

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: A 50341/2018
(22) Anmeldetag: 23.04.2018
(43) Veröffentlicht am: 15.11.2019

(51) Int. Cl.: **G01N 35/00** (2006.01)
G01N 35/02 (2006.01)
G01N 35/10 (2006.01)
G01N 21/01 (2006.01)
G01N 21/13 (2006.01)
G01N 35/04 (2006.01)

(56) Entgegenhaltungen:
JP 2013068442 A
US 2006120566 A1
GB 2317232 A

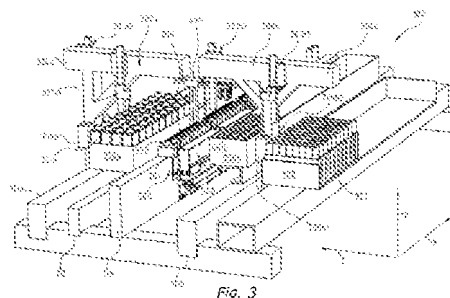
(71) Patentanmelder:
MEON MEDICAL SOLUTIONS GMBH & CO KG
8010 GRAZ (AT)

(72) Erfinder:
Huemer Herfried
8330 Feldbach (AT)
Bartel Arnold
8051 Graz (AT)
Kraus-Füreder Patrick
8042 Graz (AT)
Scholz-Mareich Robert
8054 Graz (AT)
Sprengers Wolfgang
8081 Vasoldsberg (AT)

(74) Vertreter:
BABELUK Michael Dipl.-Ing. Mag.
1080 WIEN (AT)

(54) **AUTOMATISCHER ANALYSATOR UND OPTISCHES MESSVERFAHREN ZUR GEWINNUNG VON MESSSIGNALEN VON FLÜSSIGEN MEDIEN**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Durchführung von chemischen, biochemischen und/oder immunchemischen Analysen von flüssigen Proben, die in einem Probenlager (920) eines automatischen Analysators (100) vorliegen, unter Zuhilfenahme von flüssigen Reagenzien, die in zumindest einem Reagenzienlager (950a, 950b) des Analysators (100) vorliegen, mit Küvetten (201) zur Aufnahme der flüssigen Proben und Reagenzien, wobei eine Vielzahl von Küvetten als zumindest ein stationäres, lineares Küvettenarray (200) im Analysator angeordnet ist. Der Analysator weist eine optische Messeinheit (500), mit einer stationären Lichtbereitstellungseinheit (540) auf, die zumindest eine Lichtverteileinrichtung (542) aufweist, die das Licht mehrerer im UV/VIS/NIRWellenlängenbereich spektral unterschiedlich emittierender LED-Lichtquellen (541) in die Eintrittsfenster (202) der einzelnen Küvetten (201) des Küvettenarrays (200) einspeist, wobei die optische Messeinheit (500) weiters mit einer stationären, den Austrittsfenstern (203) der Küvetten (201) zugeordneten Detektionseinheit (550) ausgestattet, die mehrere Fotodioden (551) aufweist.



Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Durchführung von chemischen, biochemischen und/oder immunchemischen Analysen von flüssigen Proben, die in einem Probenlager (920) eines automatischen Analysators (100) vorliegen, unter Zuhilfenahme von flüssigen Reagenzien, die in zumindest einem Reagenzienlager (950a, 950b) des Analysators (100) vorliegen, mit Küvetten (201) zur Aufnahme der flüssigen Proben und Reagenzien, wobei eine Vielzahl von Küvetten als zumindest ein stationäres, lineares Küvettenarray (200) im Analysator angeordnet ist. Der Analysator weist eine optische Messeinheit (500), mit einer stationären Lichtbereitstellungseinheit (540) auf, die zumindest eine Lichtverteilereinrichtung (542) aufweist, die das Licht mehrerer im UV/VIS/NIR-Wellenlängenbereich spektral unterschiedlich emittierender LED-Lichtquellen (541) in die Eintrittsfenster (202) der einzelnen Küvetten (201) des Küvettenarrays (200) einspeist, wobei die optische Messeinheit (500) weiters mit einer stationären, den Austrittsfenstern (203) der Küvetten (201) zugeordneten Detektionseinheit (550) ausgestattet, die mehrere Fotodioden (551) aufweist.

Fig. 3

Die Erfindung betrifft einen automatischen Analysator zur Durchführung von chemischen, biochemischen und/oder immunchemischen Analysen von flüssigen Proben, die in einem Probenlager des Analysators vorliegen, unter Zuhilfenahme von flüssigen Reagenzien, die in zumindest einem Reagenzienlager des Analysators vorliegen, ein Verfahren zur automatischen chemischen, biochemischen und/oder immunchemischen Analyse von flüssigen Proben, sowie ein optisches Messverfahren zur Gewinnung von Messsignalen von flüssigen Medien.

Automatisierte Analysatoren bzw. Analysengeräte werden routinemäßig, beispielsweise in der klinischen Diagnostik, der Analytik und der Mikrobiologie, verwendet, wobei die Notwendigkeit besteht, verschiedene Eigenschaften und Inhaltsstoffe von flüssigen Proben vor allem mit optischen Verfahren schnell, exakt und reproduzierbar zu bestimmen.

Bei den bekannten Analysegeräten kommen unterschiedliche Messprinzipien zur Anwendung. Zum einen werden Geräte mit einer stationären Detektionseinheit, beispielsweise einem stationären Photometer, sowie einem scheibenförmigen, drehbaren Halter mit Küvetten zur Aufnahme der zu vermessenden Reaktionsgemische aus Proben und Reagenzien verwendet. Die Küvetten werden sukzessive an der Detektionseinheit vorbeigeführt und durchgemessen. Demzufolge muss das Küvettenkarussell jedes Mal anhalten, wenn eine neue Probe oder ein Reagenz in eine Küvette eingebracht wird oder die Küvette gewaschen und für einen neuen Test bereitgestellt werden soll. Mit den konzeptionell starr vorgegebenen Zykluszeiten geht eine deutliche Effizienzeinbuße einher. Nähere Ausführungen dazu sind der Diskussion zum Stand der Technik (siehe Punkt A) zu entnehmen.

In optischen Messeinheit zur Gewinnung von Messsignalen von flüssigen Medien kommen unterschiedliche Messarten zum Einsatz:

Fotometrie

Bei der fotometrischen Messung zugrundeliegenden physikalischen Effekt handelt es sich um die Absorption von Licht bestimmter Wellenlängen durch bestimmte, in einer Flüssigkeit vorhandene Substanzen. Die daraus folgende

Verringerung der Intensität des durch die Küvette durchgehenden Lichts wird messtechnisch erfasst und erlaubt eine quantitative Ermittlung der Konzentration der Substanz unter Einbeziehung der folgenden Gleichungen:

$$T = I / I_0 \quad (\text{Eq 1})$$

$$E = -\log T = \log (I_0 / I) \quad (\text{Eq 2})$$

$$E = \epsilon \cdot c \cdot d \quad (\text{Eq 3) Lambert-Beer'sches Gesetz}$$

wobei

- T** ... Transmission
- E** ... Extinktion
- I₀** ... Intensität in Abwesenheit der Licht absorbierenden Substanz
- I** ... Intensität in Anwesenheit der Licht absorbierenden Substanz
- c** [mol / l] ... Stoffmengenkonzentration
- d** [cm] ... Dicke der absorbierenden Flüssigkeitsschicht
- ε** [l mol⁻¹ cm⁻¹] ... molarer Extinktionskoeffizient (stoffabhängige Größe)

Die Stoffmengenkonzentration **c** lässt sich also direkt aus dem Ergebnis einer Extinktions- bzw. Transmissionsmessung berechnen. Diese Art der Messung kommt bei chemischen und enzymatischen Reaktionen zur Bestimmung der Stoffmengenkonzentration bestimmter in der Probe (Blutplasma, Harn, etc.) vorhandener Analyte zum Einsatz. Dabei entstehen oder verschwinden Licht absorbierende Substanzen (Farbstoffe), aus deren Extinktion oder Änderungen der Extinktion dann auf die Stoffmengenkonzentration der zu bestimmenden Analyte geschlossen wird.

Turbidimetrie und Nephelometrie

Diese Art der Messung kommt bei homogenen Immunoassays zum Einsatz, wobei bestimmte Analyte, wie beispielsweise Enzyme, Peptide oder Proteine, mit Antikörpern, in Reaktion gebracht werden. Dabei entstehen größere Strukturen, die eine erhöhte Lichtstreuung bzw. eine Trübung der Probe verursachen.

Während sich bei der Transmissionsmessung mit zunehmender Analytkonzentration die Intensität des durchgehenden Lichtstrahls in Folge der zunehmenden Trübung abschwächt, erhöht sich in einem Detektionswinkel von 90° die Intensität des gestreuten Lichtstrahls mit zunehmender Trübung.

Die Trübungsmessung in Form der Transmissionsmessung wird als Turbidimetrie bezeichnet. Die betreffende Messvorrichtung als Turbidimeter. Die in einem Winkel von beispielsweise 90° zum durchgehenden Lichtstrahl erfolgende Streulichtmessung wird als Nephelometrie bezeichnet, die betreffende Messvorrichtung als Nephelometer.

Zum besseren Verständnis der Erfindung werden einige wesentliche in der gegenständlichen Anmeldung verwendete technische Begriffe näher definiert:

Analysator:

Gerät zur Durchführung von chemischen, biochemischen und/oder immunchemischen Analysen flüssiger Proben, die in einem, im Gerät vorhandenen Probenlager vorliegen, unter Zuhilfenahme flüssiger Reagenzien, die in zumindest einem, im Gerät vorhandenen Reagenzienlager vorliegen.

x-, y- und z-Achse:

x-Achse bedeutet die horizontal verlaufende Längsachse, y-Richtung die horizontal verlaufende Breiten- oder Tiefenachse, und z- die vertikal verlaufende Höhenachse des Analysators (siehe z.B. Fig. 3).

Küvette:

Eine Küvette im Sinne der vorliegenden Erfindung bezeichnet ein allseitig verschlossenes, nach oben hin offenes und thermostatisierbares Gefäß zur Aufnahme von Proben- und Reagenzienflüssigkeiten und der sich daraus ergebenden Reaktionsgemische und dient zur Vermessung der Reaktionsgemische mittels photometrischer und/oder lumineszenzoptischer Verfahren. Eine Küvette im Sinne der vorliegenden Erfindung weist zumindest ein für das angewandte optische Messverfahren durchlässiges, in einer Seitenwand der Küvette angeordnetes Fenster auf oder ist zur Gänze optisch transparent ausgeführt.

stationäres Küvettenarray:

Bezeichnet eine Vielzahl aneinander gereihter Küvetten, welche ortsfest im Analysator angeordnet sind und während des gewöhnlichen Messbetriebs entlang keiner der x-, y- und z-Achsen bewegt werden.

lineares Küvettenarray:

Bezeichnet eine einzige, entlang einer geraden Line angeordnete Reihe einer Vielzahl an Küvetten.

Reagenziengefäß:

Gefäß bzw. Behälter zur Aufnahme von Reagenzien, die für die Durchführung der Analyse benötigt werden.

Probengefäß:

Gefäß bzw. Behälter, welches bzw. welcher im Analysator die Analysenprobe (die zu analysierende Probe) enthält, aus welchem für die Analyse einzelner Analyte oder Parameter mehrfach kleinere Probenmengen (Aliquote) entnommen werden können. Die Analyse erfolgt hierbei nicht im Gefäß der Analysenprobe, sondern nach Zugabe der Reagenzien in der Küvette, welche in diesem Sinne als Reaktionsgefäß dient.

Analysenprobe:

Als Analysenprobe (meist nur Probe oder Stoffprobe genannt) wird das in den Analysator eingebrachte, zu untersuchenden Material bezeichnet. Dieses Material ist ein flüssiges Stoffgemisch und kann beispielsweise eine Körperflüssigkeit wie z.B. Blutserum, Blutplasma, Urin und Liquor sein. Weitere Stoffgemische sind z.B. Trinkwasser, Abwässer, Wein, Bier und Fruchtsäfte sowie Flüssigkeiten aus chemischen und biochemischen Herstellungsprozessen.

Analyt:

Als Analyt bzw. Analyte (auch als Parameter) bezeichnet werden diejenigen in einer Analysenprobe enthaltenen Stoffe, über die mit einem Analysator über eine chemische Analyse unter Zuhilfenahme flüssiger Reagenzien eine Aussage getroffen

werden soll, d.h. welche unter Angabe der Konzentration quantitativ bestimmt werden.

Analyse:

Als Analyse bzw. Test (bei immunchemischen Analysen auch als Immunoassay) bezeichnet werden die mit einem Analysator automatisch durchgeführten quantitativen Bestimmungen eines in der Analysenprobe enthaltenen Analyten unter Zuhilfenahme flüssiger Reagenzien.

Pipettiereinheit:

Bezeichnet das Gesamtsystem einer automatischen Pipettiervorrichtung zum Flüssigkeitstransfer zwischen verschiedenen Gefäßen, welches einen oder mehrere bewegliche Pipettoren samt aller für deren Funktion notwendigen mobilen und stationären Komponenten, inklusive zuführender Fluidik (Schlauchverbindungen, Pumpen, Ventile, Behälter, etc.), Sensorik, Steuerung und Stromversorgung umfasst.

Pipettor:

Beschreibt eine in Bezug auf die Aufnahmegefäße (Küvetten, Probengefäße, Reagenziengefäße) horizontal in mindestens einer Richtung linear bewegliche oder schwenkbare Komponente der Pipettiereinheit. Der Pipettor beinhaltet eine Aufhängungskomponente mit mindestens einer Pipettiernadel, welche allein oder gemeinsam mit dem Pipettor beweglich und in ein Aufnahmegefäß absenkbar ist.

Pipettiernadel:

Bezeichnet eine, am Pipettor angebrachte Kanüle bzw. Hohlnadel samt deren Halterung zum Aufsaugen von Proben aus den Probengefäßen und/oder zum Aufsaugen von Reagenzien aus den Reagenziengefäßen und zur dosierten Abgabe der aufgesaugten Flüssigkeiten in die Küvetten.

Stationäre Automatenkomponente:

Automatenkomponente, welche ortsfest im Analysator angeordnet ist und während des gewöhnlichen Messbetriebs nicht entlang des linearen Küvettenarrays bewegt (verfahren) wird.

Verfahrbare Automatenkomponente:

Bezeichnet eine Automatenkomponente, welche nicht ortsfest im Analysator angeordnet ist und während des gewöhnlichen Messbetriebs zumindest entlang des linearen Küvettenarrays mittels gesteuertem Antrieb bewegt und positioniert werden kann.

optische Elemente zur Kollimation:

Dabei handelt es sich um optische Elemente zur Erzeugung eines möglichst parallelen Strahlenverlaufs. Grundsätzlich wird dabei das Licht einer mehr oder weniger punktförmigen Quelle in ein paralleles Strahlenbündel verwandelt. Optische Elemente die das von einer LED ausgehende Licht im Wesentlichen parallel ausrichten, sind beispielsweise Sammellinsen, TIR-Linsen, Parabolspiegel, und Blendenanordnungen.

optische Elemente zur Filterung:

Dabei handelt es sich um optische Bauelemente, insbesondere um Interferenzfilter, um das transmittierte Licht frequenzabhängig, d.h. farbabhängig für sichtbares Licht, zu filtern. Zumeist sind diese Bauelemente als dielektrische Schichten auf einem dünnen Träger aufgebaut. Nachdem der wellenlängenabhängige Transmissionsgrad vom Einfallswinkel des Lichts abhängt, ist es vorteilhaft wenn die auf das Filterelement einfallenden Lichtstrahlen möglichst parallel verlaufen und parallel zur optischen Achse ausgerichtet sind.

Verwendung finden Bandsperrfilter, Langpassfilter, Kurzpassfilter, Bandpassfilter und dichroitische Interferenzfilter. Besonders bevorzugt sind Bandpassfilter, da sie einen hohen Transmissionsgrad für ein bestimmtes Wellenlängenband aufweisen, während kürzere oder längere Wellenlängen absorbiert werden.

A) Analysensysteme mit auf Drehtellern kreisförmig angeordneten, verfahrbaren Reaktionsgefäßen/Küvetten (Karussellanordnung)

Aus der US 8,911,685 B2 (HITACHI) ist ein typischer automatischer Analysator zur Durchführung chemischer und biochemischer Analysen flüssiger Proben mittels photometrischer Messverfahren bekannt. Wesentliches Merkmal dieser Analysatoren sind die am peripheren Umfang eines Drehtellers angeordneten Reaktionsgefäße, die zugleich als Küvetten fungieren, sowie stationär entlang des Drehtellerumfangs angeordnete Gerätekomponenten, wie z.B. Pipettoren (Probendispenser, Reagenziendispenser), Mischvorrichtung, optische Messvorrichtung und Küvettenwascheinheit. Die Thermostatisierung der Küvetten kann beispielsweise in Form eines temperaturgeregelten Wasserbads im Drehteller integriert sein. Die Probenbehälter sind auf einem Proben-Drehteller angeordnet, die Reagenzien auf einem Reagenzien-Drehteller lokalisiert.

Aus der DE 11 2009 002 702 B4 (HITACHI) ist ein weiterer automatischer Analysator bekannt, dessen Probenbehälter und Reagenzienbehälter in einer Karussellanordnung vorliegen. Der Analysator umfasst eine Probenscheibe, auf der eine Anzahl von Probenbehältern für die Aufnahme einer Probe angebracht werden kann; eine erste Reagenzienscheibe und eine zweite Reagenzienscheibe, auf der jeweils eine Anzahl von Reagenzienbehältern für die Aufnahme eines ersten Reagenz bzw. eines zweiten Reagenz angeordnet werden kann; und eine Reaktionsscheibe, auf der entlang der Umfangsrichtung eine Anzahl von Küvetten bzw. Reaktionsbehältern angeordnet ist.

Zwischen der Reaktionsscheibe und der Probenscheibe ist eine Probenabgabevorrichtung vorgesehen, die eine am Probenbehälter aufgesaugte Probe in den Reaktionsbehälter abgibt. Weiterhin ist zwischen der Reaktionsscheibe und der ersten Reagenzienscheibe eine erste Reagenzienabgabevorrichtung vorgesehen, die ein vom Reagenzienbehälter an der ersten Reagenzienscheibe aufgesaugtes Reagenz in den Reaktionsbehälter abgibt. Gleichmaßen ist zwischen der Reaktionsscheibe und der zweiten Reagenzienscheibe eine zweite Reagenzienabgabevorrichtung vorgesehen, die ein vom Reagenzienbehälter an der zweiten Reagenzienscheibe aufgesaugtes Reagenz in den Reaktionsbehälter abgibt. Die Probenabgabevorrichtung und die beiden Reagenzienabgabevorrichtungen sind

ortsfest an definierten Punkten entlang des Umfangs der Reaktionsscheibe angeordnet.

Am äußeren Umfang der Reaktionsscheibe sind zwei ortsfeste Rührer, die nach der Abgabe des ersten Reagenz und des zweiten Reagenz die Flüssigkeit in den Reaktionsbehältern umrühren, eine Lichtquelle, die Licht durch die Reaktionsbehälter schickt, und ein Behälter-Reinigungsmechanismus zum Reinigen der Reaktionsbehälter, in dieser Reihenfolge in der Rotationsrichtung der Reaktionsscheibe vorgesehen.

In einer Position gegenüber der Lichtquelle ist ein ortsfestes, spektroskopisches System derart angeordnet, dass sich die Reaktionsscheibe dazwischen befindet. In der Nähe des spektroskopischen Systems ist eine Signalverarbeitungsschaltung vorgesehen, die die Signale von dem spektroskopischen System verarbeitet. Die Signalverarbeitungsschaltung ist mit einem Computer verbunden.

Derartige Analysatoren sind nachteilig, da alle Prozesse durch starre Taktzyklen des Karussells vorgegeben sind und in vorbestimmten Zeitfenstern ablaufen müssen. Aktionen wie Dispensieren, Mischen, Messen und Waschen können nur dann erfolgen, wenn die jeweiligen Küvetten sich an den Positionen der jeweiligen Gerätekomponenten befinden.

So kann eine Probe (nicht jederzeit, sondern) nur dann in eine leere Küvette dispensiert werden, wenn die leere Küvette an der Position des Probenpipettors vorbeifährt und das Küvetten-Karussell an dieser Position stoppt. Ein Reagenz kann nur dann in eine die Probe enthaltende Küvette dispensiert werden, wenn die betreffende Küvette an der Position des Reagenzienpipettors vorbeifährt und das Küvetten-Karussell an dieser Position stoppt. Analoges gilt für das Rühren von Reaktionsgemischen aus der Probe und den Reagenzien in den Küvetten mit mechanischen Rühren und für die optische Messung an der Position der optischen Messeinrichtung.

So kann beispielweise eine bestimmte Küvette auch nicht jederzeit oder nicht wiederholt in kleinen Zeitintervallen optisch gemessen werden, da erst abgewartet werden muss, bis sich die betreffende Küvette an der Position der optischen Messeinheit befindet bzw. an dieser "on the fly" während der Messung vorbei geführt wird.

Bei abgeschlossenen Reaktionen kann nicht unmittelbar gemessen werden und im Fall kinetischer Messungen sind die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Messungen relativ groß (zumindest eine Tellerumdrehung). Bei abgeschlossenen Messungen kann eine Küvette nachteiliger Weise nicht sofort gewaschen und für einen neuen Test bereitgestellt werden. Eine Küvette kann erst dann gewaschen und für einen neuen Test bereit gestellt werden, wenn sich die betreffende Küvette an der Position der Küvettenwaschstation befindet und zu einem fixen Zeitpunkt bzw. einer fixen Zeitdauer ab Testbeginn zu dem/der, entsprechend der konzeptionell starr vorgegebenen Zykluszeiten, an der betreffenden Position ein Waschstop erfolgt (vorgesehen ist). Dadurch sind alle Küvetten gleich lang "blockiert", unabhängig davon, ob die Messdauer an den jeweiligen Tests kurz oder lang ist.

Die rotatorisch organisierte Karussell-Anordnung mit bewegten Proben, Reagenzien und Küvetten, insbesondere aber das Karussell-Konzept mit verfahrbaren Küvetten und stationären Automatenkomponenten, resultiert in verhältnismäßig hohen Durchlaufzeiten für die einzelnen Tests und begrenzt die Anzahl der Tests die pro Stunde auf einem Gerät mit einer bestimmten Anzahl an Küvetten durchgeführt werden können.

B) Analysensysteme mit kreisförmig angeordneten, stationären Reaktionsgefäßen/Küvetten

Aus der US 5,178,833 A (BIOSEMA) ist ein automatischer Analysator mit kreisförmig angeordneten, relativ zum Gerät stationär ausgebildeten Messküvetten und Reagenziengefäßen bekannt, wobei die Messküvetten in einem äußeren Ring und die Reagenziengefäße in zwei inneren Ringen angeordnet sind. Im Zentrum der ringförmig angeordneten Reagenziengefäße ist die Drehachse eines stationären Pipettors positioniert, der von einem ringförmigen Waschgefäß für die absenkbare Pipettiernadel des Pipettors umgeben ist. Die Probengefäße des Analysators befinden sich auf einem separaten Drehteller an der Peripherie des stationären Küvettenrings. Eine optische Messeinheit erreicht die Messküvetten mittels einer Drehbewegung um die zentrale Achse des Analysators. Der optische Pfad führt durch die Flüssigkeitsoberfläche entlang der Längsachse der einzelnen Messküvetten. Die Pipettiernadel erreicht die Probengefäße, die Messküvetten, die Reagenziengefäße und das Waschgefäß mittels Drehbewegungen zweier

horizontaler Arme des Pipettors um eine erste, zentrale Achse und eine weitere Achse.

Nachteilig ist, dass die geoffenbarte Konfiguration nur eine unabhängig bewegbare Pipettiernadel für Proben- und Reagenzien zulässt, dass das Reagenzienlager auf die Fläche der inneren stationären Ringe begrenzt ist und dass der optische Pfad durch die Oberfläche Reaktionsflüssigkeit verläuft. Nachteilig ist insbesondere, dass die Messküvetten nicht gewaschen werden können, sondern nach Gebrauch sektorweise mit dem äußeren Ring ausgetauscht werden müssen.

C) Analysensysteme mit linear angeordneten, verfahrbaren Reaktionsgefäßen/Küvetten

Aus der GB 1 321 754 A ist ein automatischer Analysator mit an linear verfahrbaren, umlaufenden Endlosbändern fixierten Reaktionsgefäßen/Küvetten bekannt.

Aus der US 2014/0287523 A1 (ABBOTT) ist ebenfalls ein Analysator mit auf Bändern linear angeordneten Reaktionsgefäße bzw. -küvetten bekannt. Die linearen Endlosbänder sind auf zwei Umlenkrollen aufgespannt, wobei in Längsrichtung beispielsweise in einer "pretreatment lane" und in einer "primary process lane" entsprechende Reaktionsgefäße befestigt sind. Durch Drehung der Rollen können die Reaktionsgefäße bzw. Küvetten in Laufrichtung des Bandes hin und her bewegt werden und auch die Rollen auf der Unterseite umfahren. Die Anordnung läuft auf eine "lineare Variante" der klassischen Karussellanordnung hinaus, bei welcher sich die Reaktionsgefäße bzw. Küvetten auf einer Kreisbahn bewegen. Beiden Varianten gemeinsam ist jedoch, dass die Reaktionsgefäße bzw. Küvetten nach wie vor relativ zum Gerät bewegt und zu den Bearbeitungsstationen (Automatenkomponenten) hin gefahren werden. Es treten daher im Wesentlichen dieselben Nachteile auf, die bereits zu Punkt **A)** angeführt wurden.

Die WO 99/046601 A1 (HITACHI) zeigt ein lineares, verfahrbares Küvettenarray mit stationären Gerätekomponenten (Dispensoren für Probenflüssigkeit und Reagenzien, mechanische Rührwerke, Photometer und Küvettenwaschstation). Wie in Fig. 1 der gegenständlichen Anmeldung dargestellt ist, sind in der WO 99/046601 A1 eine Vielzahl von Küvetten bzw. Reaktionsgefäßen 2 in einem Stützrahmen bzw. einer Transportleiste 7 in vorbestimmten Abständen in einer thermostatisierten

Kammer (Wasserbad) 1 angeordnet. Die Mischung des Küvetteninhalts erfolgt beispielsweise mittels Ultraschall. Die Transportleiste mit den Reaktionsgefäßen 2 wird mit Hilfe einer Antriebseinheit 8 in Pfeilrichtung 9 linear bewegt. Ferner sind neben der thermostatisierten Kammer 1 eine Probenpipettiereinheit 3a, eine Reagenzinjektionseinheit 3b, eine optische Messeinheit 4, eine Küvettenwascheinheit 5, sowie ein erster Rührmechanismus 6a und ein zweiter Rührmechanismus 6b zum erneuten Rühren des Inhalts der Reaktionsgefäße 2 vorgesehen. Der Rührmechanismus 6a bzw. 6b kann auch als Ultraschallgenerator ausgeführt sein, der über das Wasserbad in der Kammer 1 auf die Reaktionsgefäße 2 einwirkt. Bei dieser Ausführungsvariante wird das Wasser in der thermostatisierten Kammer 1 auf konstanter Temperatur gehalten, bei welcher die Reaktionen ablaufen und die optische Messung durchgeführt werden kann.

Im Betrieb der Vorrichtung stoppt ein Reaktionsgefäß 2 bei der Probenpipettiereinheit 3a, welche die Probe in das Reaktionsgefäß 2 abgibt. Ebenso entlädt die Reagenzinjektionseinheit 3b das für die Untersuchung verwendete Reagenz in das entsprechende Reaktionsgefäß 2. Zusätzlich rührt der erste Rührmechanismus 6a zum Mischen der Reaktionslösung und der zweite Rührmechanismus 6b erneut die Mischung im Reaktionsgefäß 2. Die optische Messeinheit 4 misst die Absorption im entsprechenden Reaktionsgefäß. Weiterhin entsorgt die Küvettenwascheinheit 5 die getestete Reaktionslösung und reinigt das Reaktionsgefäß 2. Nach der Beendigung dieser Vorgänge wird die Bewegung der Reaktionsbehälter 2 durch die Antriebseinheit 8 gestartet. Während sich die Reaktionsbehälter 2 weiterbewegen, werden die Probenpipettiereinheit 3a, die Reagenzinjektionseinheit 3b sowie der erste und der zweite Rührmechanismus 6a, 6b in einer Reinigungseinheit gewaschen. Eine Anzahl von chemischen Analysen wird durch Wiederholen des obigen Vorgangs durchgeführt. Wie aus dem obigen Vorgang ersichtlich ist, müssen die einzelnen Komponenten der Vorrichtung in der genannten Reihenfolge entlang der Bewegungsrichtung 9 angeordnet sein.

Nachteilig an diesem Konzept ist, dass die Transportleiste 7 zwangsläufig links bzw. rechts der stationären Gerätekompenten 3a, 3b, 6a, 6b und 5 viel Freiraum für die lineare Bewegung der Reaktionsgefäße 2 benötigt. Damit vergrößert sich die Längsachse des Analysators zwangsläufig um zumindest das Doppelte der Länge der Transportleiste 7.

Die Küvetten bzw. Reaktionsgefäße 2 der Vorrichtung gemäß der WO 99/046601 A1 werden somit – analog der oben beschriebenen Drehtellervariante – an den stationären Gerätekomponenten vorbei bewegt. Das System ist unflexibel, es treten im Wesentlichen jene Nachteile auf, die bereits zu Punkt **A)** angeführt wurden.

D) Systeme mit kreisförmig und/oder linear angeordneten stationären Reaktionsgefäßen/Küvetten

Aus der EP 2 309 251 A1 (SIEMENS) ist ein automatischer Analysator mit stationären, in kreisförmiger oder linearer Anordnung vorliegenden Probengefäßen bzw. Küvetten bekannt, wobei die optische Messeinheit auf einer drehbaren Einrichtung entlang der Probengefäße verfahrbar ausgeführt ist. Gemäß einer Ausführungsvariante kann die drehbare Einrichtung, die die Lichtquelle in Form einer LED und den Photodetektor in Form einer Photodiode trägt, unterhalb der Aufnahme der Probengefäße angeordnet sein, wodurch es jederzeit möglich ist, auf die Probengefäße mittels eines Greifarms zuzugreifen. Die drehbare Einrichtung kann auch mehrere LEDs unterschiedlicher Wellenlängen und mehrere Photodioden aufweisen, damit die Proben bei mehreren Wellenlängen gemessen werden können. Die Photodioden können durch ein CCD-Element ersetzt sein.

Die in der EP 2 309 251 A1 beschriebene Anordnung ist beispielsweise für klinisch chemische Analysatoren (cc-Analysatoren) ungeeignet und auf einen Analysator für hämostatische Messungen (zur Bestimmung der Blutgerinnung) gerichtet. Diese Anordnung kann auch Teil eines Systems aus mehreren Geräten (z.B. PCR-Analysator, Kühlgerät) sein. Die Probengefäße werden nicht wiederverwendet sondern gegebenenfalls zu weiteren Komponenten eines Systems weitergereicht, z.B. mittels eines Greifarms oder nach der Bestimmung der Gerinnungsparameter entsorgt.

Bei Gerinnungsmessungen kommt als Probe nur Vollblut (Blutplasma mit den darin enthaltenen Blutzellen) in möglichst unverdünnter Form in Frage. Hingegen ist Vollblut für photometrische Durchlichtmessungen vollkommen ungeeignet, da die Blutzellen das Licht streuen, und damit die Messergebnisse verfälscht würden. Daher verwenden Analysatoren mit derartigen Fotometern immer zellfreie Analysenproben, wie beispielsweise Blutplasma oder Blutserum, welche zudem durch den Zusatz von Reagenzien stark verdünnt werden.

Gemäß der EP 2 309 251 A1 werden die Gefäße mit den eingehenden Proben (gegebenenfalls nach der Zugabe von Reagenzien) direkt für die optische Messung verwendet.

Bei einem Analysator der gegenständlichen Erfindung wird immer mit zellfreien Analysenproben, beispielsweise Körperflüssigkeiten wie Blutplasma/Blutserum, Urin und Liquor, Stoffgemischen wie z.B. Trinkwasser, Abwässer, Wein, Bier und Fruchtsäfte sowie Flüssigkeiten aus chemischen und biochemischen Herstellungsprozessen, gemessen, welche mittels Probengefäßen in das Gerät eingebracht werden, wonach Aliquote der Proben mittels Pipettor zusammen mit Reagenzien in separate Küvetten überführt werden, welche danach fotometrisch vermessen werden.

E) Laborroboter und automatische Pipettier- und Analysegeräte zum Aufbereiten und/oder analysieren von Proben mit stationären Reaktionsgefäßen/Küvetten in 2D Anordnung (Mikrotiterplatte)

Ein typisches Analysengerät zur Durchführung biochemischer Analysen flüssiger Proben mit Hilfe von Mikrotiterplatten ist z.B. aus der EP 0 259 386 B1 (TECAN) bekannt. Das Analysengerät umfasst ein Primärrack zur Aufnahme einer Vielzahl von Probengefäßen, einen neben dem Primärrack in x-y Richtung positionierbaren Kreutztisch zur Aufnahme einer Mikrotiterplatte, einen über dem Primärrack und dem Kreutztisch angeordneten, in einer oberen Horizontalebene beliebig positionierbaren Probenverteilerarm und ein innerhalb des Positionierbereichs des Kreutztischs angeordnetes Photometer, dessen Strahlengang die x-y Ebene des Kreutztischs senkrecht durchstößt.

Ein weiteres Beispiel für einen Automaten zum automatischen Aufbereiten und Analysieren von Proben in den Kavitäten (Wells) einer Mikrotiterplatte ist aus der DE 10 2004 057 450 B4 (CYBIO) bekannt.

Es gibt eine Vielzahl von Automaten dieser Art, die Mikrotiterplatten für den Nachweis und die Bestimmung von Substanzen verwenden. Mikrotiterplatten enthalten viele voneinander isolierte Kavitäten ("wells") in Reihen und Spalten (2D-Arrays). Sie werden für die unterschiedlichsten Arbeitsgänge eingesetzt. Die Pipettierung erfolgt entweder manuell, oder bei Hochdurchsatz-Screening (HTS) mit Hilfe von Pipettierrobotern. Photometrische Bestimmungen, z.B.

Absorptionsmessungen an Mikrotiterplatten im Durchlicht mit Photometern erfolgen so, dass der Strahlengang das Well in senkrechter Richtung durch die Flüssigkeitsoberfläche durchwandert. Für genaue quantitative Bestimmungen ist es jedoch unumgänglich, die Lichtstrahlen durch die Messflüssigkeit über möglichst genau definierte und bekannte Wege und Wegstrecken zu leiten. Jede Lichtstreuung an Partikeln, Trübungen, Eintrittsflächen, Oberflächen (z.B. Flüssigkeitsoberfläche, Küvettenwandung) führt zu Lichtverlusten die andererseits das Messergebnis verfälschen.

Aus der EP 2 410 342 A2 (HOFFMANN-LA ROCHE) ist eine Pipettiervorrichtung bekannt, die einen Pipettor mit mehreren, flach bauenden, nebeneinander angeordneten Rahmenelementen aufweist, welche mit deren Pipettiernadeln auf einem Hauptrahmenkörper gemeinsam in einer horizontalen, normal auf den Hauptrahmenkörper stehenden x-Richtung beweglich sind. Die Pipettiervorrichtung dient dazu, um Proben oder Reagenzien von einer ersten Reihe von Gefäßen zu einer in x-Richtung versetzten zweiten Reihe von Gefäßen zu transferieren. Die Pipettiernadeln werden zunächst in y-Richtung auf den Abstand der Gefäße der ersten Reihe justiert, um Proben- oder Reagenzflüssigkeit aufzunehmen und danach – zur Abgabe der Proben- oder Reagenzflüssigkeit - an den Abstand der zweiten Reihe von Gefäßen angepasst. Eine unabhängige Bewegung zweier Pipettiernadeln in x- und y-Richtung ist jedoch nicht vorgesehen. Verfahrenmodule für die y-Richtung und die z-Richtung (Heben und Senken der Pipettiernadeln) sind in flachen, benachbarten Rahmenelementen auf Lücke angeordnet, um den Abstand der einzelnen Pipettiernadeln zueinander gering zu halten. Eine unabhängige Bewegung der Pipettiernadeln in y-Richtung ist jedoch nur begrenzt möglich. So ist beispielsweise ein aneinander Vorbeifahren der Rahmenelemente auf dem Transferarm nicht möglich, woraus eine gegenseitige Einschränkung der y-Bewegungsfreiheit der Pipettiernadeln resultiert. Eine sinnvolle Anwendung finden derartige Pipettiervorrichtungen vor allem im Zusammenhang mit Mikrotiterplatten.

Aus der EP 1 230 553 B1 (MAXMAT) ist ein chemischer oder biologischer Analysator bekannt, der ein Lagermodul für Probenröhrchen und Röhrchen für Reagenzien aufweist. Weiterhin ist ein Analysemodul mit einem Reaktionsbehälter in Form einer Mikrotiterplatte, sowie ein auf einer Schiene verfahrbares Entnahmemodul (Pipettor) mit zwei in einem fixen Abstand zueinander angeordneten Pipettiernadeln vorgesehen, die zur automatischen Probenentnahme unabhängig voneinander in z-

Richtung arbeiten und jeweils mit einer einziehbaren Ansaugpipette zum Übertragen vorbestimmter Mengen von Proben und Reagenzien vom Lagermodul zum Analysemodul ausgestattet sind. In der horizontalen x- /y-Ebene sind die beiden Pipettiernadeln nur gemeinsam verfahrbar.

Das Analysenmodul weist eine Heizplatte für die Mikrotiterplatte auf, die nahe dem unteren Bereich der Vertiefungen (Wells) der Mikrotiterplatte angeordnet ist, um den Inhalt der Wells durch Konvektion zu erwärmen. Die Entnahmeeinheit umfasst ferner eine Mischvorrichtung, die von einem Elektromagneten gesteuert wird, um eine abwechselnde Hin-und Herbewegung der Pipettiernadel zu bewirken, wenn sich diese in abgesenkter Stellung in einem Well der Mikrotiterplatte befindet, um das Gemisch aus Proben und Reagenzien zu durchmischen.

Die US 5 897 837 A (TOA MEDICAL) offenbart einen Pipettierautomaten, der für die Probenvorbehandlung eines Immunoassay-Analysators geeignet ist, welcher über einen ersten, horizontal in x- und y-Richtung verfahrbaren Block eines Pipettors verfügt, welcher nebeneinander mit zwei Pipettiernadeln ausgestattet ist, die unabhängig voneinander abgesenkt oder angehoben werden können. Hierbei kann eine der beiden Nadeln Reagenzien, die andere Nadel Proben zugeordnet sein. Zusätzlich ist auch ein zweiter, in x-y-Richtung verfahrbarer Block mit einer absenkbaren Pipettiernadel vorhanden. Für die Nadelreinigung muss eine stationäre Nadelwaschstation angefahren werden. In der horizontalen x- /y-Ebene sind die beiden Pipettiernadeln des ersten verfahrbaren Blocks nachteiliger Weise nur gemeinsam verfahrbar. Dies hat den Nachteil, dass die Massen der Robotik-Komponenten des Pipettors nicht auf die beiden horizontalen Verfahrachsen x und y aufgeteilt werden können, sodass für das Anfahren von Positionen in y-Richtung die Masse der zweiten Pipettiereinheit stets mitbeschleunigt werden muss. Ebenso muss auch die Masse der Nadelwascheinheit samt Nadelwaschgefäß in beiden horizontalen Richtungen stets mitbeschleunigt werden. Weiters ist es aufgrund der gemeinsamen horizontalen Bewegung nicht möglich, beide Nadeln gleichzeitig für Pipettierungen an unterschiedlichen, nicht benachbarten Positionen einer Gefäßreihe einzusetzen.

In der US 8,675,187 B2 (Hitachi) wird eine optische Messeinheit zur Gewinnung von Messsignalen von flüssigen Medien und ein damit ausgestattetes Analysesystem beschrieben. Wie in Fig. 2 der gegenständlichen Anmeldung dargestellt, wird eines

von mehreren an einer Drehscheibe 23 kreisförmig angeordneten Reaktionsgefäßen 24 in ein Temperaturbad 25 eingetaucht, das mit Wasser 26 konstanter Temperatur gefüllt ist. Ein fix im Temperaturbad 25 angeordnetes Fotometer 27 weist eine LED-Lichtquelle 28 auf, deren Licht mittels einer Kondensorlinse 29 und eines Umlenkspiegels 30 in die im Reaktionsgefäß 24 vorliegende Probe 31 eingestrahlt wird. Als Lichtquelle kann auch ein Halbleiterlaser verwendet werden. An der gegenüberliegenden Seite des Reaktionsgefäßes 24 ist ein Fotodetektor 32 des Fotometers 27 angeordnet. Ein- und austrittsseitig des Reaktionsgefäßes 24 sind in der Messposition 33 des Fotometers 27 Blenden 34 für die Ein- und Austrittsstrahlung vorgesehen. Nachteilig ist der mechanische und messtechnische Aufwand im Zusammenhang mit Reaktionsgefäßen die kreisförmig an einer Drehscheibe angeordnet sind, da die einzelnen Reaktionsgefäße 24 zur Vermessung der Proben in eine Messposition des Fotometers 27 bewegt werden müssen.

Die US 2013/0301051 A1 (Pogosyan) beschreibt ein kostengünstiges, portables Fotometer, welches als Lichtquellen mehrere LEDs mit verschiedenen Wellenlängen und als Detektor eine Fotodiode oder einen Fotomultiplier aufweist. Das Fotometer kann zur Untersuchung von chemischen, biologischen oder pharmazeutischen Proben verwendet werden, welche sich in einem Probenhalter zwischen den Lichtquellen und dem Detektor befinden. Das Licht der Lichtquellen wird auf eine lichtstreuende Fläche gerichtet und gelangt über eine Kollimatorlinse und eine Schlitzblende in die im Probenhalter vorliegende Probe. Der Detektor kann von einer ersten Position in eine zweite Position verschwenkt werden. In der dargestellten Geometrie funktioniert eine Kollimatorlinse optimal, wenn die streuende Fläche sehr klein, quasi punktförmig, gewählt wird, was jedoch die Lichtausbeute schmälert.

Die US 8,064,062 B2 (Beckmann) offenbart ein Fotometer mit einem stationären LED-Array mit mehreren Lichtquellen und einem stationären Detektor-Array mit mehreren Fotodioden, wobei jeder Lichtquelle eine Fotodiode zugeordnet ist. Die sich auf einem Drehteller befindlichen Küvetten sind zwischen dem LED-Array und dem Detektor-Array angeordnet. Bei einer rotatorischen Bewegung der Küvetten werden die optischen Strahlengänge gekreuzt und die Proben in den Küvetten können nacheinander mit dem Licht unterschiedlicher Wellenlängen beaufschlagt werden.

Aufgabe der Erfindung ist es, bei automatischen Analysatoren zur Durchführung von chemischen, biochemischen und/oder immunchemischen Analysen von flüssigen Proben, die oben – vor allem im Zusammenhang mit dem durch starre Taktzyklen vorgegeben und in vorbestimmten Zeitfenstern ablaufen Prozessen eingeschränkten Probendurchsatz bekannter Systeme - genannten Nachteile zu vermeiden und Verbesserungen vorzuschlagen, die den Probendurchsatz erhöhen, ohne die Einzelanalyse oder den Analysator wesentlich zu verteuern, wobei die Qualität der Analyse zumindest beibehalten werden soll. Weiterhin soll ein verbessertes Verfahren zur automatischen chemischen, biochemischen und/oder immunchemischen Analyse von flüssigen Proben vorgeschlagen werden.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch einen Analysator mit Küvetten zur Aufnahme der flüssigen Proben und Reagenzien gelöst, die jeweils ein seitliches Eintrittsfenster und zumindest ein seitliches Austrittsfenster aufweisen, wobei eine Vielzahl von Küvetten als zumindest ein stationäres, lineares Küvettenarray im Analysator angeordnet ist, mit verfahrbaren und stationären Automatenkomponenten, zumindest umfassend:

- einen entlang einer durch das lineare Küvettenarray definierten Bewegungslinie in x-Richtung verfahrbar ausgeführten Pipettor, der mit zumindest einer Pipettiernadel ausgestattet ist, die in z-Richtung in die Küvetten absenkbar ausgeführt ist und in einer auf die x-Richtung im Wesentlichen normal stehenden y-Richtung zwischen den Küvetten und dem Probenlager und/oder dem Reagenzienlager verfahrbar ausgeführt ist,
- eine Mischereinheit zur Vermischung der Proben und Reagenzien in den Küvetten,
- eine optische Messeinheit,
 - mit einer stationären Lichtbereitstellungseinheit, die zumindest eine Lichtverteilereinrichtung aufweist, die das Licht mehrerer im UV/VIS/NIR-Wellenlängenbereich spektral unterschiedlich emittierender LED-Lichtquellen in die Eintrittsfenster der einzelnen Küvetten des Küvettenarrays einspeist, sowie
 - mit einer stationären, den Austrittsfenstern der Küvetten zugeordneten Detektionseinheit, die mehrere Fotodioden aufweist,

- eine in x-Richtung verfahrbar ausgeführte Küvettenwascheinheit zur Reinigung der Küvetten,
- eine Nadelwascheinheit zur Reinigung der zumindest einen Pipettiernadel,
- eine stationäre Thermostatisiereinheit zur Einstellung einer vorgebbaren Messtemperatur in den Küvetten, sowie
- eine Auswerte- und Steuereinheit,

wobei die Lichtverteilereinrichtung einen Hohlraum aufweist, dessen innere Flächen zumindest teilweise verspiegelt und/oder diffus reflektierend ausgeführt sind, und wobei jeder Küvette des stationären Küvettenarrays zumindest eine Fotodiode fix zugeordnet ist.

Ein wesentlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Analysators mit seiner speziellen optischen Messeinheit besteht darin, dass die Küvetten als unbewegliches, stationäres Küvettenarray angeordnet sind, wobei jeder Küvette ihre individuellen Detektoren (Durchlichtdetektor und/oder Streulichtdetektor) der optischen Messeinheit fix zugeordnet sind und daher das aus den einzelnen Küvetten austretende Licht - also auch allfällige Dunkelsignale - einer jeden Küvette zeitlich unbegrenzt gemessen werden kann. Somit ist es nicht erforderlich im Vorbeifahren der Detektoren zu messen oder einen Detektor in sequenzieller Abfolge vor mehreren Küvetten im Stop-and-Go-Betrieb zu positionieren. Dadurch können präzisere Messergebnisse erhalten, und Messabläufe wesentlich flexibler gestaltet werden.

Von Vorteil ist es weiterhin, wenn die Lichtbereitstellungseinheit zumindest eine stationäre Lichtverteilereinrichtung aufweist, die das Licht der einzelnen LED-Lichtquellen auf die einzelnen Küvetten des Küvettenarrays verteilt, wobei die Lichtverteilereinrichtung einen Hohlraum aufweist, dessen innere Flächen zumindest teilweise verspiegelt und/oder diffus reflektierend ausgeführt sind. Dabei kann die Lichtverteilereinrichtung für jede LED-Lichtquelle eine Eintrittsöffnung zur Einspeisung des Lichts in den Hohlraum aufweisen und für jede Küvette des Küvettenarrays eine Austrittsöffnung zur Einspeisung des Lichts in die Küvette.

Es handelt sich dabei um eine kompakte, kostengünstige Ausführung, da die Lichtverteilereinrichtung, die mehrere LED-Lichtquellen unterschiedlicher Wellenlänge aufnimmt, stationär einer Reihe von Küvetten zugeordnet ist.

Bei Küvettenarrays mit einer großen Anzahl von Küvetten kann das stationäre Küvettenarray segmentiert sein, wobei jedem Segment eine separate

Lichtverteilereinrichtung fix zugeordnet ist. Insgesamt wird somit eine optische Messeinheit realisiert, die keine beweglichen Komponenten aufweist.

Zur gleichmäßigen Verteilung des von den einzelnen LED-Lichtquellen unterschiedlicher Wellenlänge in die Lichtverteilereinrichtung eingestrahlten Lichts ist die den Eintrittsöffnungen der LED-Lichtquellen gegenüberliegende, innere Fläche der Lichtverteilereinrichtung gewellt und reflektierend ausgeführt. Obwohl sich unterschiedliche Lichtwege zwischen einzelnen LED-Lichtquellen und Küvetten ergeben, können – bedingt durch die konstanten geometrischen Verhältnisse – Intensitätsunterschiede rechnerisch und/oder durch Kalibriermessungen ausgeglichen werden.

Zur Homogenisierung der in die Küvetten gelangenden Messstrahlung ist die den Austrittsöffnungen zu den Küvetten gegenüberliegende, innere Fläche der Lichtverteilereinrichtung diffus reflektierend ausgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur automatischen chemischen, biochemischen und/oder immunchemischen Analyse von flüssigen Proben, die in einem Probenlager eines Analysators vorliegen, unter Zuhilfenahme von flüssigen Reagenzien, die in zumindest einem Reagenzienlager des Analysators vorliegen, zur Ermittlung zumindest einer Analytkonzentration in der Probe, zeichnet sich durch folgende Schritte aus:

- Transferieren einer vorbestimmten Menge einer flüssigen Probe von einem Probengefäß im Probenlager in eine Küvette eines stationären, linearen Küvettenarrays mittels eines entlang des Küvettenarrays verfahrbaren, ersten Pipettors;
- Transferieren einer vorbestimmten Menge einer Reagenzflüssigkeit von einem Reagenziengefäß des Reagenzienlagers in die Küvette des stationären, linearen Küvettenarrays mittels des ersten Pipettors oder mittels eines zweiten, unabhängig vom ersten verfahrbaren Pipettors;
- jeweils Waschen der Pipettiernadeln des ersten und/oder zweiten Pipettors nach jedem Pipettiervorgang;
- Vermischen der Flüssigkeiten in der Küvette;
- gegebenenfalls Transferieren einer vorbestimmten Menge einer weiteren Reagenzflüssigkeit von einem Reagenziengefäß des Reagenzienlagers in die Küvette des stationären, linearen Küvettenarrays mittels des ersten oder des zweiten Pipettors;

- gegebenenfalls nochmaliges Vermischen der Flüssigkeiten in der Küvette;
- photometrische Vermessung des Inhalts der Küvette mittels einer entlang des Küvettenarrays angeordneten, optischen Messeinheit mit einer stationären Lichtbereitstellungseinheit und einer stationären Detektionseinheit und Ermittlung zumindest eines Messwertes;
- Berechnen und Anzeigen der Analytkonzentration basierend auf dem ermittelten Messwert und vorbekannten oder vorbestimmten Referenz- und Kalibrierwerten;
- Waschen und Trocknen der Küvette mittels einer entlang des Küvettenarrays verfahrbaren Küvettenwascheinheit; sowie
- Bereitstellen der Küvette für eine nachfolgende Analyse.

Zumindest zwei der Automatenkomponenten sind unabhängig voneinander in x-Richtung verfahrbar ausgeführt: der Pipettor (im einfachsten Fall ein einziger Pipettor mit einer einzigen Pipettirnadel) und die Küvettenwascheinheit. Die Mischereinheit kann stationär oder verfahrbar sein, die optische Messeinheit und die Thermostatisiereinheit sind stationär ausgeführt. Es ist noch anzumerken, dass zwei verschiedene, verfahrbare Automatenkomponenten, die auf die Küvettenöffnungen zugreifen, nicht gleichzeitig auf ein und dieselbe Küvette zugreifen können. In der Praxis ist es aber ohnehin nicht erforderlich, dass beispielsweise Pipettor und Küvettenwascheinheit "gleichzeitig" auf ein und dieselbe Küvette zugreifen. Weiters ist anzumerken, dass stationär ausgebildete Automatenkomponenten so ausgeführt sind, dass diese ohnehin auf jede Küvette zugreifen, beispielsweise dadurch, dass jeder Küvette oder Gruppe von Küvetten eine derartige Automatenkomponente zugeordnet ist.

Durch den wahlfreien Zugriff der in x-Richtung verfahrbaren Automatenkomponenten, insbesondere der Küvettenwascheinheit auf beliebige Küvetten und des zumindest einen Pipettors (mit zumindest einer Pipettirnadel) auf beliebige Probengefäße, Reagenziengefäße und Küvetten, erhöht sich der Durchsatz im Vergleich zu einem rotatorisch organisierten Automaten mit gleicher Anzahl an Küvette erheblich.

Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsvariante der Erfindung weist der Analysator zwei unabhängig voneinander in x-Richtung verfahrbare Pipettoren auf.

Gegenüber der Variante mit einem Pipettor ergibt sich eine weitere Durchsatzsteigerung dadurch, dass der erste Pipettor Proben in eine erste Küvette pipettieren kann, während der zweite Pipettor gleichzeitig Reagenzien in eine beliebig wählbare, zweite Küvette pipettieren kann.

Erfindungsgemäß ist weiterhin vorgesehen, dass zumindest ein Pipettor zwei unabhängig voneinander, parallel zueinander in y-Richtung verfahrbare Pipettiernadeln aufweist. Die beiden Pipettiernadeln eines Pipettors können somit unabhängig voneinander in y-Richtung aneinander vorbeifahren, ohne zu kollidieren.

Gemäß dieser vorteilhaften Variante können auch zwei unterschiedliche Nadeltypen verwendet werden (z.B. für unterschiedliche Pipettiervolumina, mit speziellen Beschichtungen für unterschiedliche Proben- und Reagenzienarten, ohne dass man einen weiteren Pipettor oder eine Nadelaustauschstation benötigt).

Eine besonders vorteilhafte Variante der Erfindung sieht vor, dass die Nadelwascheinheit am Pipettor angeordnet und mit diesem verfahrbar ausgeführt ist.

Weiter durchsatzsteigernd ist die Maßnahme, dass eine Pipettiernadel pipettieren kann, während zeitgleich die zweite gereinigt wird. Vorteile ergeben sich auch bei nur einer Pipettiernadel am Pipettor, da der Pipettor nicht jedes Mal eine stationäre Nadelwascheinheit anfahren muss. Da die y-Bewegung der jeweiligen Pipettiernadel unabhängig von der am Pipettor mitgeführten Nadelwascheinheit erfolgen kann, ist eine Aufteilung der bewegten Massen der Robotikkomponenten auf die beiden horizontalen Achsen möglich, sodass nur in x-Richtung eine Mitbeschleunigung der Nadelwascheinheit erfolgen muss.

Das erfindungsgemäße Messverfahren zeichnet sich weiterhin dadurch aus,

- dass zur fotometrischen Vermessung des Inhalts der Küvetten - in zeitlicher Abfolge nacheinander - durch mehrere im UV/VIS/NIR-Wellenlängenbereich spektral unterschiedlich emittierende LED-Lichtquellen Licht in zumindest eine Lichtverteilereinrichtung der stationären Lichtbereitstellungseinheit eingestrahlt wird, wobei die Lichtverteilereinrichtung zumindest ein Segment des Küvettenarrays optisch kontaktiert,

- dass das Licht der einzelnen LED-Lichtquellen in seitliche Eintrittsfenster der einzelnen Küvetten des Küvettenarrays eingespeist wird, sowie
- dass die aus seitlichen Austrittsfenstern der Küvetten austretende Messstrahlung mit Hilfe von zumindest einer, jeder Küvette fix zugeordneten Fotodiode der stationären Detektionseinheit detektiert wird.

Durch die stationäre Lichtverteilereinrichtung und die jeder Küvette individuell zugeordneten Detektoren ist es nicht erforderlich im Vorbeifahren der Detektoren zu messen oder einen Detektor in sequenzieller Abfolge vor mehreren Küvetten im Stop-and-Go-Betrieb zu positionieren.

Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass jeder Küvette ihre individuellen Detektoren (Durchlichtdetektor (für fotometrische und turbidimetrische Messungen) und/oder Streulichtdetektor (für nephelometrische Messungen)) fix zugeordnet sind und dass das aus den einzelnen Küvetten austretende Licht - also auch allfällige Dunkelsignale und ggf. einfallendes Umgebungslicht - einer jeden Küvette zeitlich unbegrenzt zwecks Korrektur gemessen werden kann. Dadurch können von jeder Küvette präzisere Messergebnisse in sehr kurzen Zeitabständen (< 1 Sek.) erhalten werden, wodurch die Messabläufe wesentlich flexibler und zeitlich kürzer gestaltet werden können.

Die aus den Küvetten austretende Messstrahlung wird in ein elektrisches Messsignal umgewandelt und nach entsprechender Aufbereitung in einer Anzeigeeinheit dargestellt.

Der Analysator weist weiterhin eine Mischereinheit auf, beispielsweise eine in Rotation oder Vibration versetzbare Pipettiernadel, die zur Vermischung der Proben und Reagenzien in die jeweiligen Küvetten abgesenkt werden kann.

Der Analysator weist eine Küvettenwascheinheit auf, die erfindungsgemäß als verfahrbare Automatenkomponente ausgeführt ist, die in jeder Waschposition auf eine Küvette oder eine Gruppe von Küvetten, vorzugsweise auf zwei bis fünf nebeneinander angeordnete Küvetten, gleichzeitig Zugriff hat. Die Küvettenwascheinheit kann auch über ein Röhrelement verfügen, das zur Vermischung der Proben und Reagenzien in die jeweiligen Küvetten abgesenkt werden kann.

Erfindungsgemäß weist der Analysator zur Einstellung einer vorgebbaren Messtemperatur eine Thermostatisiereinheit auf, die Heizfolien umfasst, die einzelne Küvetten oder Gruppen von Küvetten thermisch kontaktieren und mit unterschiedlichen Temperaturniveaus beaufschlagbar sind.

Erfindungsgemäß weisen die Küvetten in einem bodennahen Bereich vorzugsweise planparallel zueinander angeordnete Ein- und Austrittsfenster auf, die für die Eintritts- und Austrittsstrahlung bzw. Messstrahlung der optischen Messeinheit durchlässig sind.

Die Erfindung wird im Folgenden an Hand von zum Teil schematischen Ausführungsbeispielen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 einen automatischen Analysator mit linear angeordneten, verfahrbaren Reaktionsgefäßen bzw. Küvetten gemäß Stand der Technik,

Fig. 2 einen automatischen Analysator mit auf einem Drehteller kreisförmig angeordneten Küvetten samt optischer Messeinheit gemäß Stand der Technik,

Fig. 3 einen erfindungsgemäßen, automatischen Analysator zur Durchführung von chemischen, biochemischen und/oder immunchemischen Analysen von flüssigen Proben mit einem linearen, stationären Küvettenarray in einer dreidimensionalen Gesamtansicht,

Fig. 4 eine Schnittdarstellung des Analysators gemäß Linie IV-IV in Fig. 5,

Fig. 5 eine vereinfachte Draufsicht auf den Analysator gemäß Fig. 3,

Fig. 6 zwei unabhängig voneinander verfahrbare Pipettoren des automatischen Analysators gemäß Fig. 3 in einer dreidimensionalen Ansicht,

Fig. 7a eine erfindungsgemäße, optischen Messeinheit des Analysators gemäß Fig. 3 bis 5 in einer dreidimensionalen Ansicht, mit Blickrichtung auf die Lichtbereitstellungseinheit,

Fig. 7b die optischen Messeinheit gemäß Fig. 7a in einer dreidimensionalen Ansicht, mit Blickrichtung auf die Detektionseinheit,

Fig. 8a eine Schnittdarstellung der Lichtbereitstellungseinheit gemäß Fig. 7a nach Linie II-II in Fig. 8b,

Fig. 8b eine Schnittdarstellung der Lichtbereitstellungseinheit gemäß Fig. 7a nach Linie III-III in Fig. 8a,

Fig. 8c eine dreidimensionale Detaildarstellung eines Röhrenkörpers der Lichtbereitstellungseinheit gemäß Fig. 8a,

Fig. 8d eine vergrößerte Detaildarstellung aus Fig. 8a,

Fig. 9 ein Blockschaltbild zur elektronischen Ansteuerung der optischen Messeinheit gemäß Fig. 7a,

Fig. 10a ein erstes Diagramm zur Darstellung eines Messablaufs (Modi 1, 2),

Fig. 10b ein zweites Diagramm zur Darstellung eines Messablaufs (Modus 3),

Fig. 11 eine verfahrbare Küvettenwascheinheit des automatischen Analysators gemäß Fig. 3 in einer dreidimensionalen Ansicht,

Fig. 12 eine Nadelwascheinheit des automatischen Analysators gemäß Fig. 3 in einer dreidimensionalen, teilweise aufgeschnittenen Ansicht,

Fig. 13 eine Thermostatisiereinheit für die Küvetten des automatischen Analysators gemäß Fig. 3 in einer dreidimensionalen, teilweise aufgeschnittenen Ansicht,

Fig. 14 Fluidikelemente einer Pipettiernadel eines Pipettors gemäß Fig. 6 in einer schematischen Darstellung,

Fig. 15 Fluidikelemente einer Nadelwascheinheit gemäß Fig. 12 in einer schematischen Darstellung, sowie

Fig. 16 Fluidikelemente einer Küvettenwascheinheit gemäß Fig. 11 in einer schematischen Darstellung.

Funktionsgleiche Teile sind in den Ausführungsvarianten mit gleichen Bezugszeichen versehen.

Die in den Fig. 1 und 2 dargestellten automatischen Analysatoren betreffen Beispiele zum Stand der Technik und werden in der Beschreibungseinleitung ausführlich beschrieben.

Der in den Fig. 3 bis 5 dargestellte automatische Analysator 100 dient zur Durchführung von chemischen, biochemischen und/oder immunchemischen Analysen von flüssigen Proben. Zur Vereinfachung sind nur jene Komponenten des Analysators 100 dargestellt, die für die gegenständliche Erfindung wesentlich sind, wobei auf Analysatorkomponenten, wie Pumpen, Ventile, Auswerte-, Steuer- und Antriebseinheiten, nicht näher eingegangen wird.

Die flüssigen Proben liegen in Probengefäßen 921 in einem Probenlager 920 des Analysators 100 vor und werden unter Zuhilfenahme von flüssigen Reagenzien, die in Reagenziengefäßen 951a, 951b in zwei Reagenzienlagern 950a, 950b des Analysators 100 vorliegen, analysiert.

Die Küvetten 201 zur Aufnahme der flüssigen Proben und Reagenzien, sind in Form eines stationären, linearen Küvettenarrays 200 im Analysator 100 angeordnet und verbleiben während einer Vielzahl von Einzelanalysen an deren ursprünglichen Position. Das Küvettenarray 200 ist im dargestellten Beispiel zwischen dem ersten Reagenzienlager 950a und dem zweiten Reagenzienlager 950b angeordnet.

Der automatische Analysator 100 ist mit verfahrbaren und stationären Automatenkomponenten ausgestattet und zwar:

- mit zwei entlang einer durch das lineare Küvettenarray 200 definierten Bewegungslinie in x-Richtung verfahrbaren Pipettoren 300a, 300b, die jeweils mit zwei Pipettiernadeln 301a1, 301a2 bzw. 301b1, 301b2 ausgestattet sind, die in z-Richtung in die Küvetten 201, in die im Probenlager 920 befindlichen Probengefäße 921 und in die in den Reagenzienlagern 950a, 950b befindlichen Reagenziengefäße 951a, 951b

absenkbar ausgeführt sind und in einer auf die x-Richtung im Wesentlichen normal stehenden y-Richtung zwischen den Küvetten 201 und dem Probenlager 920 und/oder den beiden Reagenzienlagern 950a, 950b verfahrbar ausgeführt sind;

- mit einer nicht weiter dargestellten Mischereinheit zur Vermischung der Proben und Reagenzien in den Küvetten 201;
- mit einer stationären, optischen Messeinheit 500, welche - zur Gewinnung eines Messsignals – die durch ein seitlich an der Küvette 201 angeordnetes Messfenster 203 austretende Messstrahlung empfängt (siehe Fig. 6);
- mit einer Küvettenwascheinheit 600 zur Reinigung der Küvetten 201, die entlang der durch das Küvettenarray 200 definierten Bewegungslinie in x-Richtung verfahrbar ist,
- mit Nadelwascheinheiten 700a1, 700a2, 700b1, 700b2 zur Reinigung der Pipettiernadeln 301a1, 301a2, 301b1, 301b2 der beiden Pipettoren 300a, 300b;
- mit einer stationären Thermostatisiereinheit 800 zur Einstellung einer vorgebbaren Messtemperatur in den Küvetten 201 sowie
- mit einer Auswerte- und Steuereinheit 588, 584 (siehe Fig. 9)

Die Pipettoren 300a, 300b sind mittels verfahrbaren Aufnahmeelementen (nicht dargestellt) an den parallel angeordneten Schienen 111a, 111b befestigt, weiterhin ist eine entsprechende Schiene 113 zur Aufnahme der optische Messeinheit 500 sowie eine Schiene 112 samt verfahrbarer Aufnahme 601 für die Küvettenwascheinheit 600 vorgesehen. Die verfahrbaren Aufnahmen der Pipettoren 300a, 300b, und die Aufnahme 601 werden beispielsweise mittels hier nicht weiter dargestellten Zahnriemen und Steppermotoren an einem Ende der Schienen 112, 111a und 111b angetrieben.

Wie insbesondere in Fig. 4 erkennbar ist, sind zumindest zwei – im dargestellten Beispiel mehrere - der Automatenkomponenten unabhängig voneinander entlang bzw. parallel zu der durch das lineare Küvettenarray 200 definierten Bewegungslinie in x-Richtung verfahrbar ausgeführt, und können jeweils auf unterschiedliche Küvetten 201 oder Gruppen von Küvetten 201 in frei wählbarer Reihenfolge zugreifen.

In der dargestellten Ausführungsvariante gemäß Fig. 3 bis 5 weist der Analysator 100 ein Probenlager 920, ein erstes Reagenzienlager 950a und ein zweites Reagenzienlager 950b auf. Die Lagerbereiche können ganz oder teilweise gekühlt sein.

Zur Beschickung des Analysators 100 mit Probenmaterial werden Gefäße 921 mit Analysenproben manuell oder mittels einer Robotik in vorbestimmte Positionen in das Probenlager 920 eingebracht. Die für die einzelnen Analysenproben gewünschten Analysen werden in die Steuerung des Analysators 100 eingegeben.

Zur Beschickung des Analysators mit Reagenzien werden Reagenziengefäße 951a, 951b mit Reagenzien für die Analyse unterschiedlicher Analyte manuell oder mittels einer Robotik in die beiden Reagenzienlager 950a, 950b des Analysators 100 in vorbestimmte Positionen eingebracht.

In die Proben- bzw. Reagenzienlager können auch Gefäße mit Kalibrierflüssigkeiten und Vergleichsproben eingebracht werden.

In der dargestellten Ausführungsvariante weist der Analysator gemäß Fig. 3 bis 5 zwei unabhängig voneinander in x-Richtung verfahrbare Pipettoren 300a, 300b auf, die – unter Ausnahme derselben Küvette – völlig unabhängig voneinander und bei frei wählbarer Reihenfolge auf einzelne Küvetten 201 des Küvettenarrays 200 zugreifen können.

Die beiden Pipettoren 300a, 300b gemäß Fig. 6 weisen jeweils einen vertikalen Turm 303a, 303b, sowie einen horizontal in y-Richtung ausgerichteten Arm 304a, 304b auf, sodass eine im Wesentlichen L-förmige Trägerstruktur (Pipettor 300a) für die beiden Pipettiernadeln 301a1, 301a2 bzw. T-förmige Trägerstruktur (Pipettor 300b) für die beiden Pipettiernadeln 301b1, 301b2 ausgebildet wird, die entlang der Schiene 111a bzw. 111b in x-Richtung verfahrbar ist. Jeder Pipettor weist somit zwei unabhängig voneinander, parallel zueinander in y-Richtung verfahrbare Pipettiernadeln 301a1, 301a2 bzw. 301b1, 301b2 mit deren Kanülen bzw. Hohladeln 307 auf. Die Pipettiernadeln 301a1, 301a2 bzw. 301b1, 301b2 sind mittels einer in y-Richtung verfahrbaren Aufnahme 305 links und rechts des Arms 304a bzw. 304b befestigt und können dadurch ungehindert aneinander vorbeifahren. Jede Aufnahme 305 weist einen nach unten ragenden

Schienenabschnitt 306 auf, an welchem die Nadel in z-Richtung in die Küvetten 201 des Küvettenarrays 200 abgesenkt werden kann.

Die einzelnen Pipettiernadeln 301a1, 301a2 bzw. 301b1, 301b2 weisen jeweils einen Nadelhalter 308 mit einem in Richtung des Küvettenarrays 200 auskragenden Bereich auf, der die Hohnadel 307 trägt. Dadurch bleibt selbst bei einer fluchtend auf die Küvette 201 ausgerichteten bzw. abgesenkten Hohnadel 307 der Pipettiernadel 301b2 genügend Freiraum für den L-förmigen Pipettor 300a um am T-förmigen Pipettor 300b vorbeifahren zu können (siehe Fig. 4).

Im dargestellten Beispiel kann somit der Pipettor 300b bzw. dessen beide Pipettiernadeln 301b1, 301b2 nur auf die Probengefäße 921 im Probenlager 920 und auf die Reagenziengefäße 951b im Reagenzienlager 950b zugreifen, wohingegen der Pipettor 300a bzw. seine Pipettiernadeln 301a1 301a2 nur Zugriff auf die im Reagenzienlager 950a angeordneten Reagenziengefäße 951a hat. Alle Pipettiernadeln 301a1, 301a2 bzw. 301b1, 301b2 können bis zur Ebene des Küvettenarrays 200 verfahren und in die einzelnen Küvetten 201 abgesenkt werden.

Eine wesentliche Erhöhung des Probendurchsatzes kann dadurch erzielt werden, dass die Nadelwascheinheiten 700a1, 700a2 bzw. 700b1, 700b2 am Pipettor 300a bzw. 300b angeordnet und mit diesem verfahrbar ausgeführt sind. In der dargestellten Ausführungsvariante weist jede Pipettiernadel 301a1, 301a2, 301b1, 301b2 eine eigene Nadelwascheinheit 700a1, 700a2, 700b1, 700b2 auf, die beispielsweise jeweils am vertikalen Turm 303a bzw. 303b des Pipettors 300a bzw. 300b angeordnet sein kann. Es kann somit jeweils eine der Pipettiernadeln 301a1 bzw. 301b1 in der zugeordneten Nadelwascheinheit 700a1 bzw. 700b1 gewaschen werden, während die jeweils andere Pipettiernadel 301a2, 301b2 in eine Küvette 201 eintaucht (siehe Fig. 6).

Es sind auch einfache Ausführungsvarianten des Analysators denkbar, die nur einen Pipettor aufweisen. Dieser kann entweder als L-förmiger Pipettor 300a seitlich an einem Proben- oder Reagenzienlager verfahrbar ausgeführt sein und nur eine verfahrbare Pipettiernadel 301a1 aufweisen oder auch eine T-förmige Trägerstruktur aufweisen und zwischen einem Proben- und einem Reagenzienlager verfahrbar ausgeführt sein.

Die im Folgenden beschriebene, stationäre optischen Messeinheit 500 zur Gewinnung von Messsignalen von flüssigen Medien, die in aneinander gereihten Küvetten 201 eines stationären (d.h. feststehenden) Küvettenarrays 200 aufgenommen sind, weist gemäß Fig. 7a und Fig. 7b folgende Grundelemente auf:

- eine Lichtbereitstellungseinheit 540 zur Abgabe einer Eintrittsstrahlung in die Küvetten 201 des Küvettenarrays 200, wobei die Lichtbereitstellungseinheit 540 mehrere im UV/VIS/NIR-Wellenlängenbereich spektral unterschiedlich emittierende LED-Lichtquellen 541 aufweist, sowie
- eine Detektionseinheit 550 zur Erfassung einer aus den Küvetten 201 des Küvettenarrays 200 austretenden Messstrahlung und Umwandlung der Messstrahlung in ein elektrisches Messsignal, wobei die Detektionseinheit 550 so ausgelegt ist, dass jeder Küvette 201 des Küvettenarrays 200 zumindest eine Fotodiode 551 fix und stationär zugeordnet ist.

Die optischen Messeinheit 500 weist zumindest eine stationäre Lichtverteilereinrichtung 542 auf, die das Licht der einzelnen LED-Lichtquellen 541 auf die einzelnen Küvetten 201 des stationären Küvettenarrays 200 verteilt.

Die Lichtverteilereinrichtung 542 weist einen von Wänden gebildeten Hohlraum auf, dessen innere Flächen 543, 544, 545 sowie die Rückwand und die beiden Stirnflächen zumindest teilweise verspiegelt und/oder diffus reflektierend ausgeführt sind. Die Lichtverteilereinrichtung 542 weist für jede LED-Lichtquelle 541 in der Bodenfläche 545 eine Eintrittsöffnung 546 zur Einspeisung des Lichts in den Hohlraum auf und verfügt für jede Küvette 201 des Küvettenarrays 200 über eine Austrittsöffnung 547 zur Einspeisung des Lichts in die Küvette 201.

Erfindungsgemäß ist die den Eintrittsöffnungen 546 der LED-Lichtquellen 541 gegenüberliegende, innere Fläche 544 an der Deckfläche der Lichtverteilereinrichtung 542 gewellt und reflektierend ausgeführt, wobei die Wellen der gewellten Innenfläche 544 bevorzugt normal zur Längserstreckung der Lichtverteilereinrichtung 542 ausgerichtet sind, um das von den einzelnen LED-Lichtquellen 541 eintretende Licht in Längsrichtung der Lichtverteilereinrichtung 542 optimal zu verteilen (siehe Fig. 8b).

Um eine möglichst homogene Beaufschlagung der Küvetten 201 mit der Messstrahlung zu gewährleisten, ist die den Austrittsöffnungen 547 zu den

Küvetten 201 gegenüberliegende, obere Teil der inneren Fläche 543 der Lichtverteilereinrichtung 542 diffus reflektierend ausgeführt (siehe Fig. 8a). Als Material zur Beschichtung der inneren Fläche 543 im Sichtbereich ausgehend vom Eintrittsfenster 202 der Küvette 201 eignet sich beispielsweise Bariumsulfat (BaSO_4).

Zumindest einzelne LED-Lichtquellen 541 der Lichtbereitstellungseinheit 540 zur Verbesserung der spektralen Charakteristik und zur Einspeisung des Lichts in die Lichtverteilereinrichtung 542 weisen optische Elemente zur Kollimation und ausgangsseitig ein schmalbandiges Filter auf.

Wie in Fig. 7a und im Detail in Fig. 8a dargestellt, kann die LED-Lichtquelle 541 eine LED 548, angeordnet in einer TIR-Linse 549, einen Röhrenkörper 552 zur Eliminierung nicht-paralleler Strahlanteile der LED, sowie eintrittsseitig in die Lichtverteilereinrichtung 542 ein schmalbandiges Filter, vorzugsweise ein Interferenzfilter 553, aufweisen.

Dabei kann der Röhrenkörper 552 parallel zur Längsachse der LED-Lichtquelle 541 verlaufende, längliche Durchgangsöffnungen 570 aufweisen, deren Wände 571 aus einem Licht absorbierenden Material bestehen oder mit einem derartigen Material beschichtet sind (siehe Detaildarstellung gemäß Fig. 8c). Es gelangen somit – innerhalb einer gewissen Toleranz – nur parallel ausgerichtete Strahlen auf das Interferenzfilter 553, da abweichende Strahlen vom Röhrenkörper 552 absorbiert werden.

Die Lichtführung bzw. Lichtlenkung in der optischen Messeinheit erfolgt in mehreren Schritten um den Anforderungen gerecht zu werden:

- Im ersten Schritt wird das räumlich breit abgestrahlte Licht der LEDs 548 mit Hilfe von TIR-Linsen 549 oder Parabolspiegeln gesammelt, parallelisiert und in Richtung des Innenraums der Lichtverteilereinrichtung 542 gelenkt.
- Im zweiten Schritt wird mit Hilfe des Röhrenkörpers 552 oder anderer wabenartiger Bauelemente das weitere Fortschreiten nicht ausreichend parallelisierter Anteile des Lichtes verhindert.
- Im dritten Schritt sind optische Bandpassfilter, beispielsweise Interferenzfilter 553 vorgesehen, um ein vorgegebenes, schmalbandiges Lichtspektrum zu erhalten.

- Im vierten Schritt erfolgt im Innenraum der Lichtverteilereinrichtung 542 die möglichst homogene Verteilung und Lenkung des durch die einzelnen LED-Lichtquellen 541 erzeugten Lichts in die einzelnen Küvetten 201. Dafür ist die im Wesentlichen quaderförmige Lichtverteilereinrichtung 542 derart ausgestaltet, dass die Deckelfläche eine gewellte Struktur 544 aufweist (siehe Fig. 8b) und die übrigen Innenflächen eben und spiegelnd bzw. diffus reflektierend ausgeführt sind, sodass Licht über einen spektralen Bereich von ca. 340 bis 800nm möglichst effektiv reflektiert wird. Den Austrittsöffnungen 547 gegenüberliegend ist eine diffus reflektierende Fläche 543 angeordnet, alle anderen Innenflächen der Lichtverteilereinrichtung 542 weisen spiegelnde und/oder diffus reflektierende Oberflächen auf. In der Rückwand der Lichtverteilereinrichtung 542 sind die Austrittsöffnungen 547 angeordnet, durch die das Licht direkt zu den Eintrittsfenstern 202 der Küvetten 201 gelangen kann.
- Im fünften Schritt wird durch eine Durchführung 578, ggf. unter Zwischenschaltung einer Blende zwischen der Lichtverteilereinrichtung 542 und der Küvette 201 ein in das Innere der Küvette 201 gerichtetes Strahlenbündel erzeugt.
- Im sechsten Schritt wird die Messstrahlung vom Austrittsfenster 203 der Küvette 201 ggf. unter Zwischenschaltung einer Blende zur Fotodiode 551 der Detektionseinheit 550 gelenkt.

Erfindungsgemäß sind an der Lichtverteilereinrichtung 542 ausgangsseitig von in einer Wand, beispielsweise der Rückwand, der Lichtverteilereinrichtung 542 angeordneten Durchgangsöffnungen oder Lochblenden 576 Monitor- oder Referenzdetektoren 575 angeordnet, mit welchen Schwankungen der Messstrahlung jederzeit erfasst werden können. Es kann jeder Küvette 201 eine Lochblende 576 samt Referenzdetektor 575 zugeordnet sein. Falls jeder Küvette 201 eine Referenzfotodiode zugeordnet ist, befinden sich diese vorzugsweise an den Austrittsöffnungen 547 der Lichtverteilereinrichtung 542. Es ist auch möglich in der Lichtverteilereinrichtung 542 nur zwei oder drei Lochblenden 576 samt Referenzdetektoren 576 vorzusehen.

Wie in den Fig. 7a/b dargestellt, kann das stationäre Küvettenarray 200 segmentiert bzw. in mehrere Abschnitte unterteilt sein, wobei jedem Segment 210, eine separate Lichtverteilereinrichtung 540, fix zugeordnet ist.

Jedem Segment 210 ist eine gemeinsame, über die gesamte Länge des Segments verlaufende Lichtverteilereinrichtung 542 zugeordnet, welche über mehr als 20 Einbaupositionen für LED-Lichtquellen 541 für bis zu 16 optische Kanäle mit Licht unterschiedlicher Wellenlänge (λ_1 bis λ_{16}) verfügt. Die einzelnen LEDs der LED-Lichtquellen 541 können bevorzugt in Form eines LED-Arrays auf einer gemeinsamen Leiterplatte 582, beispielsweise aus Aluminium, angeordnet sein. Benachbarte Einbaupositionen können zur Erhöhung der Intensität mit LED-Lichtquellen gleicher Wellenlänge bestückt sein. Im Bereich des vorderen, der Lichtverteilereinrichtung 542 benachbarten Eintrittsfensters 202 jeder Küvette 201 besitzt die Lichtverteilereinrichtung 542 eine kreisrunde Öffnung, die sogenannte Austrittsöffnung 547, durch welche das von den LEDs erzeugte Licht durch das Eintrittsfenster 202 in das Innere der Küvette 201 eingestrahlt wird. Die Durchführung 578 in der Küvettenaufnahme 579, zwischen der Austrittsöffnung 547 und dem Eintrittsfenster 202 in die Küvette 201 kann kanalförmig ausgeführt sein, ggf. Blenden beinhalten und bevorzugt aus einem Licht absorbierenden Material bestehen (siehe Fig. 8d).

Durch die Verteilung des Lichts innerhalb der Lichtverteilereinrichtung 542 durch multiple Streuungen und Reflexionen an den Innenwänden gelangt das Licht eines jeden optischen Kanals der LED-Lichtquellen 541 durch die kreisrunden Austrittsöffnungen 547 in das Eintrittsfenster 202 einer jeden, zugeordneten Küvette 201.

Die Messung der Intensität **I** des durch die Küvetten 201 transmittierten Lichts erfolgt mittels eines stationären Arrays von Fotodioden 551 (zumindest eine Fotodiode pro Küvette), welche jeweils fix hinter dem hinteren, von der Lichtverteilereinrichtung 542 abgewandten Austrittsfenster 203 der Küvetten 201 platziert sind.

Optional kann an jeder Küvette 201 eine zweite Fotodiode in einem vom durchgehenden Strahlengang um beispielsweise 90° verdrehten Winkel zur Durchführung nephelometrischer Streulichtmessungen angeordnet sein.

Zwecks Gewährleistung einer konstanten Umgebungstemperatur der LED-Lichtquellen 541 wird ein massiver Alu-Block 583 beispielsweise mit Hilfe von Peltier-Bauteilen temperiert (Kühl- und Heizmöglichkeit) an der Leiterplatte 582 der LED-Lichtquellen 541 angebracht.

Die in Fig. 9 schematisch dargestellte Elektronik für die optische Messeinheit 500 besteht aus mehreren Schaltungseinheiten, die auf mehreren Leiterplatten verteilt angeordnet und entsprechend deren Funktion am stationären Küvettenarray 200 (siehe Pfeil) geometrisch platziert sind.

Die Leiterplatte der Sendeeinheit 580 enthält im dargestellten Beispiel 16 parallel aufgebaute Stromquellen 581, die jeweils einer bestimmten Lichtquelle (LED 548) mit einer bestimmten Wellenlänge zugeordnet sind. Die Stromquellen 581 können von einem Optik-Kontroller (584) in der Stromstärke und in der Pulslänge geregelt werden, sodass ein gewünschter Stromimpuls in Länge und Stärke für den Lichtimpuls eingestellt werden kann. Auch die LED-Versorgungsspannung kann für jeden LED-Kanal individuell geregelt werden. Die Platine der Sendeeinheit 580 wird zwecks Thermostatisierung mit einem Alu-Block 583 samt Kühlrippen 577 (siehe Fig. 2a) verschraubt und mittels Peltier Elementen auf eine einstellbare Temperatur, beispielsweise zwischen 29°C und 41°C, geregelt. Die thermische Drift der Stromquellen 581 kann dadurch auf ein Minimum reduziert werden. Die in den Stromquellen 581 anfallende Verlustleistung wird durch die zeitlich aufeinanderfolgende Ansteuerung vergleichmäßigt. Es wird immer nur eine Stromquelle 581 pro Zeiteinheit aktiviert, somit wird auch immer nur Licht mit einer bestimmten, vorgegebenen Wellenlänge erzeugt.

Die eigentlichen Lichtquellen werden auf einer separaten, gekühlten Alu-Leiterplatte 582 mittels 16 selektierten LEDs 548 mit den gewünschten 16 Wellenlängen realisiert. Die Alu-Leiterplatte 582 wird wegen der besseren thermischen Ankopplung der LEDs verwendet, mit dem Alu-Block 583 verschraubt und somit auch auf konstanter Temperatur (z.B. +37°C) betrieben. Die LEDs haben trotz unterschiedlicher Pulslängen konstante mittlere Temperatur und erzeugen damit einen geringen spektralen Shift.

Die Alu-Leiterplatte bzw. Platine 582 mit den LEDs ist direkt an der Lichtverteilereinrichtung 542 (siehe Fig. 7a) angeordnet, um bestmögliche Lichteinkopplung in die Lichtverteilereinrichtung 542 zu garantieren. Das Licht der LEDs 548 wird über TIR Linsen 549 und Röhrenkörper 552 zunächst parallel ausgerichtet, dann über optische Filter 553 spektral gefiltert und anschließend im Inneren der Lichtverteilereinrichtung 542 soweit gleichmäßig diffus verteilt, sodass das Licht auf 16 nebeneinanderliegenden Austrittsöffnungen 547 zu den 16

Küvetten 201 des stationären Küvettenarrays (siehe Pfeil 200 in Fig. 9) ausgekoppelt werden kann.

Eine weitere Leiterplatte 585 ist mit bis zu 16 Monitor- oder Referenzfotodioden 575 ausgestattet, die das von den LEDs 548 erzeugte Licht vor der Passage der jeweiligen Küvette erfassen. Es können aber auch nur zwei globale Monitor bzw. Referenzfotodioden 575 zum Einsatz kommen. In diesem Fall wird das Licht nicht direkt vor jeder Küvette sondern an mehreren Stellen der Lichtverteilereinrichtung 542 gemessen. Aufgrund der konstanten geometrischen Verhältnisse kann das Licht vor jeder Küvette mit Hilfe eines Geometriefaktors umgerechnet werden.

Ausgangsseitig der Küvetten des Küvettenarrays 200 befindet sich die Leiterplatte 586 der Detektoreinheit 550. Diese Leiterplatte enthält 16 Fotodioden 551 für das aus den Küvetten 201 austretende Durchlicht. Die Detektoreinheit verarbeitet pro Küvette zwei Analogwerte der zwei zugeordneten Fotodioden 551, 575 von Durchlicht und Monitor- bzw. Referenzlicht. Für die Streulichtmessung (Nephelometrie) kann von jeder Küvette durch eine seitlich angeordnete Fotodiode ein dritter Analogwert erfasst werden, dessen Signalpfad jedoch aus Gründen der Übersichtlichkeit in Fig. 9 nicht weiter dargestellt ist.

Die zwei Signalpfade ausgehend von den Fotodioden 551, 575 werden durch zwei 16:1 Multiplexer 587, Inverter, Integratoren und ADCs zeitsynchron verarbeitet und in einen digitalen Messwert gewandelt. Die Multiplexer 587 ermöglichen es die beispielsweise 16 Küvettenkanäle auszuwählen und zeitlich nacheinander in konfigurierbarer Reihenfolge umzuschalten.

Falls das stationäre Küvettenarray 200 segmentiert ist, und jedem Segment 210 eine separate Lichtverteilereinrichtung 540 fix zugeordnet ist (siehe Fig. 7a/b) werden strichliert angedeutete, zusätzliche Leiterplatten bei der Sendeeinheit 580, der Leiterplatte für die LEDs 582, der Leiterplatte für die Monitor- bzw. Referenzdioden 575 und ggf. der Leiterplatte für die Detektoreinheit 586 eingesetzt. Beispielsweise können bei einer Anordnung von 96 Küvetten 201 im stationären Küvettenarray 200 sechs separate Lichtverteilereinrichtungen 540 mit jeweils 16 Austrittsöffnungen zu den fix zugeordneten Küvetten 201 vorgesehen sein.

Die zentrale Leiterplatte 584 für die optische Messeinheit 500 ist mit dem Optik-Kontroller bestückt. Die optische Steuereinheit wird durch eine programmierbare Logik (FPGA) als Statemachine realisiert und kann zeitgleich die Sendeeinheit 580 und die Detektoreinheit 586 bedienen. Für die Erzeugung des korrekten Zeitablaufs werden die einzelnen Lichtmessungen in Licht- und Dunkelmessungen zerlegt und können in einem Konfigurationsspeicher zeilenweise unterschiedlich parametrisiert werden. Die Statemachine arbeitet diese Konfigurationszeilen der Reihe nach ab, wobei auch Zeilen übersprungen werden können. Die Unterscheidung für Licht- und Dunkelmessung wird durch ein Flag in der Konfigurationszeile definiert, ebenso wie der gewünschte Küvettenkanal und die Lichtquelle. Des Weiteren sind in der Konfigurationszeile die gewünschten Delay Einstellungen, Stromstärke und Pulslänge enthalten, weiters die Auswahl der Referenz-Fotodiode, der LED-Versorgungsspannung, die Oversampling- und Averaging-Vorgabe sowie die Periodendauer.

Die Detektoreinheit 586 wird synchronisiert zur Sendeeinheit 580 angesteuert und kann durch globale Parameter mit Mittelung oder Oversampling Einstellungen gesetzt werden. Des Weiteren wird aus der Konfigurationszeile die gewünschte Integrationszeit ausgelesen, mit der das Lichtsignal integriert werden soll. Ebenso können hier mittels globaler Parameter die Delayzeit für den Integrator und die Integrationssteilheit gewählt werden, sodass man damit die Einschwingzeiten des Messsignals und die Integrationsgeschwindigkeit umschalten kann.

Der analoge Messwert wird somit aus der entsprechenden Fotodiode 551 mit Transimpedanzwandler über den Multiplexer 587 selektiert und mittels Inverter und Integrator und optionalem logarithmischem Verstärker gemessen und mit einem hochauflösenden ADC Messungen mit bzw. ohne Oversampling digitalisiert. Letztlich werden – falls auch eine Streulichtmessung erfolgt – drei Analogmesswerte (Durchlicht, Monitor- bzw. Referenzlicht, Streulicht) zeitgleich mit drei ADCs digitalisiert und als Rohmesswerte im internen Speicher zeilenweise abgelegt. Wesentlich ist, dass die Messung von Durchlicht und Monitor- bzw. Referenzlicht sowie ggf. Streulicht zeitgleich erfolgt.

Der interne Speicher enthält alle Rohdaten und wird vom Auswerteprozessor mittels Software zyklisch ausgelesen und durch einen Umrechnungsalgorithmus in einen endgültigen Messwert umgerechnet. Die Umrechnung berücksichtigt Dunkelwert

und Lichtwert und auch die I_0 Messung und I_1 Messung vor und nach Hinzumischen der Reagenzien. Auch die zeitliche Veränderung der Messwerte kann durch aufeinanderfolgende Messungen erfasst werden. Wesentlich ist, dass die Messungen periodisch erfolgen und entsprechend der eingestellten Periodendauer einen wiederholbaren Messzyklus ergeben.

Die berechneten Daten werden pro Küvette in definierte Datenpakete verpackt und mittels lokaler Ethernet Schnittstelle an den Hauptrechner 588 übermittelt. Durch diese Datenreduktion ist es möglich alle Küvetten des Küvettenarrays 200 der optischen Messeinheit 500 zu bearbeiten und an den Hauptrechner 588 zu übergeben.

Im Messverfahren ist die Messung von I bzw. I_0 in rascher Abfolge für jede Küvette mit einer hohen Abtastfrequenz ($>1\text{Hz}$) möglich. Dabei gibt es verschiedene Möglichkeiten die multiplen LED-Lichtquellen 541 und Fotodioden 551 der Detektionseinheit 500 anzusteuern bzw. auszulesen.

Das periodische Ansteuerungssignal der einzelnen LED-Lichtquellen 541 wird bezüglich Puls- und Integrationsdauer sowie der verwendeten Stromhöhe für jede Kombination aus Küvette und Wellenlänge für den verwendeten Messmodus festgelegt und während des Betriebs nicht verändert.

Im dargelegten Beispiel erfolgt die Ansteuerung von 16 LED-Lichtquellen 541 über 16 separate Stromquellen 581 und deren Umgebungshardware. Die Belichtung jeder Küvette mit jedem spektralen Kanal der LED-Lichtquellen 581 sowie die dabei verwendeten Integrationszeiten werden einzeln definiert (16 x 16 Kombinationen). Die einzelnen LEDs emittieren (bzw. in einzelnen Positionen zur Erhöhung der Intensität auch mehrere LEDs) im Zuge eines Messzyklus in sequentieller Reihenfolge jeweils einen Lichtpuls, der im Inneren der Lichtverteilereinrichtung 542 an den Innenwänden mehrfach reflektiert wird und schließlich durch die 16 Austrittsöffnungen 547 zu den 16 zugeordneten Küvetten 201 gelangt (siehe Fig. 8a).

Es sind verschiedene Messmodi vorgesehen:

Modus 1: Detektion des dynamischen LED-Blitzsignals mit konstanter Integrationszeit und variabler Stromstärke sowie Pulsdauer (256 Blitze)

Modus 2: Detektion des statischen LED-Signals mit variabler Integrationszeit (256 LED-Ansteuerungen) und variabler Stromstärke

Modus 3: Detektion des statischen LED-Signals mit variabler Integrationszeit (16 LED- Ansteuerungen)

Die Messung erfolgt für jede Kombination aus Küvette und Wellenlänge einzeln, wobei bei den Modi 1 und 2 für jeden Messpunkt ein Lichtpuls erzeugt wird.

Wie in Fig. 10a dargestellt, werden in den Modi 1 und 2 die spektralen Kanäle ($\lambda_1 \dots \lambda_{16}$) der einzelnen LED-Lichtquellen 581 in fester Reihenfolge aktiviert und deaktiviert. Die resultierenden Lichtblitze werden von der durch den Multiplexer 587 angewählten Fotodiode 551 detektiert und vermessen. Nach dem Durchlauf aller spektralen Kanäle wird auf die Sensorik von der Küvettenposition K1 auf die Küvettenposition K2 umgeschaltet und die hierfür benötigten Lichtblitze in derselben Reihenfolge erzeugt. Nach einem kompletten Durchlauf aller 16 Küvettenpositionen (also 16 x 16 Lichtblitzen) ist ein Sampling abgeschlossen und das nächste kann initiiert werden. Durch diesen Ablauf können bis zu vier Samplings pro Sekunde realisiert werden. In den Modi 1 und 2 werden abwechselnd Dunkel- und Lichtmessungen hintereinander ausgeführt, sodass in Summe 512 Einzelmessungen pro Sampling durchgeführt werden.

Das Messverfahren gemäß Modi 1 und 2 zeichnet sich somit dadurch aus, dass die spektralen Kanäle $\lambda_1 \dots \lambda_n$ der einzelnen LED-Lichtquellen 581 in einer vorgegebenen Reihenfolge aktiviert und deaktiviert werden, wobei jeweils die in einer ersten Küvettenposition K1 angeordnete Fotodiode 551 detektiert wird, sowie dass nach dem Durchlauf aller spektralen Kanäle in der ersten Küvettenposition K1 auf die nächste Küvettenposition K2 umgeschaltet wird. Die Zeitdauer für einen Zyklus in Messmodus 1 oder 2 beträgt $\geq 0,25$ Sekunden.

Im Messmodus 3, schematisch dargestellt in Fig. 10b, werden die LED-Lichtquellen 541 in anderer Reihenfolge als im Modus 1 bzw. 2 geschaltet.

Jede LED-Lichtquelle 541 bzw. jeder spektrale Kanal wird im Zyklus (angedeutet durch die strichpunktierte Linie) nur jeweils einmal eingeschaltet und danach alle 16 Küvetten hintereinander gemessen, wobei zwischen diesen Einzelmessungen keine Dunkelmessung erfolgt. Die erste Küvette K1 wird mit einem Delay

vermessen, sodass die zugeordneten Fotodioden 551 der Detektoreinheit 550 genug Zeit zum Einschwingen haben. Die weiteren Küvetten K2 bis K16 können ohne zusätzliche Einschwingzeit schneller hintereinander gemessen werden.

Innerhalb eines Zyklus wird jede LED nur einmal eingeschaltet, wobei jeweils alle 16 Küvetten vermessen werden. Falls eine Dunkelmessung erforderlich ist, wird einmal, beispielsweise am Anfang oder Ende des Zyklus für die Vermessung der 16 Küvetten ein Dunkelwert gemessen.

Bei 16 Wellenlängen bzw. 16 spektralen Kanälen ($\lambda_1 \dots \lambda_{16}$) und 16 Küvettenpositionen benötigt man 16×16 Lichtmessungen. Addiert man die 16 Dunkelmessungen (einmal pro Zyklus) ergibt das 272 Einzelmessungen. Die Zeitdauer für einen Zyklus in Messmodus 3 beträgt $\geq 0,5$ Sekunden.

Das Messverfahren gemäß Modus 3 zeichnet sich somit dadurch aus, dass der spektrale Kanal λ_1 der ersten LED-Lichtquellen 581 aktiviert wird, wobei in einer vorgegebenen Reihenfolge die in den Küvettenpositionen K1 ... Km angeordneten Fotodioden 551 detektiert werden, wobei nach dem Durchlauf aller Küvettenpositionen K1 ... Km der nächste spektrale Kanal λ_2 der nächsten LED-Lichtquellen 581 aktiviert wird.

Vorteil von Modus 3:

- Modus 3 ist in Summe schneller als die 512 abwechselnd ausgeführten Dunkel/Lichtmessungen von Modus 1 und Modus 2, weil insgesamt weniger Messungen und weniger Einschwingzeiten für die Fotodioden notwendig sind.
- Die Einschwingzeit der Fotodioden muss nur vor der ersten Lichtmessung der Küvette K1 berücksichtigt werden, die restlichen 15 Küvetten K2 bis K16 können unmittelbar darauf folgen.
- Insgesamt kommt man daher auf deutlich kürzere Abtastzeiten pro Zyklus gegenüber Modus 1 oder 2.

Zur Vermischung der Proben und Reagenzien ist dem gesamten Küvettenarray 200, bevorzugt einzelnen Gruppen von Küvetten 201, eine Mischereinheit zugeordnet. Die nicht weiter dargestellte Mischereinheit kann beispielsweise durch eine in

Rotation oder Vibration versetzbare Pipettiernadel realisiert werden, die zur Vermischung der Proben und Reagenzien in die jeweiligen Küvetten abgesenkt werden kann. Die Mischereinheit könnte auch durch einen Rührmechanismus entsprechend der eingangs zitierten WO 99/046601 A1 realisiert sein.

Die unten näher beschriebene Küvettenwascheinheit kann auch über ein Röhrelement verfügen, das zur Vermischung der Proben und Reagenzien in die jeweiligen Küvetten abgesenkt werden kann.

Die in Fig. 11 dargestellte Küvettenwascheinheit 600 ist über eine Aufnahme 601 entlang der Schiene 112 (siehe Fig. 4) in x-Richtung verfahrbar ausgeführt. Der Kopf 602 der Einheit 600 kann mit Hilfe eines vertikal ausgerichteten Schienenabschnitts 603, der in der Aufnahme 601 geführt ist, in z-Richtung auf und ab bewegt werden, um entweder die Waschkörper 610 oder die Trockenstempel 620 in die Küvetten 201 des Küvettenarrays 200 einzuführen. Über ein Verstellelement 604, das im Kopf 602 geführt ist und die beispielsweise vier Trockenstempel 620 sowie Waschkörper 610 trägt, kann durch eine Verschiebung in y-Richtung von der Waschposition in die Trocknungsposition umgeschaltet werden. Einzelne Finger 605, die die Waschkörper 610 und Trockenstempel 620 tragen, können – wie mit Pfeil 691 angedeutet – hochgeschwenkt werden, sodass nur eine oder wenige Küvetten 201 gleichzeitig gewaschen werden.

Fig. 12 zeigt in einer vergrößerten Schnittdarstellung den Aufbau einer mit dem allgemeinen Bezugszeichen 700 gekennzeichnete Nadelwascheinheit, die den im Wesentlichen baugleichen, an unterschiedlichen Positionen in den Fig. 3 bis 6 dargestellten Nadelwascheinheiten 700a1, 700a2, 700b1, 700b2 entspricht, und eine mit dem allgemeinen Bezugszeichen 301 gekennzeichnete Pipettiernadel, die den im Wesentlichen baugleichen, an unterschiedlichen Positionen in den Fig. 3 bis 6 dargestellten Pipettiernadeln 301a1, 301a2, 301b1, 301b2 entspricht. Die Hohnadel 307 der Pipettiernadel 301, wird durch eine Aufnahmeöffnung 711 im Gehäuse 710 einer Nadelwascheinheit 700 eingeführt, wobei gleichzeitig das Lumen der Hohnadel 307 mit einer Systemflüssigkeit 712 und die Außenseite der Nadel mit einer über seitliche Reinigungsdüsen 713 aus einer Ringkammer 715 zugeführten Spülflüssigkeit 714 gereinigt werden kann. Zur Innen- und Außenreinigung der Hohnadel 307 durch wiederholtes Ansaugen und Ausstoßen von Waschlösung aus dem unteren Teil der Nadelwascheinheit 700, kann über

einen radialen Einlass 716 Waschlösung vorgelegt werden, welche anschließend über eine Absaugöffnung 717 entleert werden kann.

Fig. 13 zeigt einen vergrößerten Ausschnitt aus dem linearen Küvettenarray 200 des Analysators 100 mit dem teilweise aufgeschnittenen Gehäuse 892 und einer darin angeordneten Küvette 201, welche zur Einstellung einer vorgebbaren Messtemperatur von einer Heizfolie 891 einer Thermostatisiereinheit 800 kontaktiert wird, deren elektrische Kontaktstifte 893 aus dem Gehäuse 892 austreten. Weitere elektrische Kontaktstifte 894 können für die Kontaktierung eines Temperatursensors vorgesehen sein. Die Küvette 201 weist seitlich in einem bodennahen Bereich, vorzugsweise planparallel zueinander angeordnete Messfenster, im dargestellten Beispiel Ein- und Austrittsfenster 202, 203 (Austrittsfenster nicht sichtbar) auf, die für die Eintrittsstrahlung und die Austritts- bzw. Messstrahlung der optischen Messeinheit 500 durchlässig sind. Im Bereich der Ein- und Austrittsfenster 202, 203 der Küvette 201 weist das Gehäuse 892 korrespondierende Öffnungen 895 auf. Die einzelnen Kontaktstifte 893, 894 rasten in entsprechende Kontaktöffnungen ein. Am Boden der Gehäuse 892 sind Rastelemente 896 angeformt, die zur Befestigung des Küvettenarrays 200 in einem Trägerelement einrasten.

Fig. 14 zeigt das Fluidikschaltbild einer Pipettiernadel 301, deren Hohnadel 307 über einen mit einer entgasten Flüssigkeit gefüllten Druckübertragungskanal 712 mit einer Präzisionskolbenpumpe 325, vorzugsweise einer von einem Schrittmotor angetriebenen Verdrängerpumpe (Dilutor), verbunden ist. Die Verdrängerpumpe verfügt seitlich über einen zusätzlichen Flüssigkeitsanschluss, der über ein Magnetventil 326 an eine Bereitstellungseinheit 320 für eine Systemflüssigkeit angeschlossen ist, die über eine Spülpumpe 321 aus einem Vorratsgefäß 322 z.B. entgastes, deionisiertes Wasser fördert, welches über ein Magnetventil 323 nachfüllbar, oder unter Druck setzbar ist.

Zur Detektion von Störungen verfügt der Druckübertragungskanal 712 in der Nähe der Pipettiernadel 301 über einen weiteren Anschluss zu einem Drucksensor 324, der mit einer hier nicht dargestellten Auswerte- und Kontrolleinheit, beispielsweise zur Detektion von Verstopfungen der Hohnadel 307, verbunden ist.

Beschreibung eines Pipettiervorgangs

Für den Transfer einer definierten Flüssigkeitsmenge mit der Pipettiernadel 301 wird diese zunächst in horizontaler Richtung zu einem ersten Gefäß bewegt, 5 μL Luft (Spacer) in die Spitze der Hohnadel 307 eingesaugt und die Pipettiernadel 301 in Richtung der Flüssigkeitsoberfläche des ersten Gefäßes abgesenkt. Um eine ausreichende, aber nicht zu große Eintauchtiefe der Pipettiernadel 301 zu gewährleisten, wird die Abwärtsbewegung der Hohnadel 307 in definierter Eintauchtiefe durch ein Signal einer Flüssigkeitsoberflächen-Detektionsvorrichtung (nicht dargestellt), beispielsweise mit kapazitivem Detektionsprinzip, gestoppt. Zur Aspiration einer definierten Menge an Flüssigkeit mit hoher Genauigkeit im μL Bereich wird nun durch Abwärtsbewegung des Arbeitskolbens der in Fig. 14 dargestellten Verdrängerpumpe (Dilutor) ein Unterdruck in der Hohnadel 307 der Pipettiernadel 301 erzeugt, welcher die Aspiration eines entsprechenden Flüssigkeitsvolumens aus einem ersten Gefäß bewirkt. Die Pipettiernadel 301 wird nun samt der aspirierten Flüssigkeit, welche durch eine Trennluftblase (Spacer) von der Systemflüssigkeit getrennt ist, zu einem zweiten Gefäß bewegt, wobei der Prozess nun in umgekehrter Richtung abläuft und die aspirierte Flüssigkeit über die Spitze der Hohnadel 307 in das zweite Gefäß abgegeben wird. Zumindest zwischen zwei Pipettiervorgängen mit unterschiedlichen zu pipettierenden Flüssigkeiten erfolgt stets eine Innen- und Außenreinigung der Pipettiernadel 301 in einer Nadelwascheinheit 700 (siehe Fig. 12).

Fig. 15 zeigt das Fluidikschaltbild einer Nadelwascheinheit 700 gemäß Fig. 12 mit darin abgesenkter Hohnadel 307 der Pipettiernadel 301. Das Gehäuse 710 der Nadelwascheinheit verfügt im oberen Bereich über eine konzentrisch umlaufende Ringkammer 715, die als Medienzuführung für mehrere innenliegende, konzentrisch ausgerichtete Reinigungsdüsen 713 fungiert, und die jeweils über Magnetventile mit einer Bereitstellungseinheit 719 für eine Spülflüssigkeit (beispielsweise deionisiertes Wasser), und eine Bereitstellungseinheit 727 für Trockenluft verbunden ist.

Ein in der Mitte der Höhe des Gehäuses 710 der Nadelwascheinheit 700 radial angeordneter Einlass 716 ist ebenfalls mit einem Magnetventil verbunden, und dient ausschließlich der Zufuhr von tensidhaltiger Waschlösung aus einer Bereitstellungseinheit 723.

Die Bereitstellungseinheiten 719 für eine Spülflüssigkeit und 723 für eine Waschlösung verfügen jeweils über eine Pumpe 720, 724, die eine tensidhaltige

Waschlösung bzw. Spülflüssigkeit aus den jeweiligen Vorratsbehältern 721, 725 fördern, die jeweils über ein Magnetventil 722, 726 nachfüllbar, oder unter Druck setzbar sind. Die Bereitstellungseinheit 727 für Luft weist eine Luftpumpe 728 zur Bereitstellung komprimierter Luft und ggf. eine Trocknungsvorlage (nicht dargestellt) auf.

Die am Boden der Nadelwascheinheit 700 befindliche Absaugöffnung 717 ist über ein Magnetventil 718 mit der unter Unterdruck stehenden Abwassersammeleinheit 729 verbunden, welche im Wesentlichen aus einem Sammelbehälter 730 besteht, der im Gasraum über der Flüssigkeit über einen Anschluss zu einer Vakuumpumpe 731 verfügt, die über ein Magnetventil mit dem Sammelbehälter 730 verbunden ist. Die gesammelten Abwässer können über ein Magnetventil 732 am Boden des Sammelbehälters 730 abgeführt werden und einer weiteren Abwasserbehandlung zugeführt werden.

Beschreibung eines Nadelwaschvorgangs

In einem typischen Waschprozess der Pipettiernadel 301 wird diese zunächst horizontal zur Nadelwascheinheit 700 bewegt und in die untere Halteposition der Waschkammer abgesenkt. Alle bei der Reinigung der Pipettiernadel 301 anfallenden Abwässer werden über die am Boden befindliche Absaugöffnung 717 abgesaugt, gesammelt, und gegebenenfalls nachbehandelt. Anschließend werden über die in Fig. 14 dargestellte Präzisionskolbenpumpe 325 der Pipettiernadel 301 zunächst in und an der Nadelspitze befindliche Restmengen der zuletzt pipettierten Flüssigkeit entleert und abgesaugt. Schließlich wird die abgesenkte Pipettiernadel 301 von hinten mittels der in Fig. 14 dargestellten Bereitstellungseinheit 320 für Systemflüssigkeit gespült.

In einem nächsten Schritt wird (bei geschlossenem Magnetventil 718 an der Absaugöffnung 717) durch den Einlass 716 im Gehäuse 710 der Nadelwascheinheit 700 ein definiertes Volumen tensidhaltiger Waschlösung eingeleitet, wodurch sich die Kammer im unteren Teil mit einem definierten Pegel an Waschlösung füllt. Die Hohnadel 307 der Pipettiernadel 301 wird so weit abgesenkt, dass durch das Eintauchen in die Waschlösung eine Außenbenetzung der Nadel, und durch Aufsaugen der Waschlösung in das Nadelinnere eine Innenbenetzung der Hohnadel 307 erfolgen kann. Anschließend wird die aspirierte Waschlösung wieder

ausgestoßen, wobei der Prozess des Aufsaugens und Ausstoßens der Waschlösung mehrfach wiederholt werden kann, um die Reinigungswirkung zu verbessern.

In einem letzten Schritt wird die kontaminierte Waschlösung abgesaugt und das Innere der Hohnadel 307 mit Systemflüssigkeit (z.B. entgastes, deionisiertes Wasser) gespült, während die Außenseite der Hohnadel 307 gleichzeitig durch die obenliegenden, konzentrisch angeordneten Reinigungsdüsen 713 mit Spülflüssigkeit aus der Bereitstellungseinheit 719 gespült wird, wobei die Spitze der Hohnadel 307 von unten nach oben bewegt wird, um die Reinigungswirkung zu verbessern.

Nach Beendigung der simultanen Innen- und Außenspülung wird die Hohnadel 307 erneut in die untere Halteposition bewegt, die Medienzuführung der Reinigungsdüsen 713 auf die Bereitstellungseinheit 727 für komprimierte Luft umgeschaltet und die Spitze der Hohnadel 307 erneut von unten nach oben bewegt, wodurch anhaftende Wassertropfen von der Nadeloberfläche rasch entfernt werden können. Die Pipettiernadel 301 kann nun aus der Nadelwascheinheit 700 bewegt werden, und ist nach der Aspiration eines Trennluft-Spacers (5 µL) erneut für eine Pipettierung bereit.

Fig. 16 zeigt das Fluidikschaltbild und den Längsschnitt eines am Verstellelement 604 angelenkten Fingers 605 der Küvettenwaschstation 600 mit einem Waschkörper 610 und einem Trockenstempel 620 (siehe auch Fig. 9), wobei die Beschreibungen der Bereitstellungseinheiten 630 (Spülflüssigkeit), 634 (Waschlösung) und 638 (Luft), sowie der Abwassersammeleinheit 640 den Bereitstellungseinheiten 719 (Spülflüssigkeit), 723 (Waschlösung), 727 (Luft) und 729 (Abwasser) der Figurenbeschreibung zu Fig. 13 entnommen werden können, die mit den in Fig. 14 dargestellten Einheiten funktionsgleich, bzw. baugleich sind.

Der Waschkörper 610, sowie der Trockenstempel 620 des Fingers 605 der Küvettenwaschstation 600 können durch horizontale und vertikale Translationsbewegungen nacheinander in die zu waschende Küvette 201 eines linearen Küvettenarrays abgesenkt werden, wobei nach dem Absenken in die Küvette 201 jeweils ein umlaufender Spalt von weniger als 1 mm zwischen der Innenseite der Küvette 201 und dem Waschkörper oder Trockenstempel frei bleibt, um eine kontrollierte Strömung der Reinigungsmedien entlang der inneren Küvettenwandung zu ermöglichen.

Der Waschkörper 610 verfügt an seinem oberen Ende über eine Elastomerdichtung 611, die ein Austreten der Reinigungsmedien zwischen dem oberen Küvettenrand und der Unterseite des Fingers 605 während des Waschvorgangs verhindert. Um den Schaft des in der Mitte des Waschkörpers 610 verlaufenden Steigkanals 612 zur Absaugung der Abwässer und Abluft herum ist eine ringförmig umlaufende Medienzuführung angeordnet, die ein Spülen der Küvetteninnenseite von oben nach unten ermöglicht (siehe Pfeile). Der Waschkörper 610 kann über entsprechende Magnetventile mit tensidhaltiger Waschlösung aus der Bereitstellungseinheit 634, Spülflüssigkeit (beispielsweise deionisiertes Wasser) aus der Bereitstellungseinheit 630, oder mit komprimierter Luft aus der Bereitstellungseinheit 638 beschickt werden, welche über die unter Unterdruck stehende Abwassersammeleinheit 640 abgeführt werden, in dem diese über ein Magnetventil mit der unter Unterdruck stehenden Abwassersammeleinheit 640 zugeführt werden. Die Abwassersammeleinheit 640 besteht im Wesentlichen aus einem Sammelbehälter 730, der im Gasraum über der Flüssigkeit über einen Anschluss zu einer Vakuumpumpe 642 verfügt, die über ein Magnetventil mit dem Sammelbehälter 641 verbunden ist. Die gesammelten Abwässer können über ein Magnetventil 643 am Boden des Sammelbehälters 641 abgeführt werden und einer weiteren Abwasserbehandlung zugeführt werden.

Der Trockenstempel 620 besteht aus einem porösen luftdurchlässigen Material, und weist im Inneren einen nicht ganz bis zum Boden reichenden Längskanal 621 auf, welcher der Zuführung und Verteilung der komprimierten Luft durch die Wand des porösen Trockenstempels 620 hindurch in die Küvette 201 dient. Der Trockenstempel 620 schließt an der Unterseite des Fingers 605 nicht mit einer Dichtung ab, sondern steht im abgesenkten Zustand etwas über und bildet zwischen der Oberseite der Küvette 201 und Fingerunterseite einen umlaufenden Luftaustrittsspalt (siehe waagrechte Pfeile). Der Trockenstempel 620 kann über ein Magnetventil mit komprimierter Luft aus der Bereitstellungseinheit 638 verbunden werden.

Beschreibung eines Küvettenwaschvorgangs

In einem die eigentliche Reinigung vorbereitenden Schritt wird der Waschkörper 610 in die zu waschende Küvette 201 abgesenkt und das Reagenzien/Probengemisch, welches sich nach der Analyse in der Küvette 201

befindet, über den zentralen Steigkanal 612 abgesaugt und der Abwassersammeleinheit 640 zugeführt.

In einem ersten Reinigungsschritt wird mit Waschlösung aus der Bereitstellungseinheit 634, Spülflüssigkeit aus der Bereitstellungseinheit 630 und schließlich komprimierter Luft aus der Bereitstellungseinheit 638 gespült, wobei diese Reinigungssequenz mit den genannten Medien mehrfach wiederholt werden kann, um die Reinigungswirkung zu verbessern.

Der Waschkörper 610 wird nun aus der gewaschenen, jedoch Restfeuchte enthaltenden Küvette 201 gehoben, und der Finger in y-Richtung bewegt.

In einem zweiten Reinigungsschritt wird nun der Trockenstempel 620 in z-Richtung in die Küvette 201 abgesenkt und mit trockener komprimierter Luft aus der Bereitstellungseinheit 638 für eine bestimmte Zeitspanne Luft an der Küvetteninnenseite vorbeigeblasen, wobei die hierfür benötigte Luft aus dem porösen Körper des Trockenstempels 620 gleichmäßig austritt, von unten nach oben an der Innenseite der Küvette 201 entlangstreicht, und am Schaft des Trockenstempels 620 austritt.

Beispiele:

Der automatische Analysator gemäß Fig. 3 bis 5 arbeitet beispielsweise wie folgt:

Im Vorfeld einer Analyse, d.h. der Bestimmung eines Analyten A_x einer Analysenprobe P_x stellt die Steuereinheit des Analysators aus den bekannten und vorher eingegebenen Informationen alle für die Analyse des Analyten A_x benötigten Daten zusammen (Analysenprotokoll, Positionen der Gefäße 921, 951a, 951b mit der Analysenprobe und mit den für die Analyse erforderlichen Reagenzien, Position einer freien Küvette 201 im Küvettenarray 200, Küvettentemperatur, Auswahl des Messablaufs, der Kalibrierdaten, der Mess- und Auswertealgorithmen).

Beispiel: Einzelanalyse

Phase 1

Zu Beginn und während der Analyse wird die Temperatur der für die Analyse vorgesehenen Küvette 201 mittels der der Küvette 201 zugeordneten Thermostatisiereinheit 800 auf eine vorbestimmte Temperatur geregelt.

Von der ersten Pipettiernadel 301b1 des T-förmigen Pipettors 300b wird im Probenlager 920 aus einem ersten Probengefäß 921 eine vorbestimmte Menge einer ersten Analysenprobe aufgenommen und eine vorbestimmte Menge davon in eine freie Küvette 201 abgegeben. Im Anschluss an den Pipettiervorgang wird die Pipettiernadel 301b1 in der ersten Nadelwascheinheit 700b1 des Pipettors 300b gewaschen und bereitgestellt.

Phase 2

Von einer Pipettiernadel 301a1 des L-förmigen Pipettors 300a wird im Reagenzienlager 950a aus einem ersten Reagenziengefäß 951a eine vorbestimmte Menge einer ersten Reagenzflüssigkeit aufgenommen und eine vorbestimmte Menge in die Küvette 201 pipettiert. Danach werden die beiden Flüssigkeiten in der Küvette durch kurzzeitiges (wenige Sekunden) Einschalten der, der Küvette zugeordneten Mischereinheit 400 vermischt. Im Anschluss an den Pipettiervorgang wird die Pipettiernadel 301a1 in einer ersten Nadelwascheinheit 700a1 des L-förmigen Pipettors 300a gewaschen und bereitgestellt.

Phase 3

Abhängig vom jeweiligen Analyseprotokoll wird von der zweiten Pipettiernadel 301b2 des T-förmigen Pipettors 300b im Reagenzienlager 950b eine vorbestimmte Menge einer zweiten Reagenzflüssigkeit aus einem Reagenziengefäß 951b aufgenommen und davon eine vorbestimmte Menge in die Küvette 201 dispensiert. Danach wird der Inhalt der Küvette durch kurzzeitiges (wenige Sekunden) Einschalten einer, der Küvette 21 zugeordneten Mischereinheit vermischt. Im Anschluss an den Pipettiervorgang wird die Pipettiernadel 301b2 in der zweiten Nadelwascheinheit 700b2 des T-förmigen Pipettors 300b gewaschen und bereitgestellt.

Phase 4

Die Phase 4 beginnt mit den photometrischen Messungen an Küvette 201, in der Regel nach Abschluss der Phase 2.

Die stationäre, optische Messeinheit 500 sammelt an den Austrittsfenstern 203 der Küvetten 201 die austretende Messstrahlung und bildet mit Hilfe der Auswerteelektronik (siehe Fig. 9) einen Messwert.

Während die chemische Reaktion in der Küvette 201 zwischen Probe und Reagenz abläuft, können in definierten Zeitabständen Messpunkte generiert werden. Abhängig vom jeweiligen Analyseprotokoll werden singuläre oder – bei kinetischen Messungen – zeitabhängige Messwerte bei einer oder mehreren Wellenlängen gewonnenen, und mit vorbekannten, der jeweiligen Analyse zugeordneten Referenz- und Kalibrierwerten, zu einem Konzentrationswert des Analyten verrechnet und angezeigt.

Abhängig von der Art der jeweiligen Analyse und Probe kann sich der Messvorgang – insbesondere bei kinetischen Messungen - über sehr unterschiedliche Zeiträume von wenigen Sekunden bis in den zweistelligen Minutenbereich erstrecken.

Unmittelbar nach dem Abschluss der photometrischen Messung wird die Küvette 201 zum Waschen mit der Küvettenwascheinheit 600 freigegeben. Der Waschprozess mittels Küvettenwascheinheit 600 erfolgt umgehend nach Freigabe der Küvette, vorzugsweise zusammen mit mehreren benachbarten, ebenfalls zum Waschen freigegebenen Küvetten 201 und nach "frei werden" der verfahrenbaren Küvettenwascheinheit 600. Nach dem Waschen und Trocknen wird die Küvette 201 für die nächste Analyse bereitgestellt.

Beispiel: multiple Analysen

Im Vorfeld der Durchführung multipler Analysen wird das Probenlager 920 mit den Proben P_1 bis P_n manuell oder automatisch beschickt. Die Art und Anzahl der für jede Probe P_x durchzuführende Analysen A_1 bis A_n wird in die Steuerung des Analysators 100 eingegeben. Gegebenenfalls werden die Reagenzienlager 950a, 950b mit den für die durchzuführenden Analysen erforderlichen Reagenzien beschickt oder nachbeschickt.

Für jede durchzuführende Analyse $P_x A_x$ werden die oben beschriebenen Phasen 1 bis 4 durchlaufen, jeweils beginnend mit der Phase 1.

Nachdem der Pipettor 300b in den Phasen 1 und 3 von der durchzuführenden Analyse $P_x A_x$ in Anspruch genommen wird, kann die Phase 1 der nachfolgenden Analysen $P_x A_{x+1}$ bzw. $P_{x+1} A_x$ erst nach Abschluss der Phase 1 und außerhalb der Phase 2 der laufenden Analysen beginnen, und zwar für so viele nachfolgende Analysen wie es "freie", d.h. nicht von anderen Analyseprozessen beanspruchte Küvetten, gibt.

Das erfindungsgemäße Konzept ermöglicht es – im Gegensatz zu den eingangs beschriebenen Systemen – dass nach abgeschlossener Messung eine Küvette umgehend gewaschen und für einen neuen Test bereitgestellt werden kann, ohne dass dadurch die Abläufe der noch laufenden Analyseprozesse nachteilig gestört werden.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Automatischer Analysator (100) zur Durchführung von chemischen, biochemischen und/oder immunchemischen Analysen von flüssigen Proben, die in einem Probenlager (920) des Analysators vorliegen, unter Zuhilfenahme von flüssigen Reagenzien, die in zumindest einem Reagenzienlager (950a, 950b) des Analysators vorliegen,

mit Küvetten (201) zur Aufnahme der flüssigen Proben und Reagenzien, die jeweils ein seitliches Eintrittsfenster (202) und zumindest ein seitliches Austrittsfenster (203) aufweisen, wobei eine Vielzahl von Küvetten (201) als zumindest ein stationäres, lineares Küvettenarray (200) im Analysator angeordnet ist,

mit verfahrbaren und stationären Automatenkomponenten, zumindest umfassend:

- einen entlang einer durch das lineare Küvettenarray (200) definierten Bewegungslinie in x-Richtung verfahrbar ausgeführten Pipettor (300a, 300b), der mit zumindest einer Pipettiernadel (301a1, 301a2, 301b1, 301b2) ausgestattet ist, die in z-Richtung in die Küvetten (201) absenkbar ausgeführt ist und in einer auf die x-Richtung im Wesentlichen normal stehenden y-Richtung zwischen den Küvetten (201) und dem Probenlager (920) und/oder dem Reagenzienlager (950a, 950b) verfahrbar ausgeführt ist,
- eine Mischereinheit zur Vermischung der Proben und Reagenzien in den Küvetten (201),
- eine optische Messeinheit (500),
 - mit einer stationären Lichtbereitstellungseinheit (540), die zumindest eine Lichtverteilereinrichtung (542) aufweist, die das Licht mehrerer im UV/VIS/NIR-Wellenlängenbereich spektral unterschiedlich emittierender LED-Lichtquellen (541) in die Eintrittsfenster (202) der einzelnen Küvetten (201) des Küvettenarrays (200) einspeist, sowie
 - mit einer stationären, den Austrittsfenstern (203) der Küvetten (201) zugeordneten Detektionseinheit (550), die mehrere Fotodioden (551) aufweist,

- eine in x-Richtung verfahrbar ausgeführte Küvettenwascheinheit (600) zur Reinigung der Küvetten (201),
- eine Nadelwascheinheit (700a1, 700a2, 700b1, 700b2) zur Reinigung der zumindest einen Pipettiernadel (301a1, 301a2, 301b1, 301b2),
- eine stationäre Thermostatisiereinheit (800) zur Einstellung einer vorgebbaren Messtemperatur in den Küvetten (201), sowie
- eine Auswerte- und Steuereinheit (588, 584),

wobei die Lichtverteilereinrichtung (542) einen Hohlraum aufweist, dessen innere Flächen (543, 544, 545) zumindest teilweise verspiegelt und/oder diffus reflektierend ausgeführt sind, und

wobei jeder Küvette (201) des stationären Küvettenarrays (200) zumindest eine Fotodiode (551) fix zugeordnet ist.

2. Analysator nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Lichtverteilereinrichtung (542) für jede LED-Lichtquelle (541) eine Eintrittsöffnung (546) zur Einspeisung des Lichts in den Hohlraum aufweist und dass die Lichtverteilereinrichtung (542) für jede Küvette (201) des Küvettenarrays (200) eine Austrittsöffnung (547) zur Einspeisung des Lichts in die Küvette (201) aufweist.
3. Analysator nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die den Austrittsöffnungen (547) zu den Küvetten (201) gegenüberliegende, innere Fläche (543) der Lichtverteilereinrichtung (542) diffus reflektierend ausgeführt ist.
4. Analysator nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die den Eintrittsöffnungen (546) der LED-Lichtquellen (541) gegenüberliegende, innere Fläche (544) der Lichtverteilereinrichtung (542) gewellt und reflektierend ausgeführt ist.
5. Analysator nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest einzelne LED-Lichtquellen (541) der Lichtbereitstellungseinheit (540) zur Verbesserung der spektralen Charakteristik optische Filter, beispielsweise Farbfilter oder Interferenzfilter, aufweisen.

6. Analysator nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das optische Filter als zumindest ein schmalbandiges Interferenzfilter (553) ausgeführt ist und dass im Lichtpfad eingangsseitig des Interferenzfilters (553) zumindest ein optisches Element zur Kollimation des Lichts angeordnet ist.
7. Analysator nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die LED-Lichtquelle (541) zur Kollimation des emittierten Lichts eine in einer TIR-Linse (549) angeordnete LED (548) aufweist.
8. Analysator nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass im Lichtpfad eingangsseitig des optischen Filters, insbesondere des Interferenzfilters (553), ein Röhrenkörper (552) zur Eliminierung nicht-paralleler Strahlanteile angeordnet ist.
9. Analysator nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Röhrenkörper (552) parallel zur Längsachse der LED-Lichtquelle (541) verlaufende, längliche Durchgangsöffnungen (570) aufweist, deren Wände (571) aus einem Licht absorbierenden Material bestehen oder mit einem derartigen Material beschichtet sind.
10. Analysator nach einem der Ansprüche 2 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass an der Lichtverteilereinrichtung (542) ausgangsseitig von in einer Wand der Lichtverteilereinrichtung (542) angeordneten Durchgangsöffnungen oder Lochblenden (576) Referenzdetektoren (575) angeordnet sind.
11. Analysator nach einem der Ansprüche 2 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das stationäre Küvettenarray (200) segmentiert ist, und jedem Segment (210) eine separate Lichtverteilereinrichtung (540) fix zugeordnet ist.
12. Analysator nach einem der Ansprüche 2 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die den einzelnen Küvetten (201) des stationären Küvettenarrays (200) fix zugeordneten Fotodioden (551) der Detektionseinheit (550) als Fotodiodenarray auf einer gemeinsamen Platine angeordnet sind.
13. Analysator nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Analysator (100) zwei unabhängig voneinander in x-Richtung verfahrbare Pipettoren (300a, 300b) aufweist.

14. Analysator nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein Pipettor (300a, 300b) zwei unabhängig voneinander, parallel zueinander in y-Richtung verfahrbare Pipettiernadeln (301a1, 301a2, 301b1, 301b2) aufweist.
15. Analysator nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Nadelwascheinheit (700a1, 700a2, 700b1, 700b2) am Pipettor (300a, 300b) angeordnet und mit diesem verfahrbar ausgeführt ist.
16. Analysator nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Küvettenwascheinheit (600) zur Reinigung der Küvetten (201) als verfahrbare Automatenkomponente ausgeführt ist, die in jeder Waschposition auf eine Küvette (201) oder eine Gruppe von Küvetten, vorzugsweise auf zwei bis fünf nebeneinander angeordnete Küvetten (201), gleichzeitig Zugriff hat.
17. Analysator nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Thermostatisiereinheit (800) zur Einstellung einer vorgebbaren Messtemperatur Heizfolien (891) umfasst, die einzelne Küvetten (201) oder Gruppen von Küvetten (201) thermisch kontaktieren und mit unterschiedlichen Temperaturniveaus beaufschlagbar sind.
18. Analysator nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Küvetten (201) in einem bodennahen Bereich, vorzugsweise planparallel zueinander angeordnete, Ein- (202) und Austrittsfenster (203) aufweisen, die für die Eintritts- und Austrittsstrahlung bzw. Messstrahlung der optischen Messeinheit (500) durchlässig sind.
19. Verfahren zur automatischen chemischen, biochemischen und/oder immunchemischen Analyse von flüssigen Proben, die in einem Probenlager (920) eines Analysators vorliegen, unter Zuhilfenahme von flüssigen Reagenzien, die in zumindest einem Reagenzienlager (950a, 950b) des Analysators vorliegen, zur Ermittlung zumindest einer Analytkonzentration in der Probe, gekennzeichnet durch folgende Schritte:
 - Transferieren einer vorbestimmten Menge einer flüssigen Probe von einem Probengefäß (921) im Probenlager (920) in eine Küvette (201) eines

stationären, linearen Küvettenarrays (200) mittels eines entlang des Küvettenarrays verfahrbaren, ersten Pipettors (300b);

- Transferieren einer vorbestimmten Menge einer Reagenzflüssigkeit von einem Reagenziengefäß (951a) des Reagenzienlagers (950a) in die Küvette (201) des stationären, linearen Küvettenarrays (200) mittels des ersten Pipettors (300b) oder mittels eines zweiten, unabhängig vom ersten verfahrbaren Pipettors (300a);
- jeweils Waschen der Pipettiernadeln (301a1, 301a2, 301b1, 301b2) des ersten und/oder zweiten Pipettors (300a, 300b) nach jedem Pipettiervorgang;
- Vermischen der Flüssigkeiten in der Küvette (201);
- gegebenenfalls Transferieren einer vorbestimmten Menge einer weiteren Reagenzflüssigkeit von einem Reagenziengefäß (951b) des Reagenzienlagers (950b) in die Küvette (201) des stationären, linearen Küvettenarrays (200) mittels des ersten oder des zweiten Pipettors (300a, 300b);
- gegebenenfalls nochmaliges Vermischen der Flüssigkeiten in der Küvette (201);
- fotometrische Vermessung des Inhalts der Küvette (201) mittels einer entlang des Küvettenarrays (200) angeordneten, optischen Messeinheit (500) mit einer stationären Lichtbereitstellungseinheit (540) und einer stationären Detektionseinheit (550); sowie Ermittlung zumindest eines Messwertes;
- Berechnen und Anzeigen der Analytkonzentration basierend auf dem ermittelten Messwert und vorbekannten oder vorbestimmten Referenz- und Kalibrierwerten;
- Waschen und Trocknen der Küvette (201) mittels einer entlang des Küvettenarrays (200) verfahrbaren Küvettenwascheinheit (600); sowie

- Bereitstellen der Küvette (201) für eine nachfolgende Analyse.
20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass zur fotometrischen Vermessung des Inhalts der Küvetten (201) - in zeitlicher Abfolge nacheinander - durch mehrere im UV/VIS/NIR-Wellenlängenbereich spektral unterschiedlich emittierende LED-Lichtquellen (541) Licht in zumindest eine Lichtverteilereinrichtung (542) der stationären Lichtbereitstellungseinheit (540) eingestrahlt wird, die zumindest ein Segment des Küvettenarrays (200) optisch kontaktiert, wobei das Licht der einzelnen LED-Lichtquellen (541) in seitliche Eintrittsfenster (202) der einzelnen Küvetten (201) des Küvettenarrays (200) eingespeist wird, sowie dass die aus seitlichen Austrittsfenstern (203) der Küvetten (201) austretende Messstrahlung mit Hilfe von zumindest einer, jeder Küvette (201) fix zugeordneten Fotodiode (551) der stationären Detektionseinheit (550) detektiert wird.
 21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass die spektralen Kanäle ($\lambda_1 \dots \lambda_n$) der einzelnen LED-Lichtquellen (581) in einer vorgegebenen Reihenfolge aktiviert und deaktiviert werden, wobei jeweils die in einer ersten Küvettenposition (K1) angeordnete Fotodiode (551) detektiert wird, sowie dass nach dem Durchlauf aller spektralen Kanäle ($\lambda_1 \dots \lambda_n$) in der ersten Küvettenposition (K1) auf die nächste Küvettenposition (K2) umgeschaltet wird. (Modus 1 und Modus 2)
 22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass nach jeder Deaktivierung einer der LED-Lichtquellen (581) eine Dunkelmessung an der jeweiligen Fotodiode (551) durchgeführt wird.
 23. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass der spektrale Kanal (λ_1) der ersten LED-Lichtquellen (581) aktiviert wird, wobei in einer vorgegebenen Reihenfolge die in den Küvettenpositionen (K1 ... Km) angeordneten Fotodioden (551) detektiert werden, sowie dass nach dem Durchlauf aller Küvettenpositionen (K1 ... Km) der nächste spektrale Kanal (λ_2) der nächsten LED-Lichtquellen (581) aktiviert wird. (Modus 3)

24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass vor jeder Umschaltung auf den nächsten spektralen Kanal ($\lambda_2 \dots \lambda_n$) eine Dunkelmessung an der jeweiligen Fotodiode (551) durchgeführt wird.

2018 04 23
LU

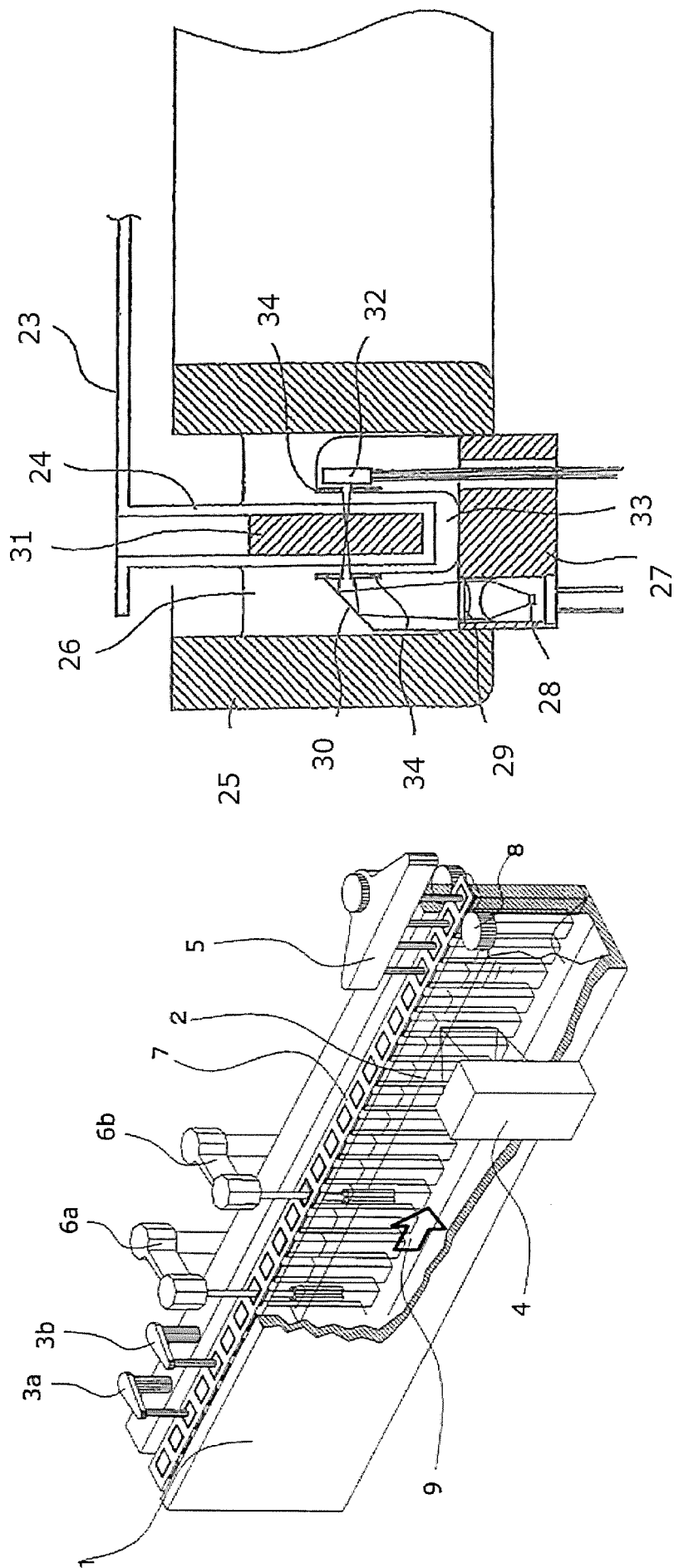


Fig. 2 (PRIOR ART)

Fig. 1 (PRIOR ART)

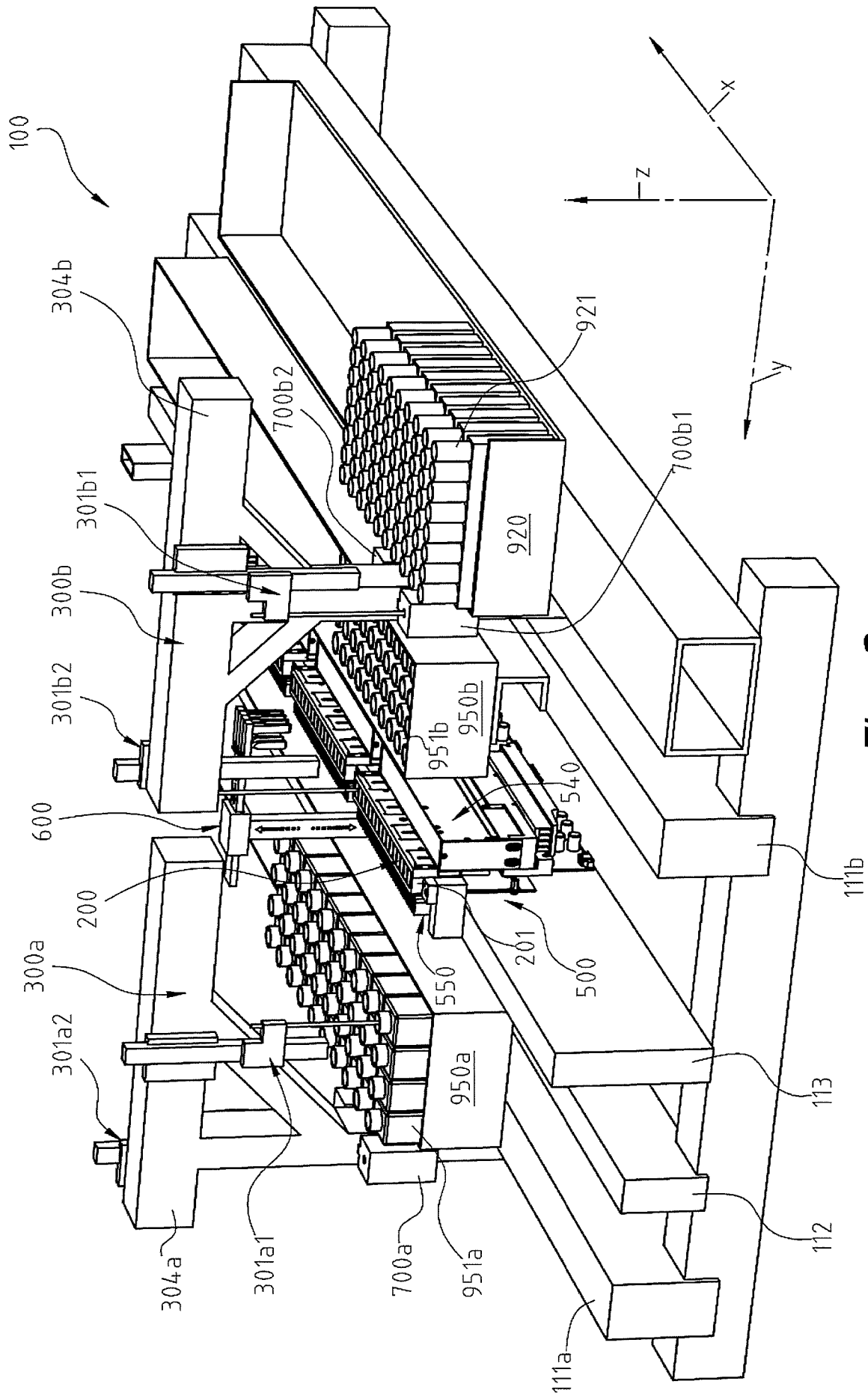


Fig. 3

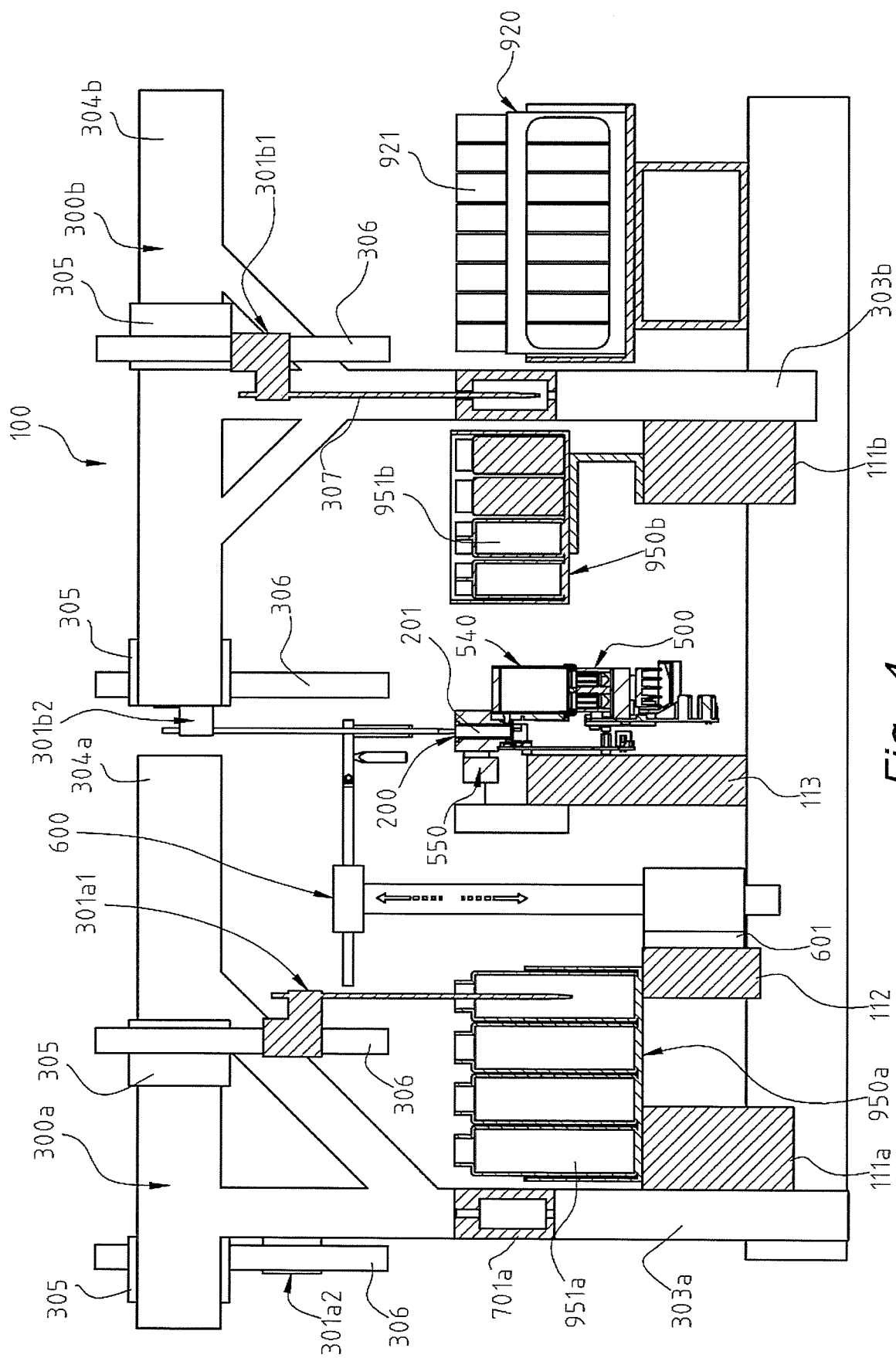


Fig. 4

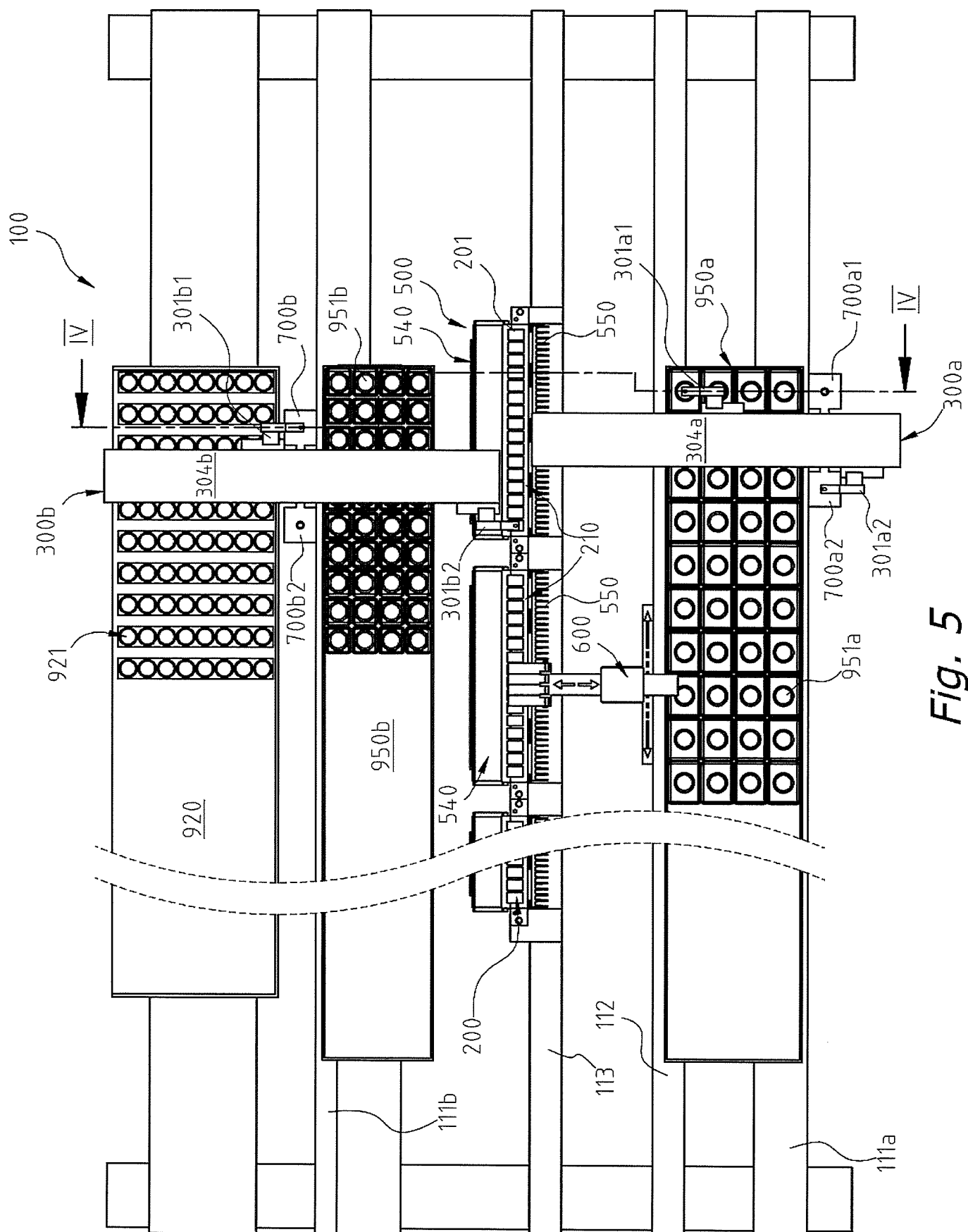
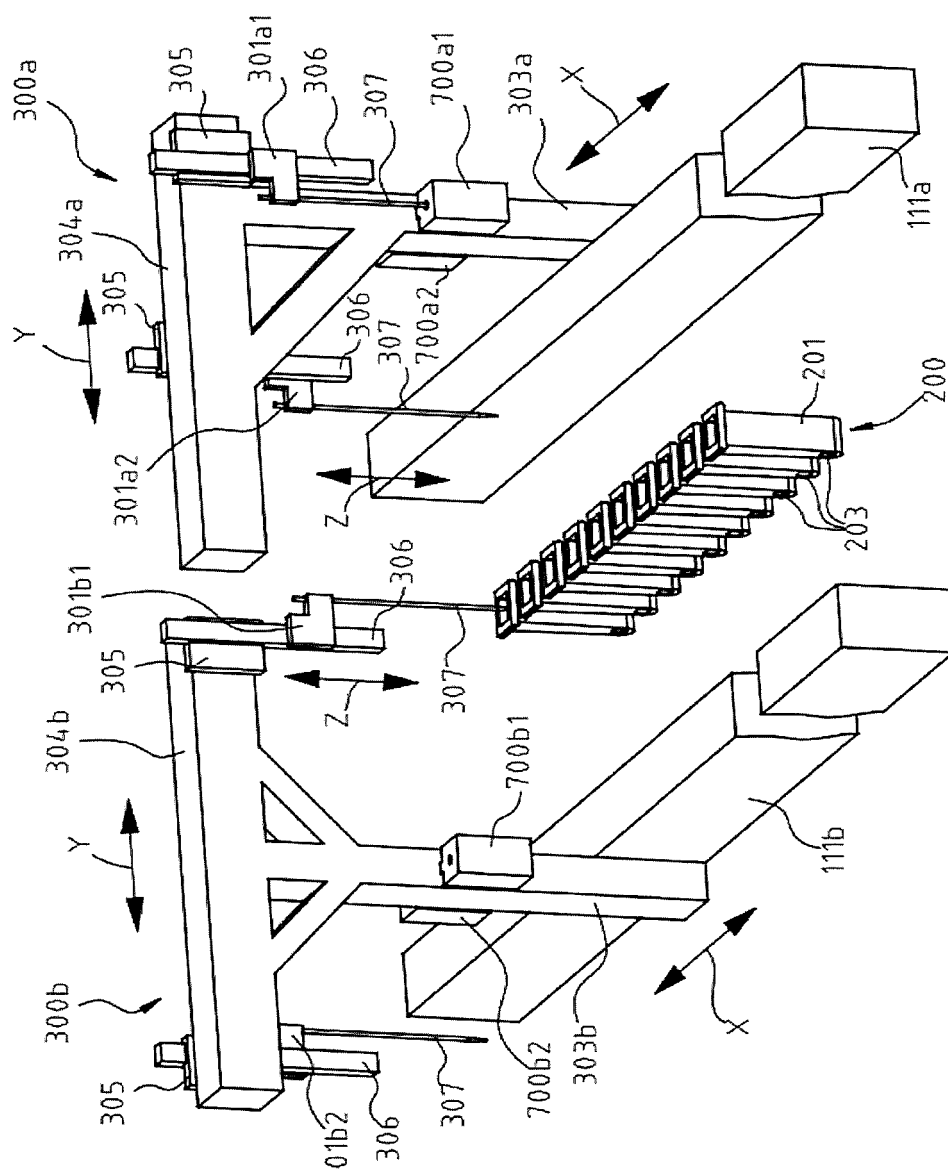


Fig. 5



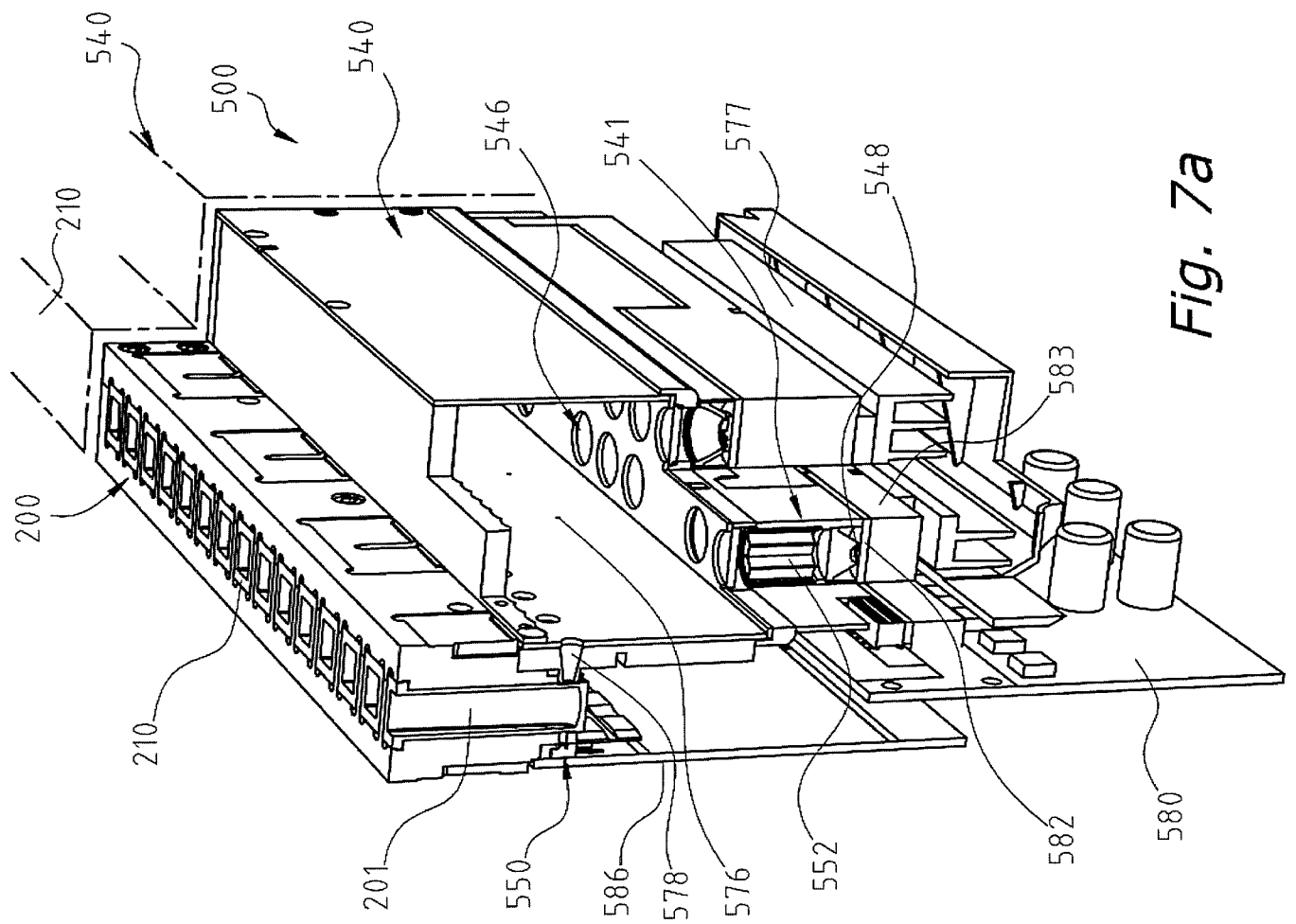


Fig. 7a

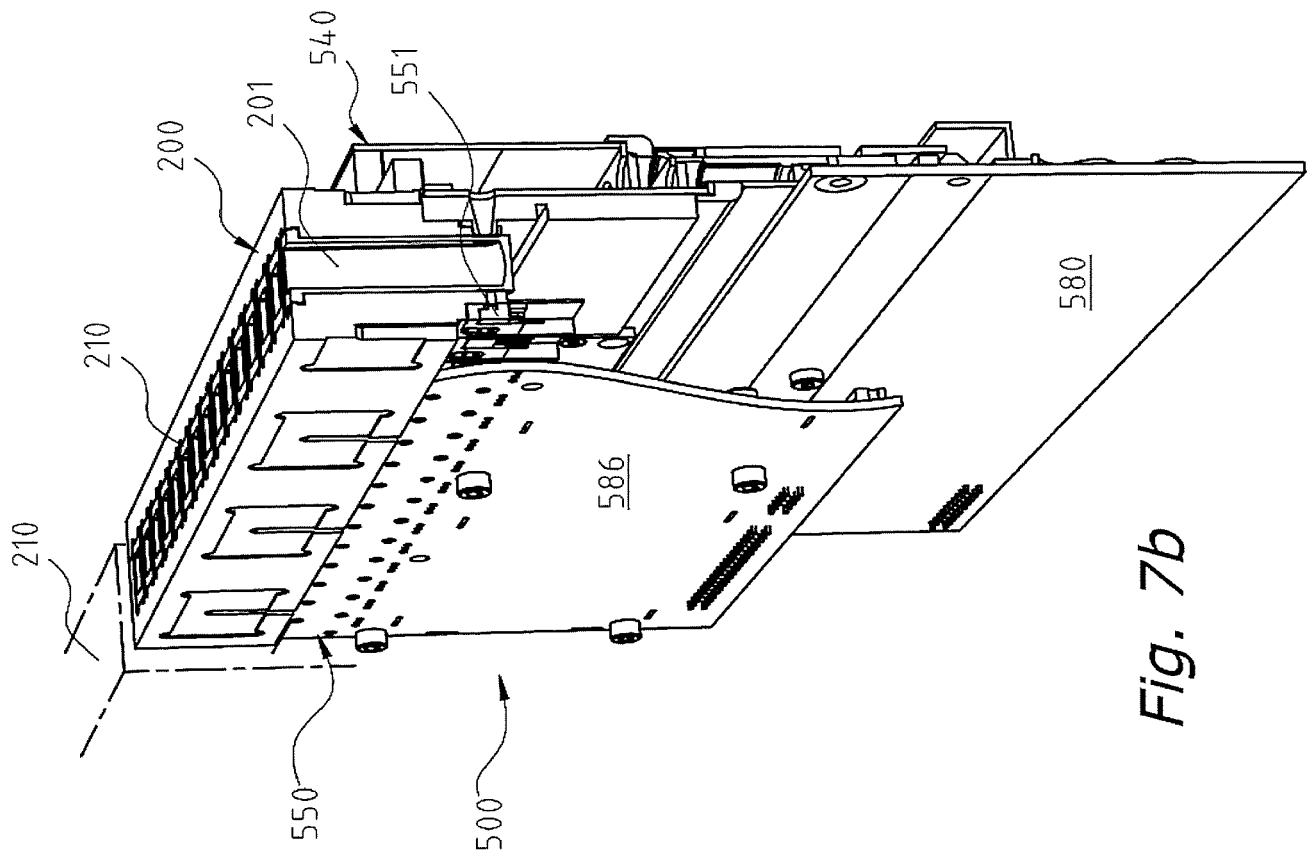
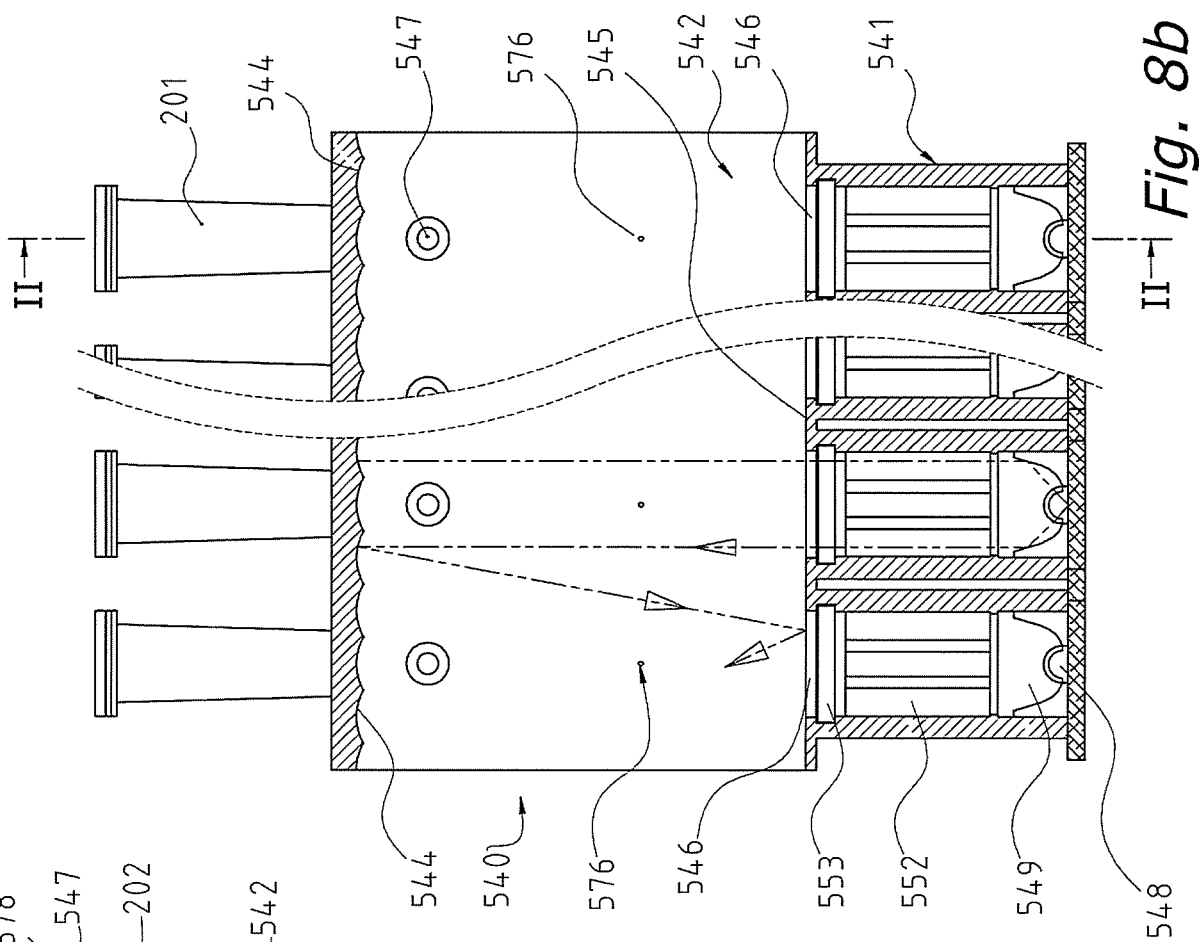
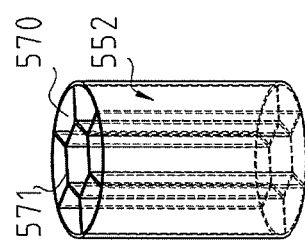
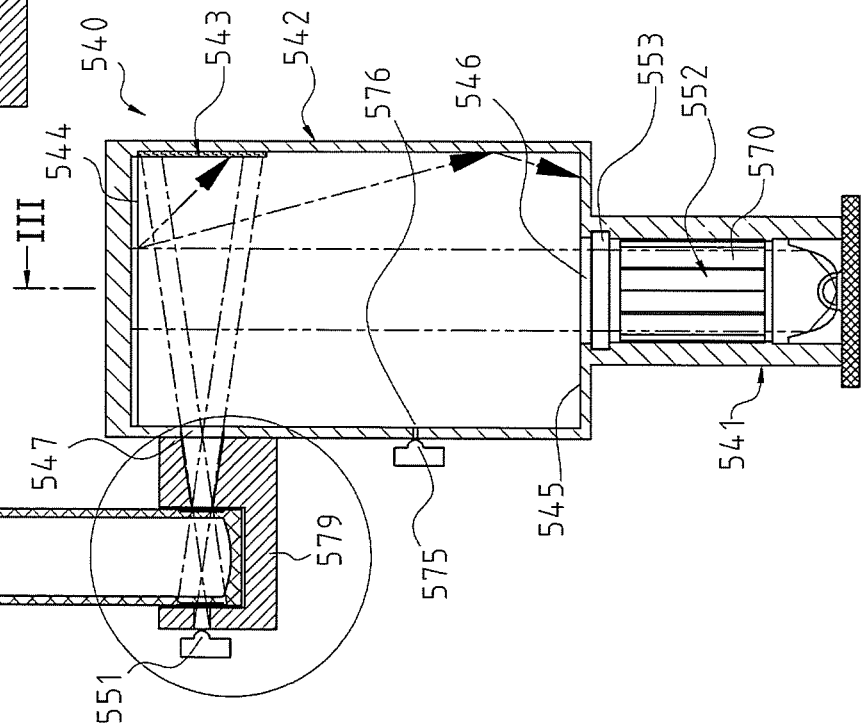
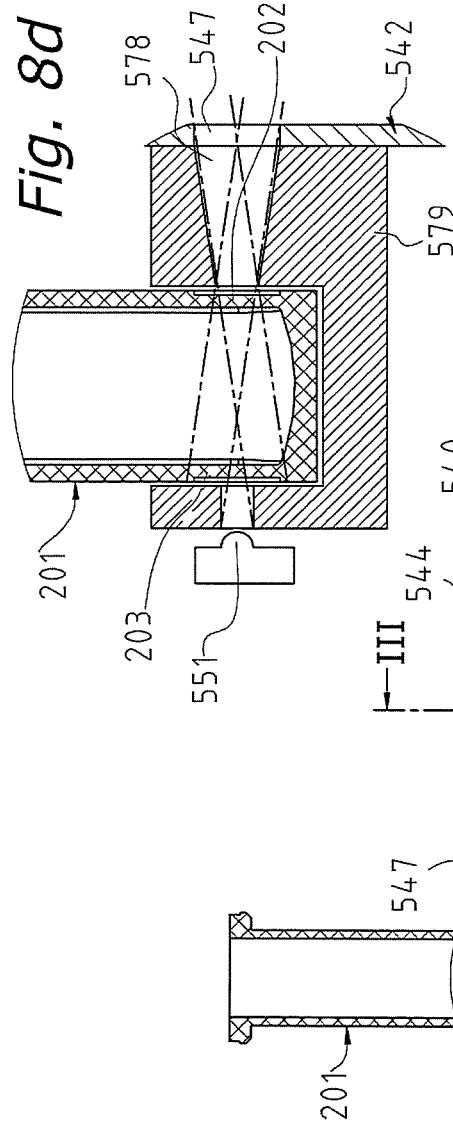
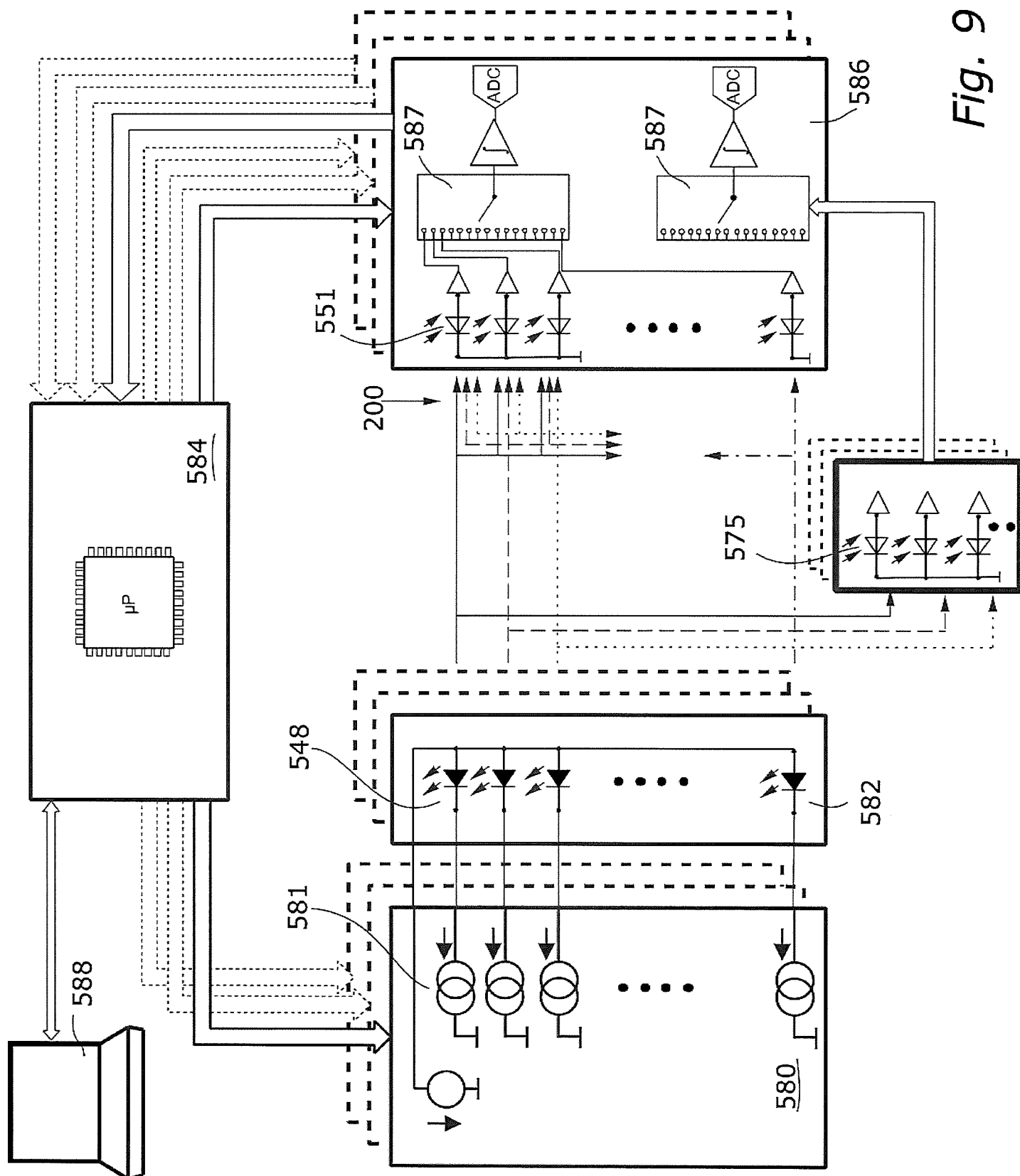


Fig. 7b





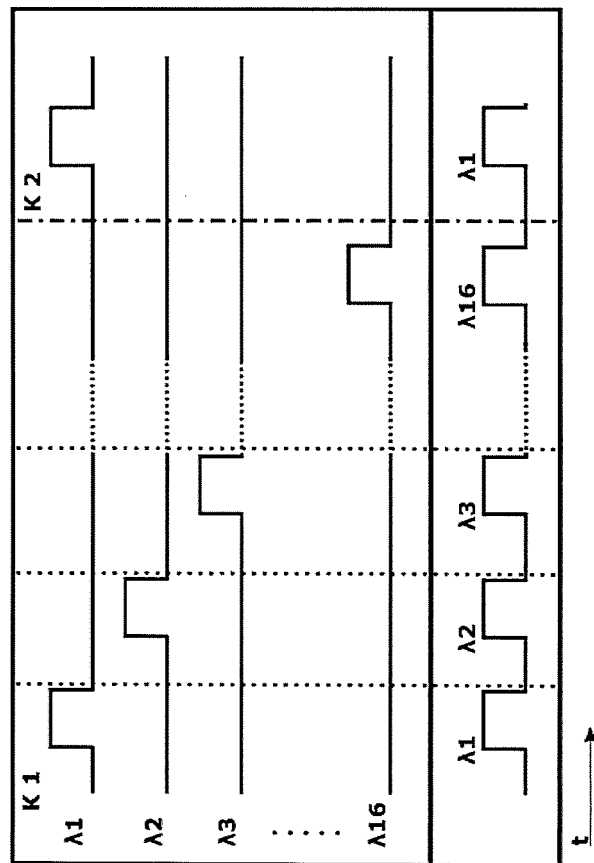


Fig. 10a

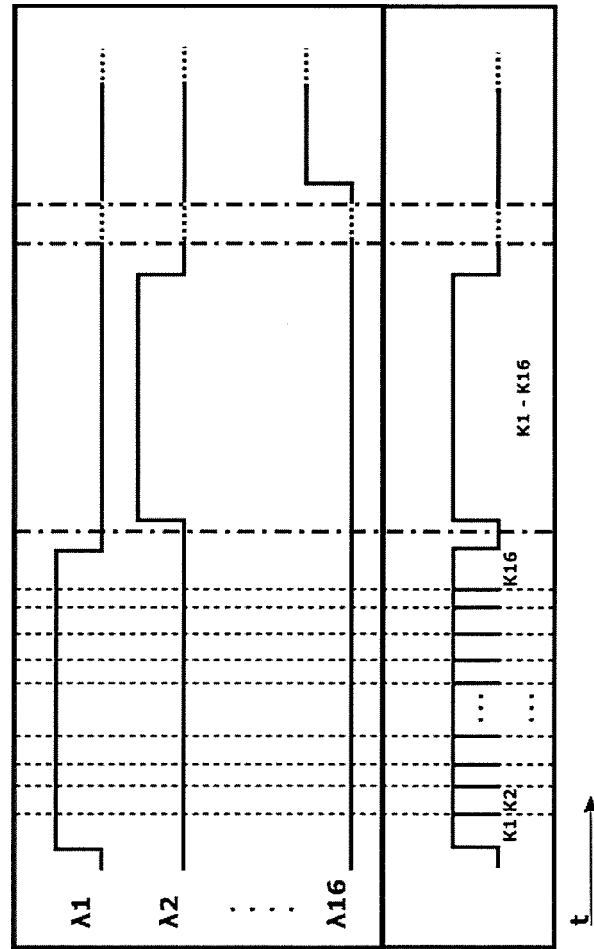


Fig. 10b

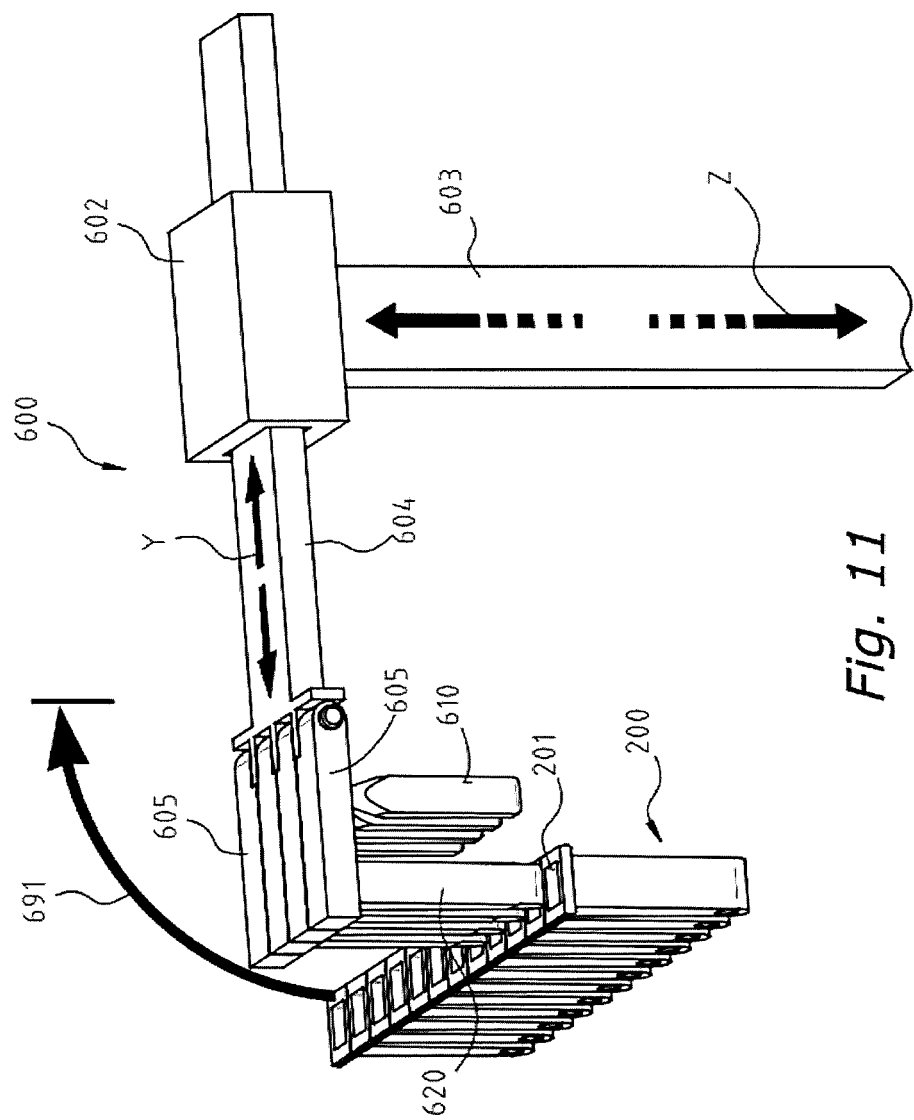


Fig. 11

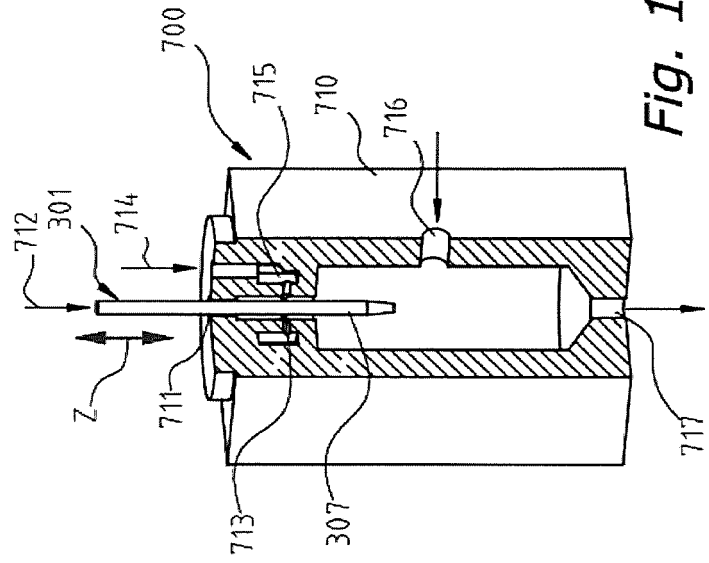


Fig. 12

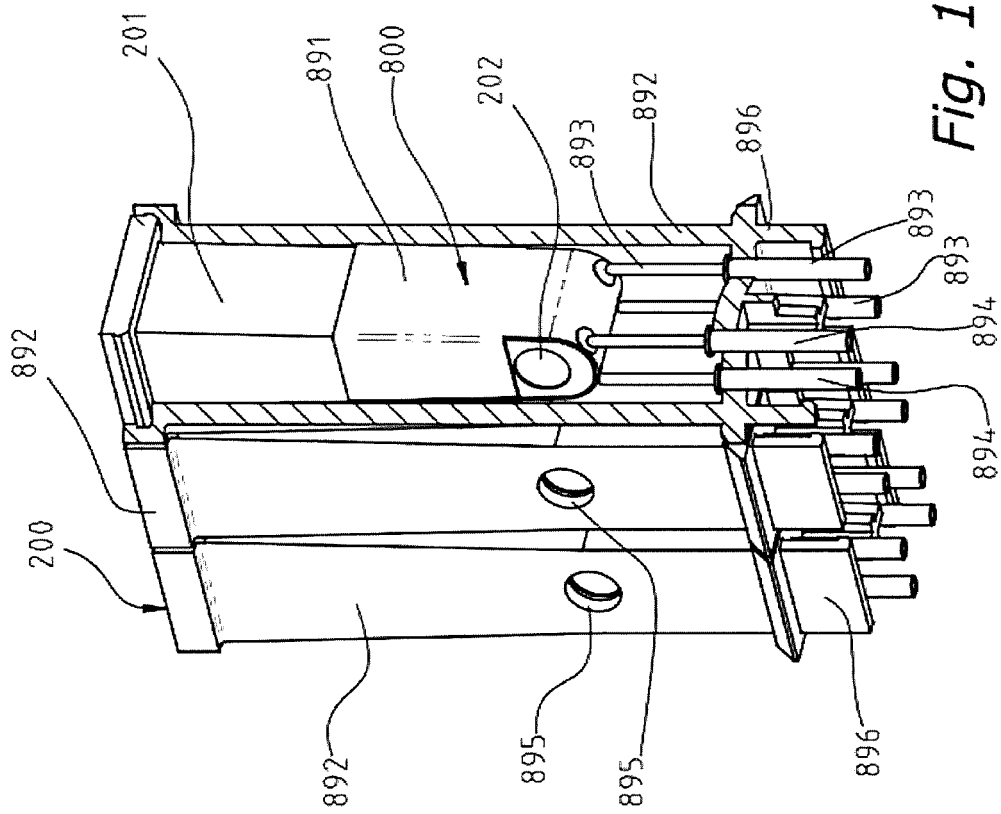


Fig. 13

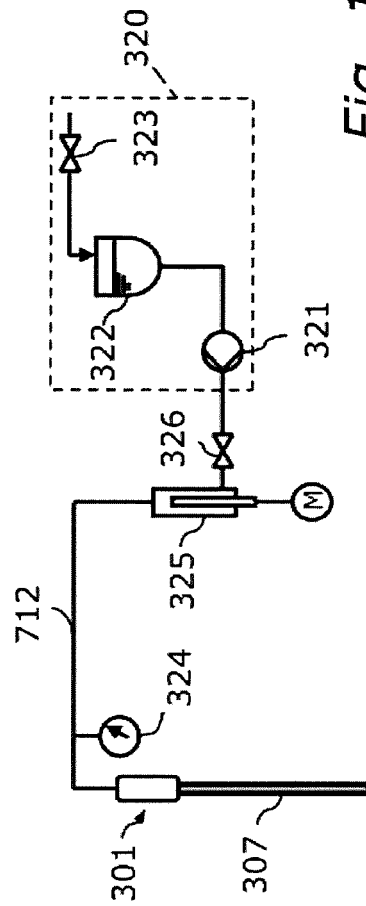
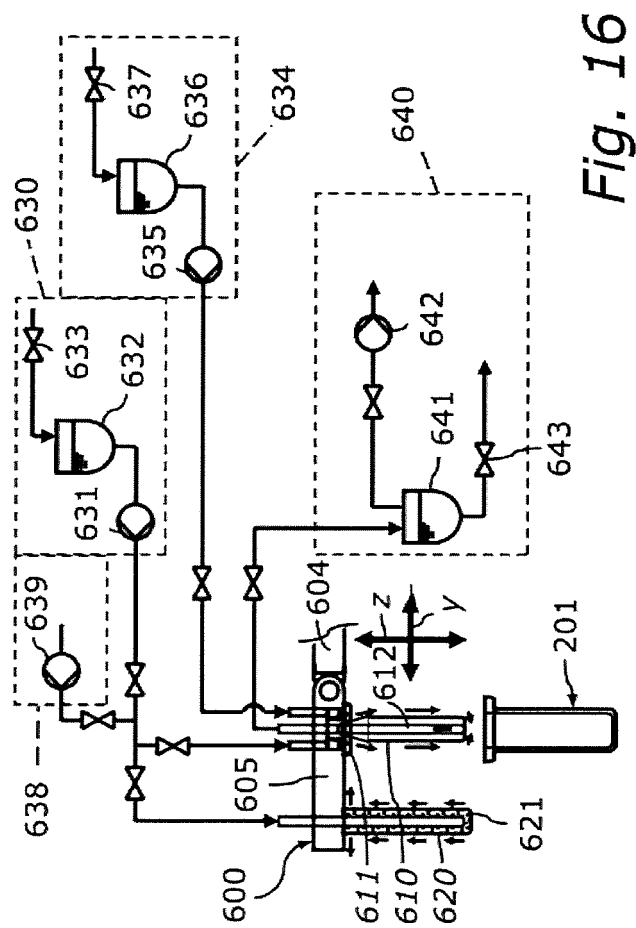
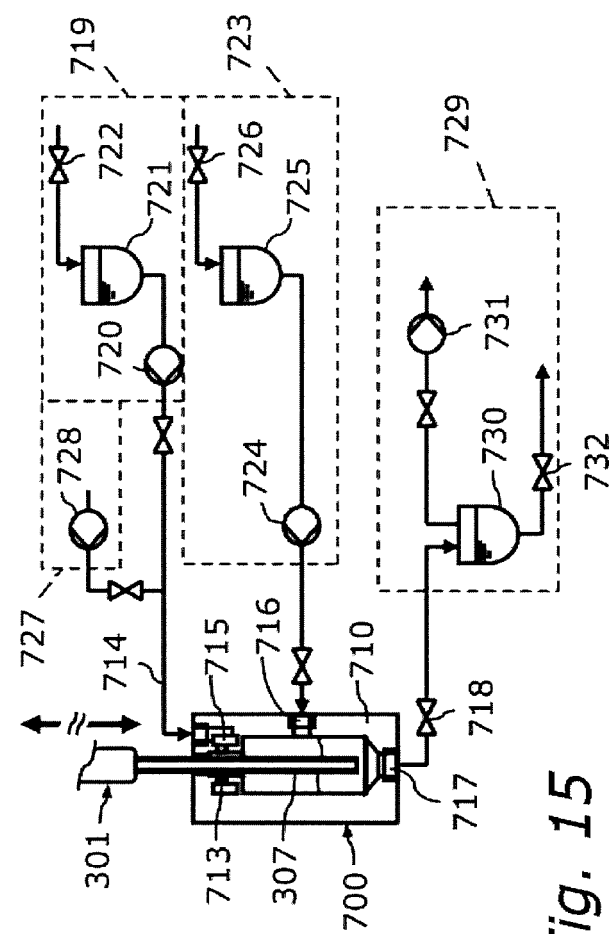


Fig. 14



Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC:

G01N 35/00 (2006.01); **G01N 35/02** (2006.01); **G01N 35/10** (2006.01); **G01N 21/01** (2006.01); **G01N 21/13** (2006.01); **G01N 35/04** (2006.01)

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß CPC:

G01N 35/0099 (2013.01); **G01N 35/026** (2013.01); **G01N 35/10** (2013.01); **G01N 35/1004** (2013.01); **G01N 35/1002** (2013.01); **G01N 21/01** (2013.01); **G01N 21/13** (2013.01); **G01N 2035/0406** (2013.01); **G01N 2035/0401** (2013.01); **G01N 2035/0412** (2013.01); **G01N 2035/00524** (2013.01); **G01N 2021/0112**

Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation):

G01N

Konsultierte Online-Datenbank:

Wpi, Epodoc

Dieser Recherchenbericht wurde zu den am **23.04.2018** eingereichten Ansprüchen **1-24** erstellt.

Kategorie*)	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
A	JP 2013068442 A (HITACHI HIGH TECH CORP) 18. April 2013 (18.04.2013). (Zusammenfassung und Übersetzung). [Online 22.01.2019]. Text aus derTXPJPEA / 2017 Clarivate Analytics Datenbank. Figuren aus der EPODOC Datenbank. Figuren, Ansprüche, [0006], [0030]	1-24
A	US 2006120566 A1 (MYOGADANI TORU [JP], TATSU MASAYOSHI [JP]) 08. Juni 2006 (08.06.2006) Ansprüche, Figuren	1-24
A	GB 2317232 A (HOLLEY JOHN ERNEST FOSTER [GB]) 18. März 1998 (18.03.1998) Ansprüche, Figuren	1-24

Datum der Beendigung der Recherche:
23.01.2019

Seite 1 von 1

Prüfer(in):

GÖRNER Wolfram

*) **Kategorien** der angeführten Dokumente:

- X** Veröffentlichung **von besonderer Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.
- Y** Veröffentlichung **von Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese **Verbindung für einen Fachmann naheliegend** ist.

- A** Veröffentlichung, die den allgemeinen **Stand der Technik** definiert.
- P** Dokument, das von **Bedeutung** ist (Kategorien **X** oder **Y**), jedoch **nach dem Prioritätstag** der Anmeldung veröffentlicht wurde.
- E** Dokument, das **von besonderer Bedeutung** ist (Kategorie **X**), aus dem ein „**älteres Recht**“ hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen).
- &** Veröffentlichung, die Mitglied der selben **Patentfamilie** ist.