

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. Juni 2006 (08.06.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/058816 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
B01L 3/00 (2006.01) **G01N 21/25** (2006.01)
G01N 21/03 (2006.01)

FORSCHUNG E.V. [DE/DE]; Hansastrasse 27c, 80686
München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/055767

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum:

4. November 2005 (04.11.2005)

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ZIMMERMANN, Heiko** [DE/DE]; Margarethenstrasse 11, 61476 Kronberg im Taunus (DE). **FUHR, Günter, Rolf** [DE/DE]; Kavalierstrasse 15, 13187 Berlin (DE). **HAGEDORN, Rolf** [DE/DE]; Wartiner Strasse 16, 13057 Berlin (DE). **SCHELENZ, Sebastian** [DE/BE]; 53 Avenue du Roi, B-1060 Brüssel (BE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2004 058 394.3

3. Dezember 2004 (03.12.2004) DE

(74) **Anwalt: BEIER, Ralph**; v. Bezold & Sozien, Akademiestrasse 7, 80799 München (DE).

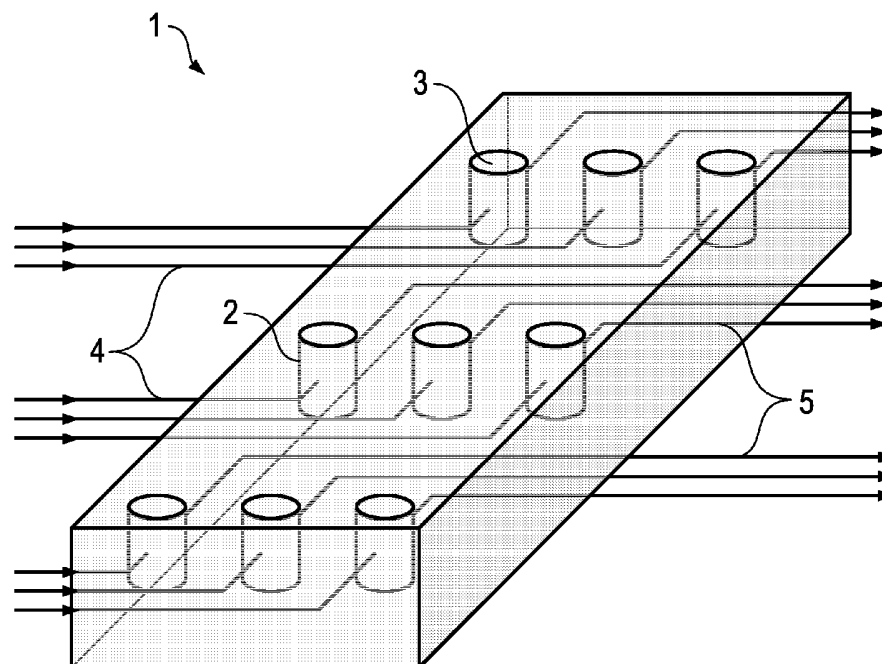
(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN**

(81) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** SAMPLE RECEIVER FOR A CRYOGENIC SAMPLE AND ASSOCIATED ANALYSIS METHOD

(54) **Bezeichnung:** PROBENAUFNAHME FÜR EINE KRYOPROBE UND ZUGEHÖRIGES UNTERSUCHungsverfahren



(57) **Abstract:** The invention relates to a sample receiver (1) comprising at least one sample chamber (2) for receiving a sample, especially a cryogenic sample, and at least one optical waveguide (4, 5) protruding into the sample chamber (2) for an optical analysis of the sample. The invention also relates to a corresponding optical analysis method.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2006/058816 A1



KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Probenaufnahme (1) mit mindestens einer Probenkammer (2) zur Aufnahme einer Probe, insbesondere einer Kryoprobe, sowie mit mindestens einem Lichtwellenleiter (4, 5), der für eine optische Untersuchung der Probe in die Probenkammer (2) mündet. Weiterhin umfasst die Erfindung ein entsprechendes optisches Untersuchungsverfahren.

BESCHREIBUNG

5 Probenaufnahme für eine Kryoprobe und
 zugehöriges Untersuchungsverfahren

Die Erfindung betrifft eine Probenaufnahme, insbesondere für
Kryoproben sowie ein Untersuchungsverfahren unter Verwendung
10 einer derartigen Probenaufnahme gemäß dem Oberbegriff der ne-
bengeordneten Ansprüche.

Aus DE 100 60 889 A1 ist eine Probenaufnahme bekannt, die bei
der Kryokonservierung eingesetzt werden kann, um eine Viel-
15 zahl von Kryoproben getrennt voneinander aufzunehmen. Die
einzelnen Kryoproben können hierbei optisch untersucht wer-
den, indem durch eine Abdeckung der einzelnen Probenkammern
Lichtsignale ein- bzw. ausgekoppelt werden.

20 Nachteilig an dieser bekannten Probenaufnahme ist jedoch die
unbefriedigende Eignung für optische Untersuchungen der in
den einzelnen Probenkammern bzw. in Mehrprobensystemen be-
findlichen Kryoproben.

25 Der Erfindung liegt deshalb die Aufgabe zugrunde, die vorste-
hend beschriebene bekannte Probenaufnahme dahingehend zu ver-
bessern, dass die darin befindlichen Kryoproben besser op-
tisch untersucht werden können bzw. dass eine effizientere
Untersuchung in Mehrprobensystemen möglich ist.

30 Diese Aufgabe wird durch eine Probenaufnahme bzw. ein Unter-
suchungsverfahren gemäß den nebengeordneten Ansprüchen ge-
löst.

Die Erfindung umfasst die allgemeine technische Lehre, zur optischen Untersuchung der Kryoprobe Lichtwellenleiter einzusetzen, die in die Probenkammer gerichtet sind oder direkt in die Probenkammer münden.

5

Über derartige Lichtwellenleiter kann in die Probenkammer ein Lichtsignal eingekoppelt werden, das von der darin befindlichen Probe beeinflusst wird. Das von der Kryoprobe beeinflusste Lichtsignal wird dann durch einen Lichtwellenleiter wieder aus der Probenkammer ausgekoppelt und ermöglicht im Rahmen einer anschließenden Auswertung Rückschlüsse auf den Zustand und die Beschaffenheit der untersuchten Probe.

In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel der Erfindung weist die Probenaufnahme eine Vielzahl von Probenkammern für jeweils eine Probe auf, wobei in jede der Probenkammern jeweils mindestens ein Lichtwellenleiter gerichtet ist oder direkt mündet, um eine optische Untersuchung der in der Probenkammer befindlichen Probe zu ermöglichen. Vorzugsweise sind die einzelnen Probenkammern hierbei rasterförmig in der Probenaufnahme angeordnet, wie es beispielsweise auch bei einer herkömmlichen Mikrotiterplatte der Fall ist. Die Anzahl der Probenkammern in der Probenaufnahme ist hierbei beliebig und kann entsprechend dem erforderlichen Probenvolumen variiert werden.

In einer Variante der Erfindung mündet in die Probenkammer jeweils ein Lichtwellenleiter zur Einkopplung eines Lichtsignals und ein weiterer Lichtwellenleiter zur Auskopplung des von der Probe beeinflussten Lichtsignals, so dass die Ein- bzw. Auskopplung der Lichtsignale durch unterschiedliche Lichtwellenleiter erfolgt. In dieser Variante der Erfindung ist wahlweise eine Transmissionsmessung oder eine Reflexionsmessung der in der Probenkammer befindlichen Probe möglich.

Bei einer Transmissionsmessung münden der zur Einkopplung des Lichtsignals dienende Lichtwellenleiter einerseits und der zur Auskopplung des Lichtsignals dienende Lichtwellenleiter
5 andererseits auf gegenüber liegenden Seiten in die Probenkammer ein. Der Winkel zwischen den beiden Lichtwellenleitern kann hierbei in einem Bereich zwischen 150 Grad und 180 Grad liegen, um eine aussagefähige Transmissionsmessung zu ermöglichen.

10

Bei einer ebenfalls möglichen Reflexionsmessung münden der zur Einkopplung des Lichtsignals dienende Lichtwellenleiter einerseits und der zur Auskopplung des Lichtsignals dienende Lichtwellenleiter andererseits dagegen auf derselben Seite in
15 die Probenkammer. Hierbei können die beiden Lichtwellenleiter zur Ein- bzw. Auskopplung des Lichtsignals einen Winkel einschließen, der im Bereich zwischen 0 Grad und 50 Grad liegt, um eine aussagefähige Reflexionsmessung zu ermöglichen.

20 In beiden Fällen (Reflexionsmessung und Transmissionsmessung) können Systeme zur Bündelung, Brechung und/oder Umlenkung der Lichtsignale eingesetzt werden.

Bei einer erfindungsgemäßen Probenaufnahme mit einer Vielzahl von Probenkammern besteht die Möglichkeit, dass die zur Einkopplung des Lichtsignals dienenden Lichtwellenleiter von mehreren Probenkammern eingangsseitig zusammenführt und gemeinsam ansteuerbar sind. Dies ermöglicht vorteilhaft eine Vereinfachung der optischen Ansteuerung, da nur ein einziges
25 Messsignal erzeugt werden muss, das auf die einzelnen Probenkammern aufgeteilt wird. Die Selektivität der optischen Untersuchung kann hierbei dadurch erreicht werden, dass aus jeder Probenkammer getrennt jeweils ein Lichtsignal ausgekop-

pelt wird, wozu vorzugsweise jeweils ein Lichtwellenleiter vorgesehen ist.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass die zur Auskopp-
5 lung des Lichtsignals dienenden Lichtwellenleiter von mehreren Probenkammern ausgangsseitig zusammengeführt und gemeinsam auslesbar sind. Eine derartige Zusammenführung der zur Auskopplung dienenden Lichtwellenleiter vereinfacht vorteilhaft die messtechnische Auswertung, da nur ein einziger opti-
10 scher Detektor erforderlich ist. Die Selektivität der optischen Untersuchung kann hierbei dadurch erreicht werden, dass in die einzelnen Probenkammern jeweils ein Lichtwellenleiter mündet, wobei in die einzelnen Probenkammern sequentiell ein Lichtsignal eingekoppelt wird, so dass nur eine einzige Probe
15 die ausgangsseitige Messung beeinflusst.

Darüber hinaus besteht auch die Möglichkeit, dass sowohl die zur Einkopplung der Lichtsignale dienenden Lichtwellenleiter als auch die zur Auskopplung der Lichtsignale aus den Proben-
20 kammern dienenden Lichtwellenleiter eingangsseitig bzw. ausgangsseitig zusammengeführt werden, was messtechnisch am einfachsten ist, aber keine selektive Untersuchung der in den einzelnen Probenkammern befindlichen Kryoproben erlaubt.

25 Ferner besteht die Möglichkeit, dass die Einkopplung des Lichtsignals und die Auskopplung des von der Probe beeinflussten Lichtsignals jeweils durch einen einzigen Lichtwellenleiter erfolgt. Dies bietet den Vorteil, dass für jede Probenkammer nur ein einziger Lichtwellenleiter erforderlich
30 ist, wodurch der Aufwand für die Lichtwellenleiter erheblich verringert wird. In dieser Variante der Erfindung erfolgt vorzugsweise eine Reflexionsmessung der in der Probenkammer befindlichen Probe.

Weiterhin kann die Probenkammer bei der erfindungsgemäßen Probenaufnahme eine lichtundurchlässige Probenkammerwand aufweisen, ohne die optische Untersuchung der in der Probenkammer befindlichen Probe zu beeinträchtigen. Bei einer solchen

5 Probenkammer mit einer lichtundurchlässigen Probenkammerwand ragt der zur Untersuchung der Probe dienende Lichtwellenleiter vorzugsweise durch die Probenkammer hindurch in die Probenkammer hinein.

10 In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel der Erfindung sind die einzelnen Probenkammern in einem Substrat mit einem Ober-
teil und einem Unterteil angeordnet, wobei in dem Oberteil
und/oder in dem Unterteil Kanäle zur Aufnahme der Lichtwellenleiter angeordnet sind. Die Lichtwellenleiter lassen sich

15 somit durch ein entsprechendes Positionierungswerkzeug in die Kanäle in dem Unterteil einlegen, woraufhin das Oberteil mit dem Unterteil verklebt werden kann.

In einer Variante der Erfindung weist das in die Probenkammer

20 eingekoppelte Lichtsignal eine Wellenlänge von ungefähr 650 nm auf, was die Überwachung und Sichtbarmachung von Phasenübergängen und Rekristallisationsprozessen ermöglicht. Damit lassen sich sowohl Nukleationskinetiken, wie sie beispielsweise zur Erforschung der Wirksamkeit von Gefrier-

25 schutzzusätzen mit der nötigen statistischen Absicherung benötigt werden, als auch die Abhängigkeiten zwischen Rekristallisationsprozessen und Zellüberleben bestimmen. Die Erfindung ist hierbei jedoch nicht auf eine Wellenlänge von exakt 650 nm beschränkt, sondern auch mit anderen Wellenlängen realisierbar, wobei die Wellenlänge des eingekoppelten Lichtsignals

30 beispielsweise im Bereich von 550 nm bis 750 nm liegen kann.

Darüber hinaus besteht im Rahmen der Erfindung die Möglichkeit einer Fluoreszenzfärbung der Proben, was es in Verbindung mit einer entsprechenden Anregung ermöglicht, die Bildung von intrazellulärem Eis in der Kryoprobe zu verfolgen.

5

Weiterhin ist zu erwähnen, dass die Probenkammer und/oder das Substrat mit den darin befindlichen Probenkammern vorzugsweise kühlbar ist und aus einem wärmeleitfähigem Material (z.B. Aluminium, Gold) oder aus einem wärmeisolierenden Material (z.B. Kunststoff) bestehen kann.

10

Ferner ist zu erwähnen, dass der Lichtwellenleiter zur Ein- bzw. Auskopplung des Lichtsignals in die Probenkammer nicht notwendigerweise direkt in die Probenkammer münden muss. Es besteht vielmehr auch die Möglichkeit, dass die Probenkammer eine Mündungsöffnung aufweist, wobei der zur Einkopplung des Lichtsignals dienende Wellenleiter und der zur Auskopplung des Lichtsignals dienende Lichtwellenleiter von außen in die Mündungsöffnung der Probenkammer gerichtet ist. Hierbei können beispielsweise Miniaturspiegel und/oder -linsen eingesetzt werden, um eine entsprechende Strahlumlenkung zu erreichen.

15

20

Bei einer erfindungsgemäßen Probenaufnahme mit einer Vielzahl von rasterförmig angeordneten Probenkammern besteht ferner die Möglichkeit, über der Probenaufnahme ein Glasfaserbündel anzuordnen, das die in den Probenkammern befindlichen Proben optisch untersucht.

25

30

Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass die einzelnen Probenkammern vorzugsweise ein Volumen zwischen 10 μ l und 2 ml aufweisen, wobei die Probenaufnahme beispielsweise 96 oder 384 Probenkammern aufweisen kann, was der Anzahl von Probenkammern bei herkömmlichen Mikrotiterplatten entspricht. In einem be-

vorzugten Ausführungsbeispiel liegt das Volumen der einzelnen Probenkammern im Bereich von 20 µl bis 30 µl, wobei ein Wert von 25 µl besonders vorteilhaft ist.

- 5 Darüber hinaus umfasst die Erfindung ein entsprechendes Untersuchungsverfahren, was bereits aus der vorstehenden Beschreibung hervorgeht.

10 Schließlich ist noch zu erwähnen, dass der im Rahmen der Erfindung verwendete Begriff eines Lichtwellenleiters allgemein zu verstehen ist und nicht auf Glasfasern (z.B. Stufenfasern oder Gradientenfasern) im engeren Sinne beschränkt ist. Es besteht vielmehr auch die Möglichkeit, dass das Substrat der Probenaufnahme selbst den Lichtwellenleiter bildet. Dies ist
15 beispielsweise dann möglich, wenn das Substrat der Probenaufnahme aus einem durchsichtigen Kunststoff besteht.

Andere vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen gekennzeichnet oder werden nachstehend zusammen mit der Beschreibung der bevorzugten Ausführungsbeispiele
20 der Erfindung anhand der Figuren näher erläutert. Es zeigen:

Figur 1 eine Perspektivansicht einer erfindungsgemäßen Probenaufnahme mit neun Probenkammern zur Aufnahme von Kryoproben,
25

Figur 2 eine vereinfachte Perspektivansicht einer Probenkammer der Probenaufnahme aus Figur 1,
30

Figuren 3A und 3B Perspektivansichten eines Oberteils und eines Unterteils eines alternativen Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Probenaufnahme,

Figur 4 eine Perspektivansicht eines alternativen Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Probenaufnahme, bei dem Lichtwellenleiter zur optischen Untersuchung durch die Mündungsöffnung in die einzelnen Probenkammern gerichtet sind,

Figur 5 ein weiteres alternatives Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Probenaufnahme, bei dem die optische Untersuchung der Kryoproben durch ein Glasfaserbündel erfolgt,

Figuren 6A bis 6C verschiedene vereinfachte Aufsichtsdarstellungen einer Probenkammer mit zwei Lichtwellenleitern zur Ein- bzw. Auskoppelung eines Lichtsignals aus der Probenkammer,

Figuren 7 bis 10 verschiedene Aufsichtsdarstellungen einer erfindungsgemäßen Probenaufnahme mit sechs Probenkammern und unterschiedlichen Konfigurationen der Lichtwellenleiter zur Ein- bzw. Auskopplung der Lichtsignale.

Die Perspektivansicht in Figur 1 zeigt in vereinfachter Form eine erfindungsgemäße Probenaufnahme 1 mit neun Probenkammern 2 zur Aufnahme jeweils einer Kryoprobe.

Die Probenaufnahme 1 besteht aus einem wärmeleitfähigem Material, wie beispielsweise Aluminium, und ist kühlbar, um eine vitalitätserhaltende Kryokonservierung von Kryoproben zu er-

möglichen, was an sich bekannt ist und deshalb hier nicht weiter beschrieben wird.

Die Beschickung der einzelnen Probenkammern erfolgt durch jeweils eine Mündungsöffnung 3, die an der Oberseite der Probenaufnahme 1 zugänglich ist.

In die einzelnen Probenkammern 2 mündet jeweils ein Lichtwellenleiter 4 zur Einkopplung eines Lichtsignals, das zur optischen Untersuchung der in den Probenkammern 2 befindlichen Kryoproben dient.

Darüber hinaus mündet in jede der Probenkammern 2 jeweils ein weiterer Lichtwellenleiter 5 zur Auskopplung eines Lichtsignals, wobei das über die Lichtwellenleiter 5 ausgekoppelte Lichtsignal von den einzelnen Kryoproben beeinflusst wird und dadurch einen Rückschluss auf den Zustand und die Beschaffenheit der jeweiligen Kryoprobe ermöglicht.

Aus der vereinfachten Perspektivansicht in Figur 2 ist ersichtlich, dass der Lichtwellenleiter 4 zur Einkopplung eines Lichtsignals einerseits und der Lichtwellenleiter 5 zur Auskopplung eines Lichtsignals auf gegenüberliegenden Seiten in die Probenkammer 2 münden, so dass eine Transmissionsmessung der in der Probenkammer befindlichen Kryoprobe stattfindet.

Die Figuren 3A und 3B zeigen ein alternatives Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Probenaufnahme, die aus einem Oberteil 6 und einem Unterteil 7 besteht.

30

In dem Unterteil 7 sind mehrere zylindrische, topfförmige Probenkammern 8 angeordnet, wobei das Unterteil 7 aus einem wärmeleitfähigen Material besteht, wie beispielsweise Alumi-

nium. Dies ermöglicht vorteilhaft eine definierte Kühlung der in den Probenkammern 8 befindlichen Kryoproben.

5 An der Oberseite des Unterteils 7 verlaufen vom Umfangsrand der Mündungsöffnung der Probenkammern 8 Kanäle 9, 10 mit einem halbkreisförmigen Querschnitt, wobei die Kanäle 9, 10 im montierten Zustand jeweils einen Lichtwellenleiter aufnehmen, der hier zur Vereinfachung nicht dargestellt ist.

10 In dem Oberteil 6 der Probenaufnahme befinden sich an der Unterseite ebenfalls entsprechend angepasste Kanäle 11, 12 mit einem halbkreisförmigen Querschnitt, die im montierten Zustand über den Kanälen 9, 10 in dem Unterteil 7 liegen und dadurch Kanäle mit einem kreisförmigen Querschnitt bilden, in
15 welche die Lichtwellenleiter eingelegt werden können.

Darüber hinaus befinden sich in dem Oberteil 6 zylindrische Bohrungen 13, die im montierten Zustand fluchtend über den Probenkammern 8 liegen und dadurch eine Beschickung der Pro-
20 benkammern 8 ermöglichen.

Im montierten Zustand ist das Oberteil 6 mit dem Unterteil 7 verklebt und bildet eine kompakte Einheit.

25 Im Folgenden wird nun das Ausführungsbeispiel gemäß Figur 4 beschrieben, das teilweise mit dem vorstehend beschriebenen und in Figur 1 dargestellten Ausführungsbeispiel übereinstimmt, so dass zur Vermeidung von Wiederholungen auf die vorstehende Beschreibung zu Figur 1 verwiesen wird, wobei für
30 entsprechende Bauteile dieselben Bezugszeichen wie in Figur 1 verwendet werden.

Eine Besonderheit dieses Ausführungsbeispiels besteht in der Ein- bzw. Auskopplung der Lichtsignale zur optischen Untersuchung der in den Probenkammern 2 befindlichen Kryoproben.

5 Hierzu sind Lichtwellenleiter 14, 15 vorgesehen, die oberhalb der Mündungsöffnung 3 der einzelnen Probenkammern 2 angeordnet sind und auf die Mündungsöffnung 3 gerichtet sind. Anstelle der abgewinkelten Lichtwellenleiter 14, 15 können auch entsprechende Mikrospiegel eingesetzt werden, um die Lichtsignale von außen durch die Mündungsöffnung 3 in die Probenkammern 2 ein- bzw. auszukoppeln.

Das in Figur 5 dargestellte Ausführungsbeispiel stimmt ebenfalls teilweise mit dem vorstehend beschriebenen und in Figur 15 1 dargestellten Ausführungsbeispiel überein, so dass zur Vermeidung von Wiederholungen auf die vorstehende Beschreibung verwiesen wird, wobei für entsprechende Bauteile ebenfalls dieselben Bezugszeichen verwendet werden wie in Figur 1.

20 Eine Besonderheit dieses Ausführungsbeispiels besteht darin, dass die optische Untersuchung der in den Probenkammern 2 befindlichen Kryoproben durch ein Glasfaserbündel 16 erfolgt, das oberhalb der Probenaufnahme 1 verschiebbar angeordnet ist und die gesamte Breite der Probenaufnahme 1 abdeckt, wobei 25 über das Glasfaserbündel 16 Lichtstrahlen in die einzelnen Probenkammern 2 eingekoppelt bzw. daraus ausgekoppelt werden können.

Die Figuren 6A bis 6C zeigen vereinfachte Aufsichtsdarstellungen einer zylindrischen Probenkammer 17 mit einem Lichtwellenleiter 18 zur Einkopplung eines Lichtsignals und einem Lichtwellenleiter 19 zur Auskopplung eines Lichtsignals, das den Zustand und die Beschaffenheit der in der Probenkammer 17 befindlichen Kryoprobe wiedergibt.

Bei dem Ausführungsbeispiel gemäß Figur 6A erfolgt eine reine Transmissionsmessung der in der Probenkammer 17 befindlichen Kryoprobe. Die beiden Lichtwellenleiter 18, 19 für die Ein- bzw. Auskopplung des Lichtsignals aus der Probenkammer 17 münden deshalb auf gegenüberliegenden Seiten in die Probenkammer 17, um eine Durchleuchtung der in der Probenkammer 17 befindlichen Kryoprobe zu erreichen.

Bei dem Ausführungsbeispiel gemäß Figur 6B erfolgt dagegen eine kombinierte Transmissions- und Reflexionsmessung. Die beiden Lichtwellenleiter 18, 19 für die Ein- bzw. Auskopplung des Lichtsignals münden deshalb in einem vorgegebenen Winkel α zueinander in die Probenkammer 17, wobei der Winkel α zwischen den beiden Lichtwellenleitern 18, 19 vorzugsweise im Bereich zwischen 20 Grad und 70 Grad liegt.

Das Ausführungsbeispiel gemäß Figur 6C stimmt weitgehend mit dem Ausführungsbeispiel gemäß Figur 6A überein, jedoch ragen die beiden Lichtwellenleiter 18, 19 hierbei durch die Wandung der Probenkammer 17 in die Probenkammer 17 hinein, so dass die Wandung der Probenkammer lichtundurchlässig sein kann.

Die Figuren 7 bis 10 zeigen schließlich verschiedene vereinfachte Aufsichtsdarstellungen einer erfindungsgemäßen Probenaufnahme 20 mit sechs topfförmigen, zylindrischen Probenkammern 21-26, wobei die einzelnen Probenkammern eine optische Untersuchung der in den Probenkammern 21-26 befindlichen Kryoproben ermöglichen.

30

Im Folgenden wird zunächst das Ausführungsbeispiel gemäß Figur 7 beschrieben, das eine Transmissionsmessung der in den Probenkammern 21-26 befindlichen Kryoproben ermöglicht. Hierzu münden in die einzelnen Probenkammern 21-26 Lichtwellen-

leiter zur Einkopplung eines Lichtsignals, wobei diese Lichtwellenleiter eingangsseitig zu einem gemeinsamen Lichtwellenleiter 27 zusammen geführt und gemeinsam optisch ansteuerbar sind. Die eingangsseitige Zusammenführung der einzelnen

5 Lichtwellenleiter zu einem gemeinsamen Lichtwellenleiter 27 vereinfacht die optische Ansteuerung der Probenaufnahme 20, da ein einziger optischer Sender eingesetzt werden kann.

Die Selektivität der optischen Untersuchung bezüglich der
10 einzelnen Probenkammern 21-26 wird hierbei dadurch erreicht, dass in jede der Probenkammern 21-26 zur Auskopplung eines von der jeweiligen Kryoprobe beeinflussten Lichtsignals jeweils ein weiterer Lichtwellenleiter 28-33 mündet.

15 Die zur Einkopplung des Lichtsignals dienenden Lichtwellenleiter einerseits und die zur Auskopplung des Lichtsignals dienenden Lichtwellenleiter 28-33 andererseits münden hierbei auf diametral gegenüberliegenden Seiten in die einzelnen Probenkammern 21-26, um eine Transmissionsmessung zu ermöglichen.
20

Das in Figur 8 dargestellte Ausführungsbeispiel stimmt teilweise mit dem vorstehend beschriebenen und in Figur 7 dargestellten Ausführungsbeispiel überein, so dass zur Vermeidung
25 von Wiederholungen auf die vorstehende Beschreibung zu Figur 7 verwiesen wird.

Eine Besonderheit dieses Ausführungsbeispiels besteht darin, dass die zur Auskopplung des Lichtsignals aus den einzelnen
30 Probenkammern 21-26 dienenden Lichtwellenleiter ausgangseitig zu einem gemeinsamen Lichtwellenleiter 34 zusammengeführt sind, so dass die ausgekoppelten Lichtsignale der einzelnen Probenkammern 21-26 gemeinsam ausgewertet werden.

Die Selektivität der optischen Untersuchung bezüglich der einzelnen Probenkammern 21-26 wird hierbei dadurch erreicht, dass zur Einkopplung der Lichtsignale in die einzelnen Probenkammern 21-26 sechs getrennte Lichtwellenleiter 35-40 vorgesehen sind, die bei der optischen Untersuchung sequentiell angesteuert werden.

Auch das in Figur 9 dargestellte Ausführungsbeispiel stimmt teilweise mit dem vorstehend beschriebenen und in Figur 7 dargestellten Ausführungsbeispiel überein, so dass zur Vermeidung von Wiederholungen auf die vorstehende Beschreibung verwiesen wird, wobei für entsprechende Bauteile dieselben Bezugszeichen verwendet werden.

Eine Besonderheit dieses Ausführungsbeispiels besteht darin, dass die in den einzelnen Probenkammern 21-26 befindlichen Kryoproben hierbei einer Reflexionsmessung unterzogen werden. In jede der Probenkammern 21-26 mündet deshalb jeweils nur ein Lichtwellenleiter, wobei die einzelnen Lichtwellenleiter ausgangsseitig zu einem gemeinsamen Lichtwellenleiter 41 zusammen geführt sind.

Die Einkopplung des Lichtsignals erfolgt hierbei über einen weiteren Lichtwellenleiter 42, der von einem optischen Sender angesteuert wird und das von diesem erzeugte Lichtsignal in den Lichtwellenleiter 41 einkoppelt, wie hier nur schematisch dargestellt ist.

Schließlich stimmt auch das in Figur 10 dargestellte Ausführungsbeispiel teilweise mit dem vorstehend beschriebenen und in Figur 7 dargestellten Ausführungsbeispiel überein, so dass zur Vermeidung von Wiederholungen auf die vorstehende Beschreibung zu Figur 7 verwiesen wird, wobei für entsprechende Bauteile dieselben Bezugszeichen verwendet werden. Eine Be-

sonderheit dieses Ausführungsbeispiels besteht darin, dass auch die Lichtwellenleiter 28-33 zur Auskopplung der Lichtsignale aus den einzelnen Probenkammern 21-26 ausgangsseitig zu einem gemeinsamen Lichtwellenleiter 43 zusammengeführt

5 sind. Bei diesem Ausführungsbeispiel erfolgt also sowohl eine gemeinsame optische Ansteuerung der einzelnen Probenkammern 21-26 als auch eine gemeinsame Messung der einzelnen Probenkammern 21-26, was messtechnisch besonders einfach ist.

10 Die Erfindung ist nicht auf die vorstehend beschriebenen bevorzugten Ausführungsbeispiele beschränkt. Vielmehr ist eine Vielzahl von Varianten und Abwandlungen möglich, die ebenfalls von dem Erfindungsgedanken Gebrauch machen und deshalb in den Schutzbereich fallen.

16597/PCT

Bezugszeichenliste:

- 1 Probenaufnahme
- 2 Probenkammern
- 3 Mündungsöffnung
- 4 Lichtwellenleiter zur Einkopplung
- 5 Lichtwellenleiter zur Auskopplung
- 6 Oberteil
- 7 Unterteil
- 8 Probenkammer
- 9 Kanal für Lichtwellenleiter
- 10 Kanal für Lichtwellenleiter
- 11 Kanal für Lichtwellenleiter
- 12 Kanal für Lichtwellenleiter
- 13 Bohrung
- 14 Lichtwellenleiter
- 15 Lichtwellenleiter
- 16 Glasfaserbündel
- 17 Probenkammer
- 18 Lichtwellenleiter
- 19 Lichtwellenleiter
- 20 Probenaufnahme
- 21-26 Probenkammern
- 27 Lichtwellenleiter
- 28-33 Lichtwellenleiter
- 34 Lichtwellenleiter
- 35-40 Lichtwellenleiter

ANSPRÜCHE

1. Probenaufnahme (1, 20) mit mindestens einer Probenkam-
5 mer (2, 8, 17, 21-26) zur Aufnahme einer Probe, insbesondere
einer Kryoprobe, **gekennzeichnet durch** mindestens einen Licht-
wellenleiter (4, 5), der für eine optische Untersuchung der
Probe in die Probenkammer (2, 8, 17, 21-26) gerichtet ist.
- 10 2. Probenaufnahme (1, 20) nach Anspruch 1, **dadurch ge-
kennzeichnet, dass** der Lichtwellenleiter (4, 5, 18, 19) di-
rekt in die Probenkammer (2, 8, 17, 21-26) mündet.
3. Probenaufnahme (1, 20) nach einem der vorhergehenden
15 Ansprüche, **gekennzeichnet durch** eine Vielzahl von Probenkam-
mern (2, 8, 17, 21-26) für jeweils eine Probe, wobei in jede
der Probenkammern (2, 8, 17, 21-26) jeweils mindestens ein
Lichtwellenleiter (4, 5, 18, 19) gerichtet ist oder direkt
mündet.
- 20 4. Probenaufnahme (1, 20) nach einem der vorhergehenden
Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** in die Probenkammer
(2, 8, 17, 21-26) jeweils ein Lichtwellenleiter (4, 18) zur
Einkopplung eines Lichtsignals und ein weiterer Lichtwellen-
25 leiter (5, 19) zur Auskopplung eines von der Probe beein-
flussten Lichtsignals gerichtet ist oder direkt mündet.
5. Probenaufnahme (1, 20) nach Anspruch 4, **dadurch ge-
kennzeichnet, dass** die zur Einkopplung des Lichtsignals die-
30 nenden Lichtwellenleiter (4, 18) von mehreren Probenkammern
(2, 8, 17, 21-26) eingangsseitig zusammengeführt und gemein-
sam ansteuerbar sind.

6. Probenaufnahme (1, 20) nach Anspruch 4 oder 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** die zur Auskopplung des Lichtsignals dienenden Lichtwellenleiter (5, 19) von mehreren Probenkammern (2, 8, 17, 21-26) ausgangsseitig zusammengeführt und
5 gemeinsam auslesbar sind.

7. Probenaufnahme (1, 20) nach einem der Ansprüche 4 bis 6, **dadurch gekennzeichnet, dass** der zur Einkopplung des Lichtsignals dienende Lichtwellenleiter (4, 18) und der zur
10 Auskopplung des Lichtsignals dienende Lichtwellenleiter (5, 19) für eine Transmissionsmessung auf gegenüber liegenden Seiten in die Probenkammer (2, 8, 17, 21-26) münden.

8. Probenaufnahme (1, 20) nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** der zur Einkopplung des Lichtsignals dienende Lichtwellenleiter (4, 18) mit einem Winkel (α) zu dem zur Auskopplung des Lichtsignals dienenden Lichtwellenleiter (5, 19) in die Probenkammer (2, 8, 17, 21-26) mündet, der im Bereich zwischen 150° und 180° liegt.
20

9. Probenaufnahme (1, 20) nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet, dass** der zur Einkopplung des Lichtsignals dienende Lichtwellenleiter (4, 18) und der zur Auskopplung des Lichtsignals dienende Lichtwellenleiter (5, 19) für eine Reflexionsmessung auf derselben Seite in die Probenkammer (2, 8, 17, 21-26) münden.
25

10. Probenaufnahme (1, 20) nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** der zur Einkopplung des Lichtsignals dienende Lichtwellenleiter (4, 18) mit einem Winkel zu dem zur Auskopplung des Lichtsignals dienenden Lichtwellenleiter (5, 19) in die Probenkammer (2, 8, 17, 21-26) mündet, der im Bereich zwischen 0° und 50° liegt.
30

11. Probenaufnahme (1, 20) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** in die Probenkammer (21-26) jeweils nur ein einziger Lichtwellenleiter gerichtet ist oder direkt mündet, der sowohl zur Einkopplung des Lichtsignals als auch zur Auskopplung des von der Probe beeinflussten Lichtsignals dient.

12. Probenaufnahme (1, 20) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Probenkammer (2, 8, 17, 21-26) eine Probenkammerwand aufweist, wobei der Lichtwellenleiter (18, 19) durch die Probenkammerwand hindurch in die Probenkammer (17) hineinragt.

13. Probenaufnahme (1, 20) nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Probenkammerwand mindestens teilweise lichtundurchlässig ist.

14. Probenaufnahme (1, 20) nach einem der Ansprüche 3 bis 13, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Probenkammern (2, 8, 17, 21-26) in einem Substrat mit einem Oberteil (6) und einem Unterteil (7) angeordnet sind, wobei in dem Oberteil (6) und/oder in dem Unterteil (7) Kanäle (9, 10, 11, 12) zur Aufnahme der Lichtwellenleiter angeordnet sind.

15. Probenaufnahme (1, 20) nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Oberteil (6) des Substrats mit dem Unterteil (7) des Substrats verklebbar oder verklebt ist.

16. Probenaufnahme (1, 20) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** das in die Probenkammer (2, 8, 17, 21-26) eingekoppelte Lichtsignal eine Wellenlänge zwischen 550 nm und 750 nm aufweist.

17. Probenaufnahme (1, 20) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Probenkammer (2, 8, 17, 21-26) und/oder das Substrat kühlbar ist.

5 18. Probenaufnahme (1, 20) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Probenaufnahme (1, 20) aus einem wärmeleitfähigen Material besteht.

10 19. Probenaufnahme (1, 20) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Probenkammer (2) eine Mündungsöffnung (3) aufweist, wobei der zur Einkopplung des Lichtsignals dienende Lichtwellenleiter (14) und der zur Auskopplung des Lichtsignals dienende Lichtwellenleiter (15) von außen in die Mündungsöffnung (3) der Probenkammer (2)
15 gerichtet ist.

20. Probenaufnahme (1, 20) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Probenkammer (2, 8, 21-26) eine Mündungsöffnung (3) aufweist, wobei über der
20 Mündungsöffnung ein Glasfaserbündel (16) angeordnet ist.

21. Probenaufnahme (1, 20) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Probenkammer (2, 8, 17, 21-26) ein Volumen zwischen 50 µl und 2ml aufweist.

25 22. Untersuchungsverfahren für eine Probe, insbesondere für eine Kryoprobe, bei dem die Probe in einer Probenkammer (2, 8, 17, 21-26) optisch untersucht wird, **dadurch gekennzeichnet, dass** ein Lichtsignal mittels eines Lichtwellenleiters (4, 19) in die Probenkammer (2, 8, 21-26) mit der darin
30 befindlichen Probe eingekoppelt wird.

23. Untersuchungsverfahren nach Anspruch 22, **dadurch gekennzeichnet, dass** ein von der Probe beeinflusstes Lichtsig-

nals mittels eines weiteren Lichtwellenleiters (5, 19) aus der Probe ausgekoppelt wird.

24. Untersuchungsverfahren nach einem der Ansprüche 22 bis
5 23, **dadurch gekennzeichnet, dass** eine Transmissionsmessung oder eine Reflexionsmessung der Probe durchgeführt wird.

25. Untersuchungsverfahren nach einem der Ansprüche 22 bis
10 24, **dadurch gekennzeichnet, dass** eine Vielzahl von Proben optisch untersucht wird, wobei aus jeder Probe jeweils ein Lichtsignal ausgekoppelt wird, das von der jeweiligen Probe beeinflusst wird.

26. Untersuchungsverfahren nach Anspruch 25, **dadurch ge-**
15 **ennzeichnet, dass** die aus den einzelnen Proben ausgekoppelten Lichtsignale entweder getrennt untersucht oder zusammengeführt und gemeinsam untersucht werden.

27. Untersuchungsverfahren nach einem der Ansprüche 22 bis
20 26, **dadurch gekennzeichnet, dass** das in die Probenkammer (2, 8, 21-26) mit der Probe eingekoppelte Lichtsignal eine Wellenlänge zwischen 550 nm und 750 nm aufweist.

28. Untersuchungsverfahren nach einem der Ansprüche 22 bis
25 27, **dadurch gekennzeichnet, dass** das in die Probenkammer (2, 8, 21-26) mit der Probe eingekoppelte Lichtsignal konstant, gepulst oder wellenförmig ist.

29. Untersuchungsverfahren nach einem der Ansprüche 22 bis
30 28, **dadurch gekennzeichnet, dass** das die Probe eine Kryoprobe ist, die

- während des Einfrierens und/oder
- im eingefrorenen Zustand und/oder
- während des Auftauens

untersucht wird.

* * * * *

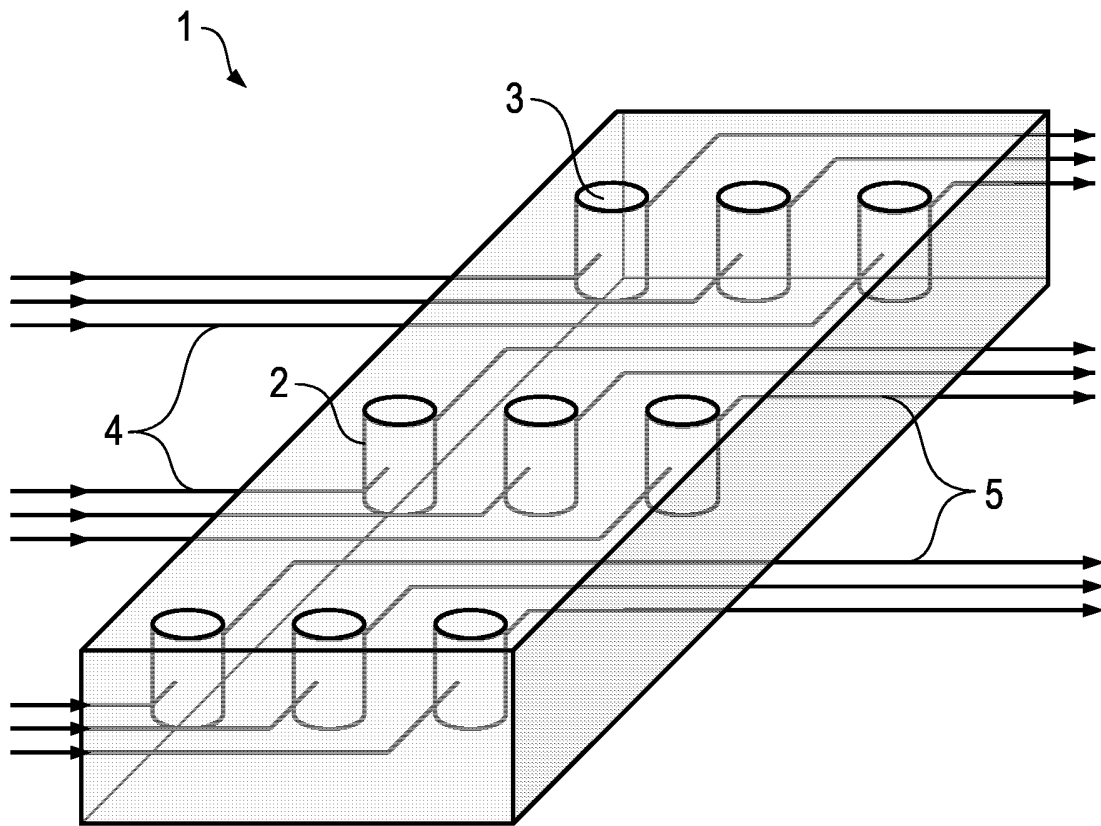


FIG 1

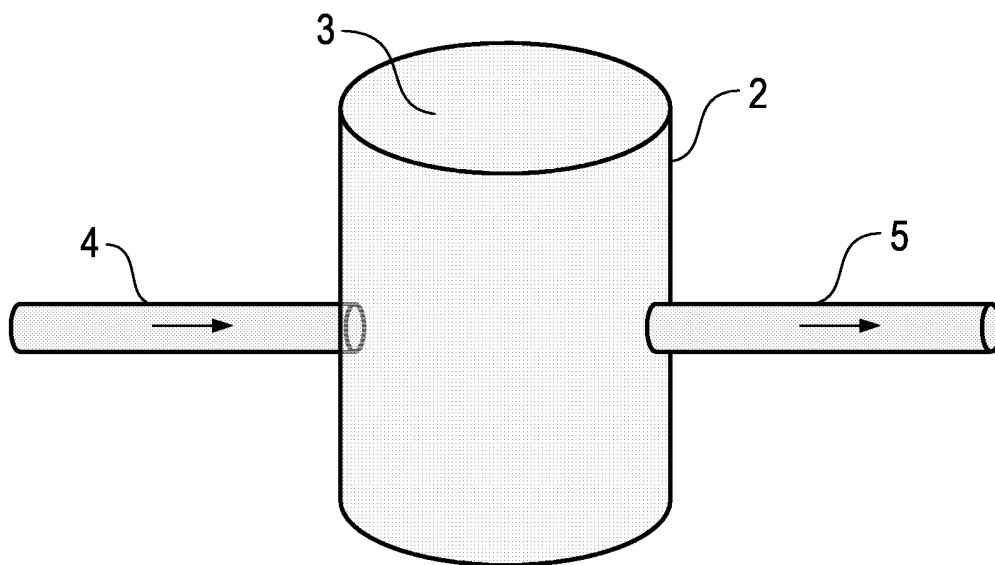


FIG 2

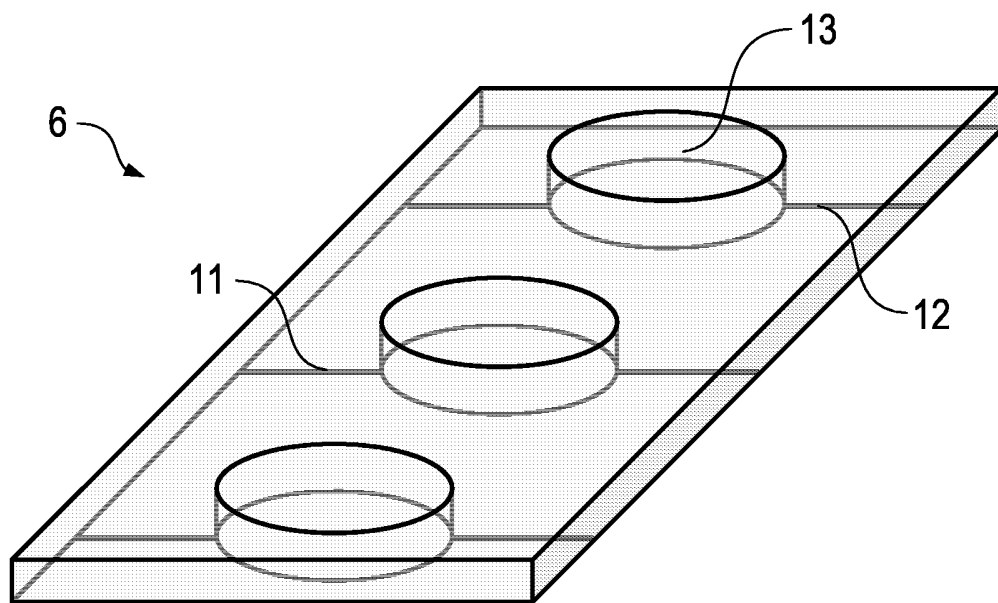


FIG 3A

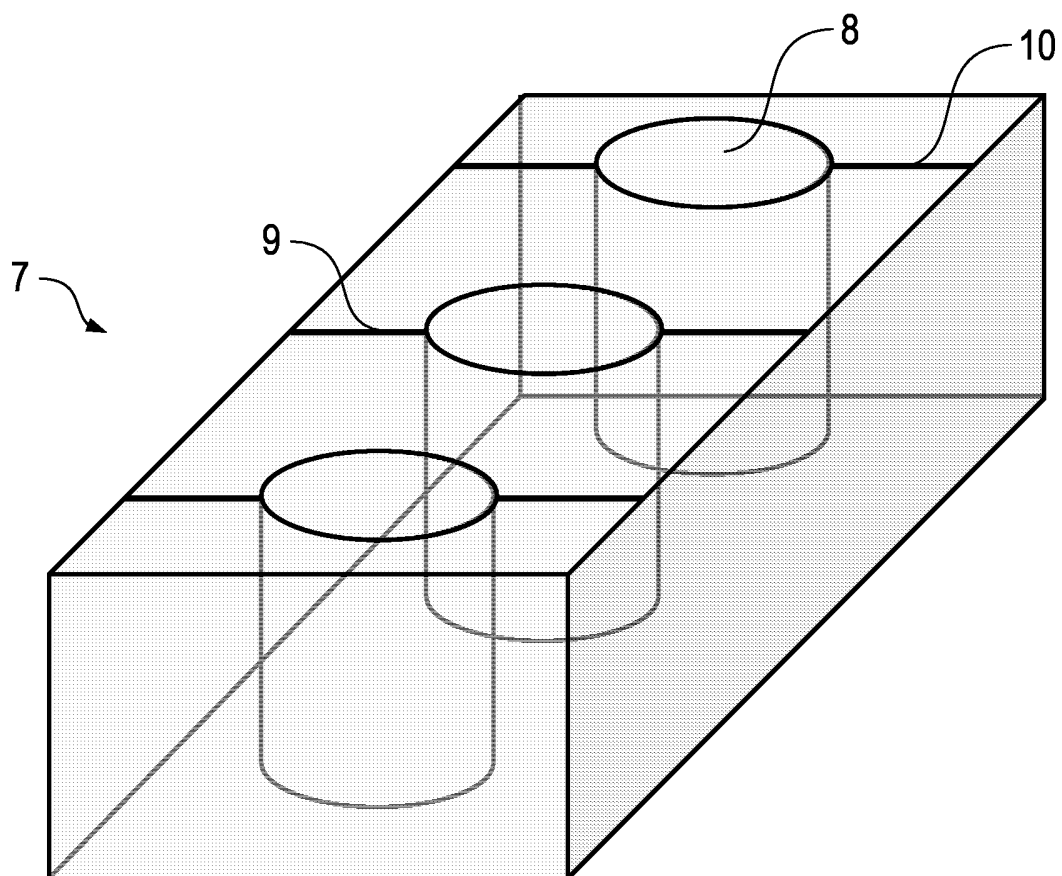


FIG 3B

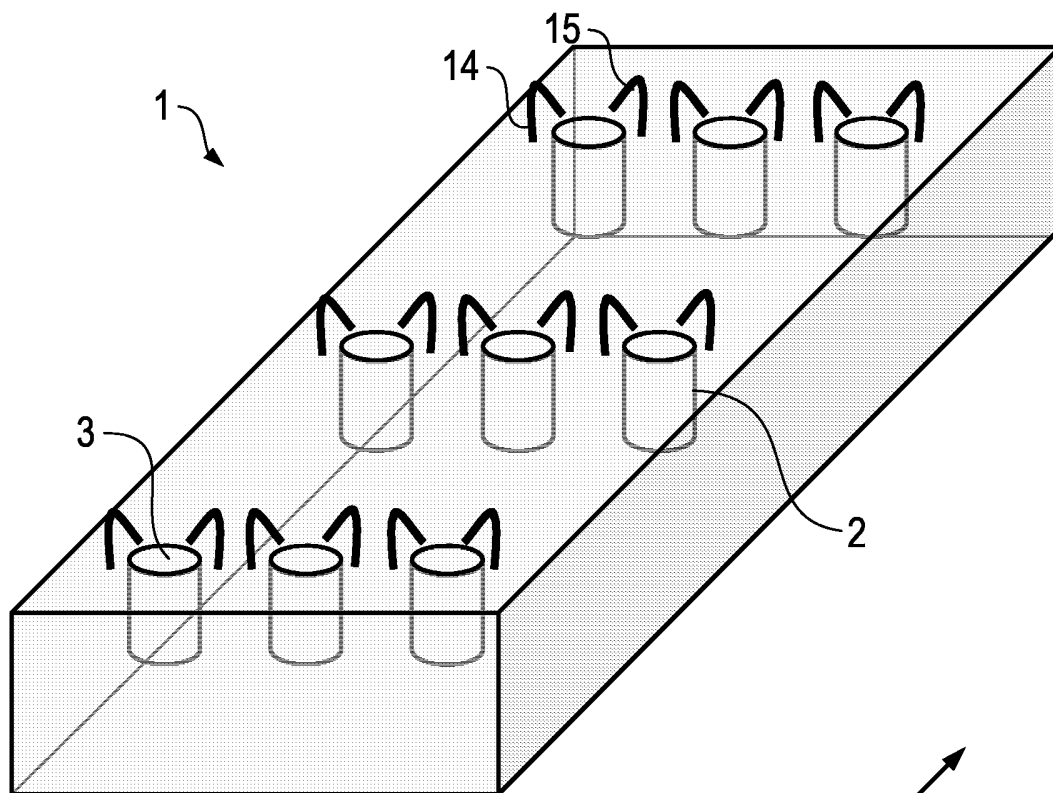


FIG 4

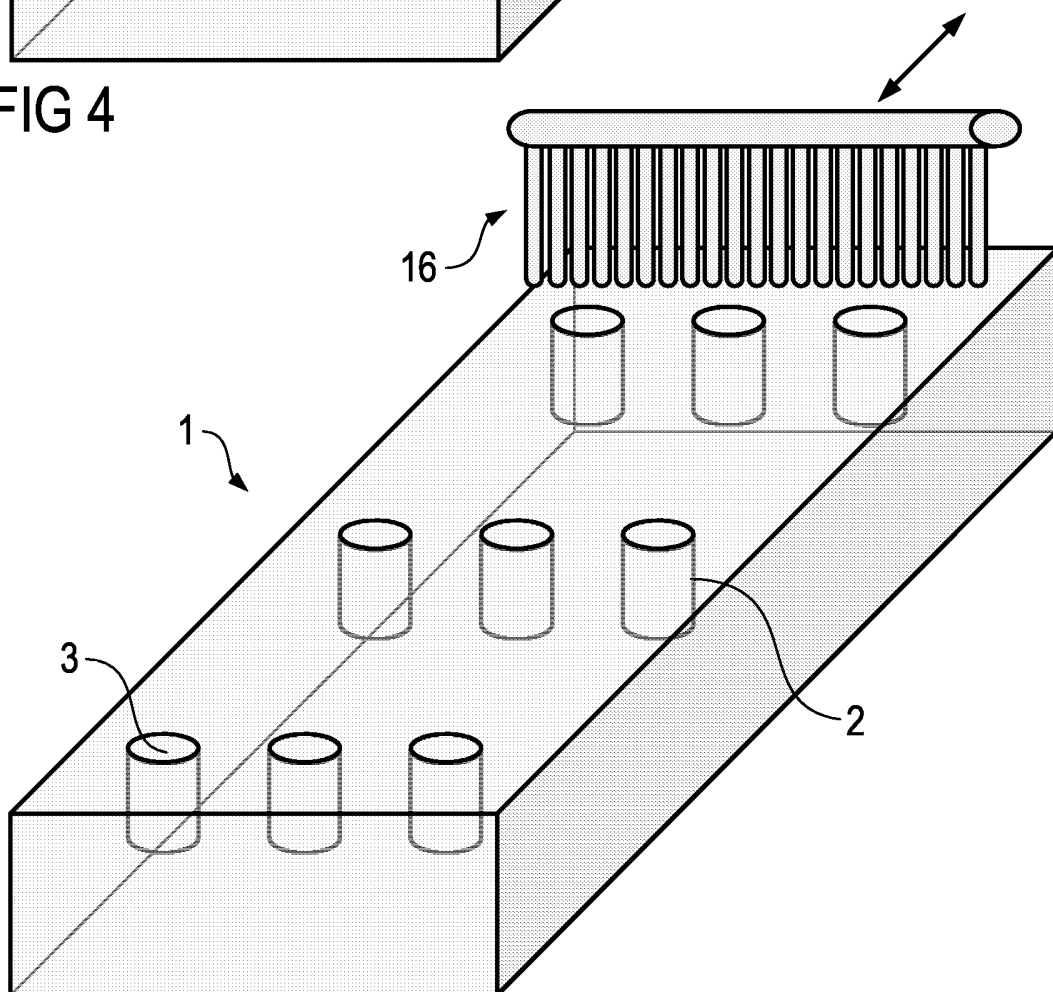


FIG 5

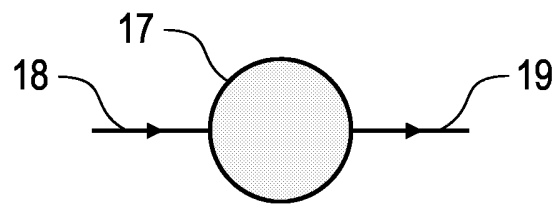


FIG 6A

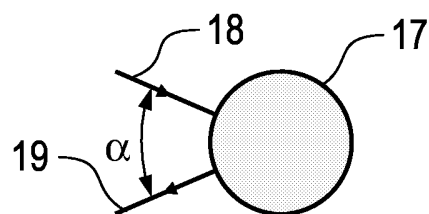


FIG 6B

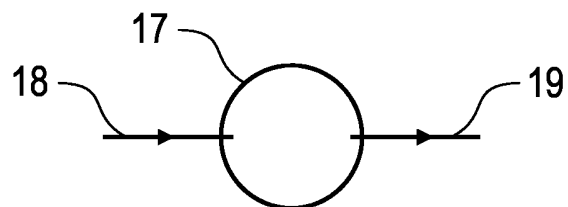
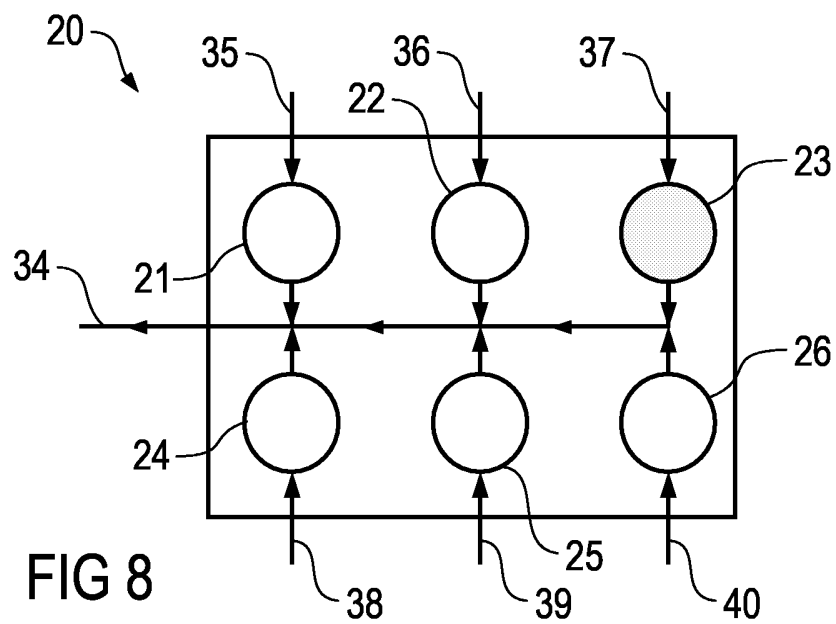
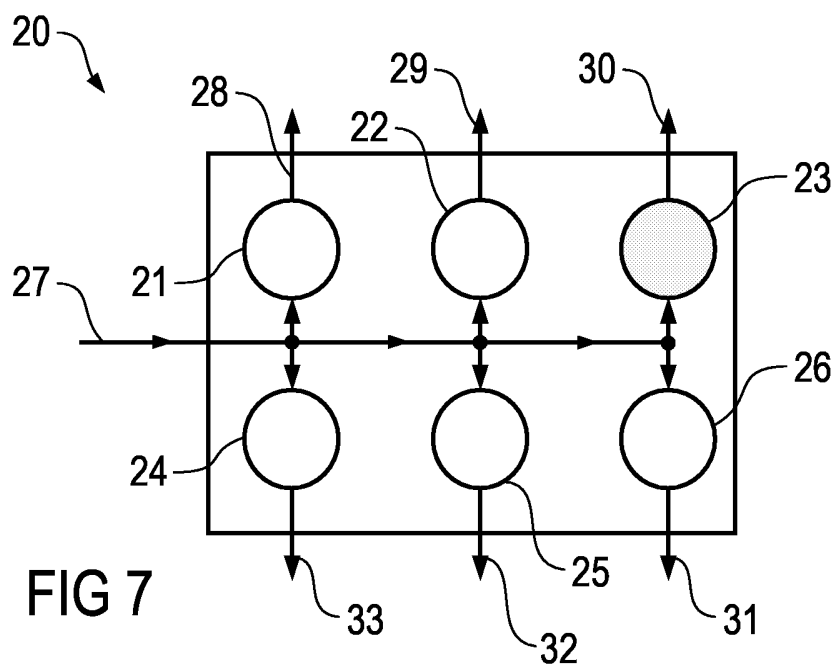


FIG 6C



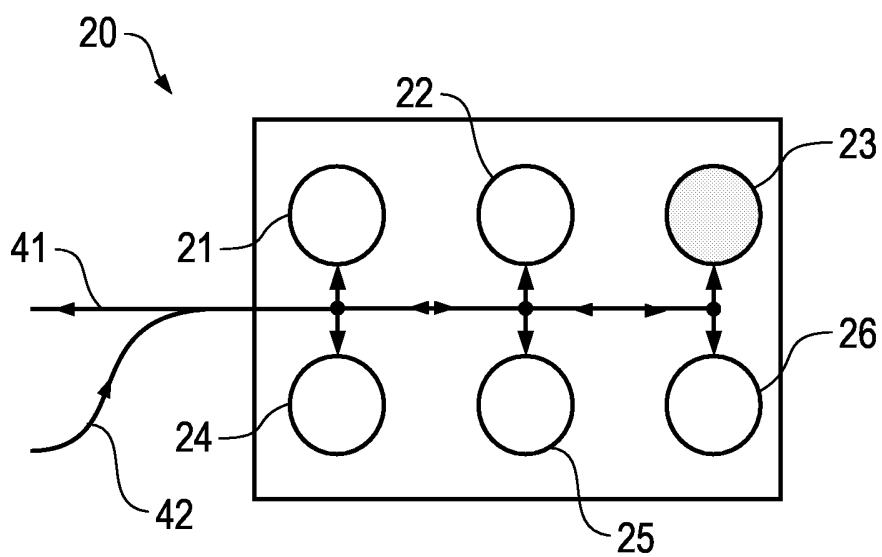


FIG 9

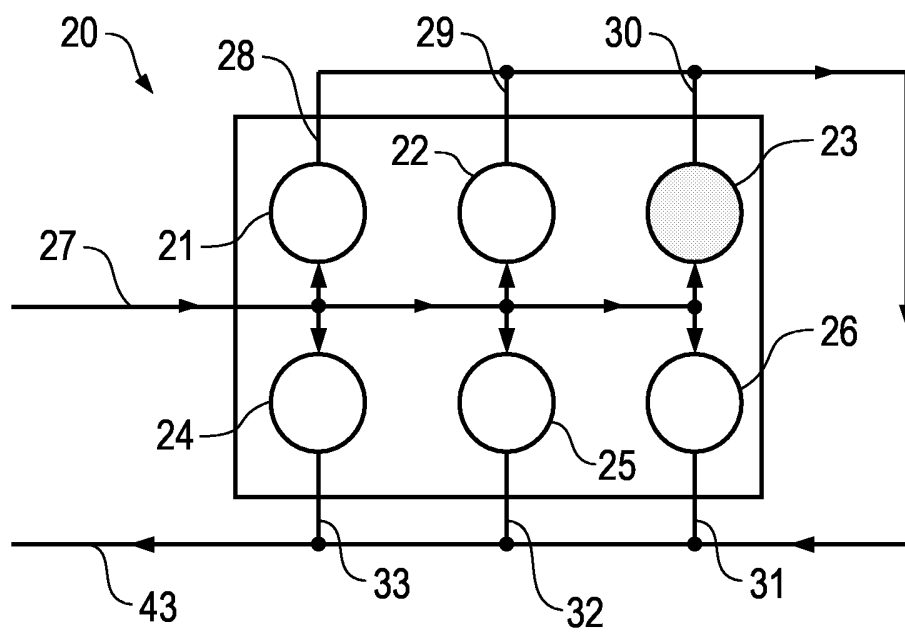


FIG 10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/055767

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
B01L3/00 G01N21/03 G01N21/25

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
G01N B01L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 252 294 A (KROY ET AL) 12. Oktober 1993 (1993-10-12) Zusammenfassung; Abbildungen 9,10,12 Spalte 5, Zeile 55 - Spalte 6, Zeile 28	1-29
X	WO 01/64344 A (MICROCHIPS, INC) 7. September 2001 (2001-09-07) Zusammenfassung; Abbildungen 3A-3B Seite 24, Zeile 31 - Seite 25, Zeile 14	1-29
X	GB 2 218 511 A (* VEB CARL ZEISS JENA) 15. November 1989 (1989-11-15) Zusammenfassung; Abbildungen 1-3 Seite 3, Zeile 11 - Zeile 26 Seite 7, Zeile 23 - Seite 8, Zeile 18 Seite 10, Zeile 23 - Seite 13, Zeile 18 ----- -/-	1-29

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Januar 2006

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

19/01/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bockstahl, F

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/024330 A (QUANTA BIOTECH LIMITED; EBDON, MARK; WILKINSON, BRIAN) 25. März 2004 (2004-03-25) Zusammenfassung; Ansprüche 1-54; Abbildungen 4,5 Seite 22, Zeile 9 - Seite 23, Zeile 10 -----	1-29
A	DE 41 28 846 A1 (KLEIN, RAINER, 5840 SCHWERTE, DE; VOGES, EDGAR, PROF. DR.-ING., 4600 D) 4. März 1993 (1993-03-04) Zusammenfassung; Ansprüche 1-39; Abbildungen 1-6 Spalte 1, Zeile 58 - Spalte 2, Zeile 8 Spalte 3, Zeile 59 - Zeile 68 -----	1-29

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/055767

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5252294	A	12-10-1993	KEINE		
WO 0164344	A	07-09-2001	AU	5289001 A	12-09-2001
			AU	2005204238 A1	15-09-2005
			CA	2399842 A1	07-09-2001
			EP	1261427 A2	04-12-2002
			JP	2003525432 T	26-08-2003
GB 2218511	A	15-11-1989	DD	271953 A1	20-09-1989
			DE	3902609 A1	16-11-1989
			FI	890566 A	10-11-1989
			SE	8901623 A	10-11-1989
WO 2004024330	A	25-03-2004	AU	2003264755 A1	30-04-2004
DE 4128846	A1	04-03-1993	KEINE		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/055767

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER B01L3/00 G01N21/03 G01N21/25		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N B01L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 252 294 A (KROY ET AL) 12 October 1993 (1993-10-12) abstract; figures 9,10,12 column 5, line 55 - column 6, line 28 -----	1-29
X	WO 01/64344 A (MICROCHIPS, INC) 7 September 2001 (2001-09-07) abstract; figures 3A-3B page 24, line 31 - page 25, line 14 -----	1-29
X	GB 2 218 511 A (* VEB CARL ZEISS JENA) 15 November 1989 (1989-11-15) abstract; figures 1-3 page 3, line 11 - line 26 page 7, line 23 - page 8, line 18 page 10, line 23 - page 13, line 18 ----- -/--	1-29
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
° Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 6 January 2006	Date of mailing of the international search report 19/01/2006	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bockstahl, F	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/055767

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/024330 A (QUANTA BIOTECH LIMITED; EBDON, MARK; WILKINSON, BRIAN) 25 March 2004 (2004-03-25) abstract; claims 1-54; figures 4,5 page 22, line 9 - page 23, line 10 -----	1-29
A	DE 41 28 846 A1 (KLEIN, RAINER, 5840 SCHWERTE, DE; VOGES, EDGAR, PROF. DR.-ING., 4600 D) 4 March 1993 (1993-03-04) abstract; claims 1-39; figures 1-6 column 1, line 58 - column 2, line 8 column 3, line 59 - line 68 -----	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/055767

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5252294	A	12-10-1993	NONE	
WO 0164344	A	07-09-2001	AU 5289001 A	12-09-2001
			AU 2005204238 A1	15-09-2005
			CA 2399842 A1	07-09-2001
			EP 1261427 A2	04-12-2002
			JP 2003525432 T	26-08-2003
GB 2218511	A	15-11-1989	DD 271953 A1	20-09-1989
			DE 3902609 A1	16-11-1989
			FI 890566 A	10-11-1989
			SE 8901623 A	10-11-1989
WO 2004024330	A	25-03-2004	AU 2003264755 A1	30-04-2004
DE 4128846	A1	04-03-1993	NONE	