36**) einen geraden Abschnitt (**42, 46**) aufweist und daß der gerade Abschnitt (**42, 46**) mit einer Längsachse (**24**) des Trägers (**22**) einen spitzen Winkel (α) einschließt.

15. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der spitze Winkel (α) zwischen 3° und 10°, vorzugsweise 5° beträgt.

16. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Elektroden (**30–36**) als Meßelektrode (**30, 34**) ausgebildet ist.

17. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Meßelektrode (**34**) an einen Meßverstärker (**56**) angeschlossen ist.

18. Vorrichtung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßverstärker (**56**) einstellbar (**58**) ist.

19. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Meßelektrode (**30**) an eine Stromquelle (**50**) angeschlossen ist.

20. Vorrichtung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Stromquelle (**50**) einstellbar (**52**) ist.

21. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Elektroden (**30–36**) als Referenzelektrode (**32, 36**) ausgebildet ist.

22. Vorrichtung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Referenzelektrode (**32**) an eine Masse (**54**) angeschlossen ist.

23. Vorrichtung nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, daß zwei Meßelektroden (**30, 34**) und zwei Referenzelektroden (**32, 36**) vorgesehen sind.

24. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 16 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei Meßelektroden (**30, 34**) in einer ersten gemeinsamen Ebene (**35**) angeordnet sind.

25. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 21 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei Referenzelektroden (**32, 36**) in ei-

ner zweiten gemeinsamen Ebene (**37**) angeordnet sind.

26. Vorrichtung nach Anspruch 24 und 25, dadurch gekennzeichnet, daß die erste und die zweite Ebene (**35, 37**) parallel zueinander verlaufen.

27. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß der Perfusateinlaß (**38**) im wesentlichen auf der Symmetrieachse zwischen den Meßelektroden (**30, 34**) angeordnet ist.

28. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß der Perfusateinlaß (**38**) an eine Förderpumpe (**70**) angeschlossen ist.

29. Vorrichtung nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Förderpumpe (**70**) einstellbar (**72**) ist.

30. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1–29, dadurch gekennzeichnet, daß der Perfusateinlaß (**38**) über ein steuerbares Ventilsystem an eine Mehrzahl von Vorratsbehältern anschließbar ist.

31. Vorrichtung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorratsbehälter oberhalb des Perfusateinlasses (**38**) angeordnet sind.

32. Vorrichtung nach Anspruch 30 oder 31, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Vorratsbehälter eine Testflüssigkeit enthält.

33. Vorrichtung nach Anspruch 30 oder 31, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Vorratsbehälter eine Spülflüssigkeit enthält.

34. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß die Mündungen (**39, 41**) der Perfusatleitungen entgegengesetzt gerichtet sind.

35. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 34, dadurch gekennzeichnet, daß der Perfusatauslaß (**40**) an eine Saugpumpe (**74**) angeschlossen ist.

36. Vorrichtung nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß die Saugpumpe (**74**) einstellbar (**76**) ist.

37. Vorrichtung nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß in Blickrichtung auf die erste Ebene (**35**) der Perfusateinlaß (**38**) vor der ersten Ebene (**35**) und der Perfusatauslaß (**40**) hinter der zweiten Ebene (**37**) angeordnet ist.

38. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 37, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Meßkopf (**20**) an einem Aktuator (**18**) angeordnet ist, und daß der Aktuator (**18**) entlang eines Koordinatensystems (**14**) oberhalb einer Aufnahme für die Zellen (**16**) verfahrbar ist.

39. Vorrichtung nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß der Aktuator (**18**) eine Mehrzahl von Meßköpfen (**20**, **20a**, **20b**) trägt.

40. Vorrichtung nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßköpfe (**20**) relativ zum Aktuator (**18**) mindestens entlang der auf die Zelle (**16**) gerichteten Achse (z) individuell verfahrbar sind.

41. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 38 bis 40, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßkopf (**20**) steckbar oder schraubbar am Aktuator (**18**) befestigt ist.

42. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 41, dadurch gekennzeichnet, daß Mittel zum Injizieren von cDNA und/oder mRNA in die Zelle (**16**) vorgesehen sind.

43. Vorrichtung nach Anspruch 42, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel am Aktuator (**18**) angeordnet sind.

44. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 38 bis 43, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufnahme für die Zellen (**16**) als standardisierte Multi-Well-Platte (**10**) ausgebildet ist.

45. Vorrichtung nach Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen Aufnahmen (**12**) in der Platte (**10**) mit einer lesbaren Codierung (**13**) versehen sind und daß der Aktuator (**18**) Mittel zum Lesen der Codierung umfaßt.

46. Vorrichtung nach Anspruch 45, dadurch gekennzeichnet, daß die Codierung eine Bar-Codierung ist und die Mittel ein Bar-Code-Lesekopf (**19**) sind.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

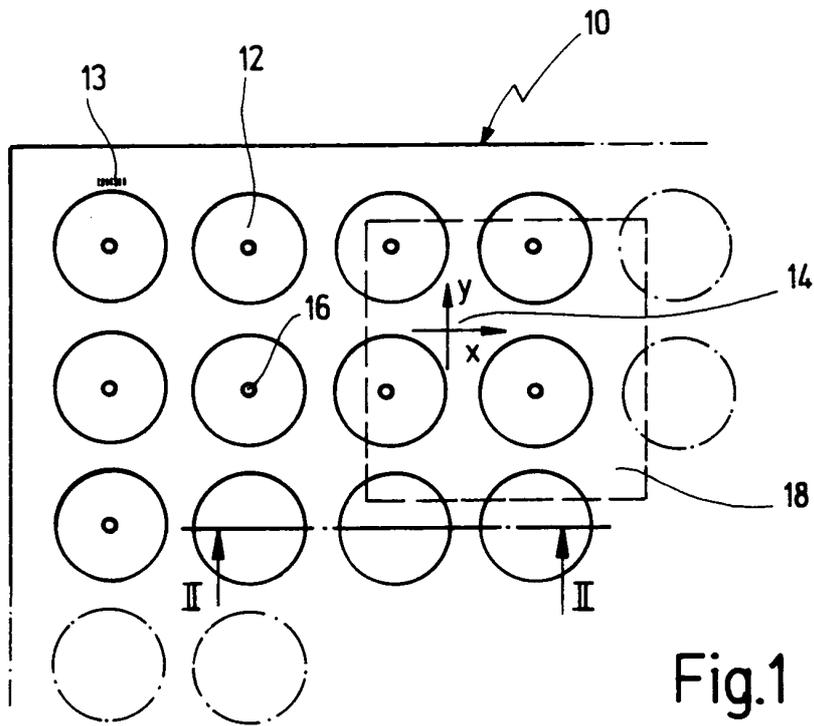


Fig.1

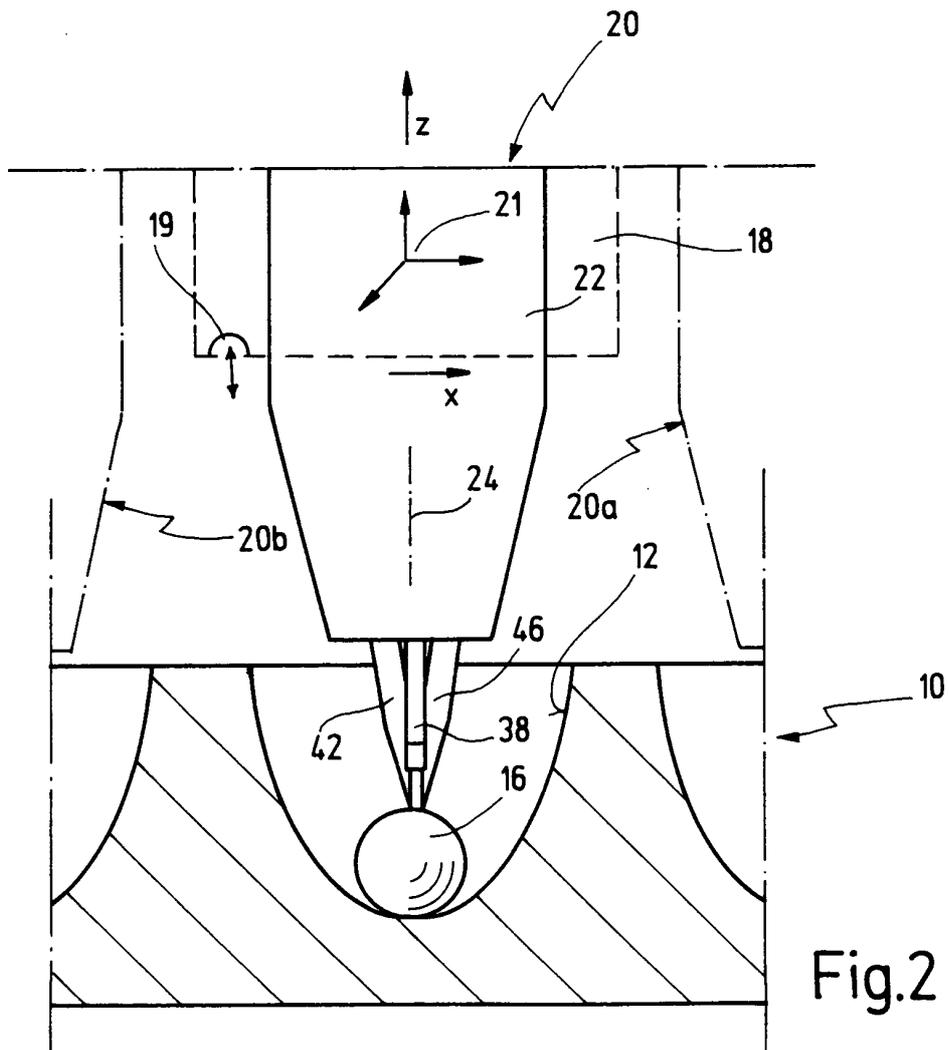
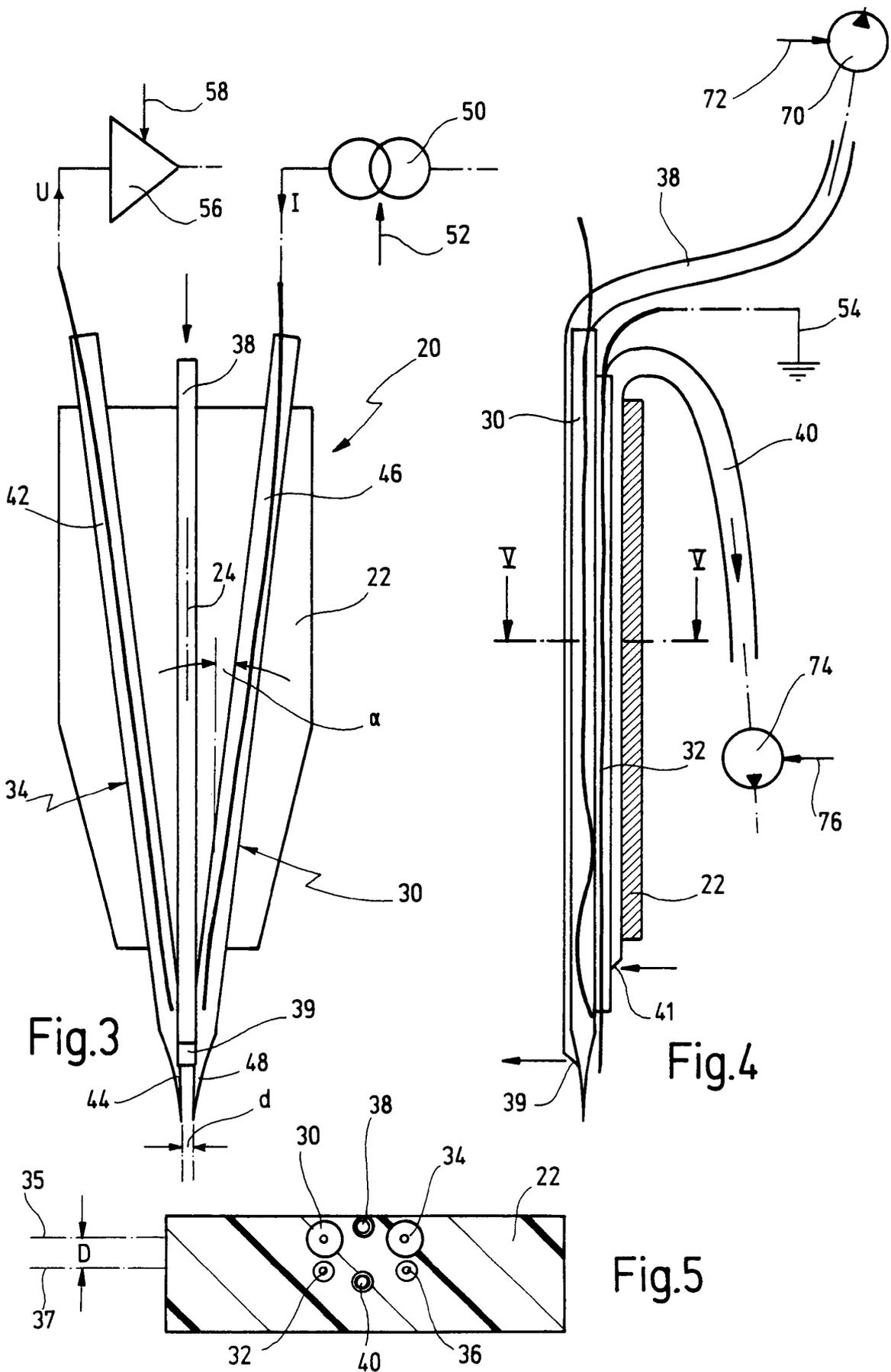


Fig.2



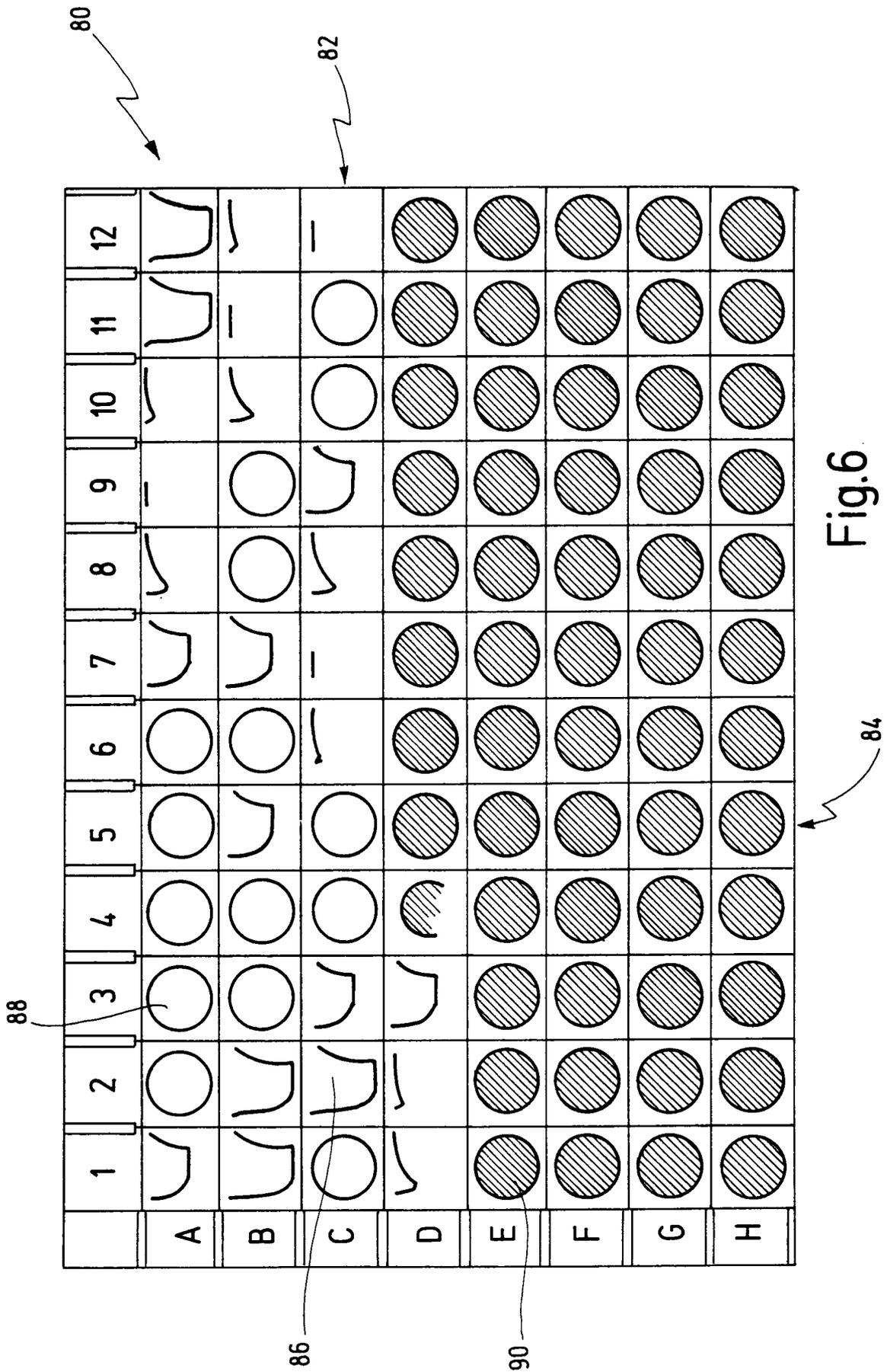


Fig.6