

PATENTSCHRIFT 142 247

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11)	142 247	(44)	11.06.80	Int. Cl. ³ 3(51)	G 01 N 33/48 G 01 N 21/03
(21)	AP G 01 N / 211 258	(22)	27.02.79		
(31)	780670	(32)	28.02.78	(33)	FI

(71) siehe (73)
(72) Suovaniemi, Osmo A., FI
(73) Kommandiittiyhtiö Finnpipette Osmo A. Suovaniemi, Helsinki, FI
(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

(54) Verfahren und Vorrichtung zum automatisierten Messen der Ergebnisse von Agglutinationsversuchen

(57) Die Erfindung bezieht sich auf Arbeitsmittel in medizinischen Laboren. Das Ziel und die Aufgabe ist in einer Verbesserung und Vereinfachung des automatisierten Messens der Ergebnisse von Agglutinationsversuchen zu sehen. Nach der Erfindung wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß die Reaktionsgefäße zum Messen in bestimmte Stellungen gebracht werden und als Vorrichtung für das Verfahren spezielle konstruktive Formen von Reaktionsgefäßen zum Einsatz gelangen. - Fig.4 -

211 258-1-

Berlin, den 21.5.1979

55 083/16

Verfahren und Vorrichtung zum automatisierten Messen der
Ergebnisse von Agglutinationsversuchen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung kann in medizinischen Laboren angewendet werden. Sie betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung für automatisiertes Messen der Ergebnisse von Agglutinationsversuchen, z.B. im Spektrophotometer, Adsorptionsphotometer, Fluorometer oder Nephelometer, wobei Proben der Agglutinationsversuche in Reaktionsgefäßen, wie z.B. in Küvetten bzw. in einer Küvettenreihe, zur Inaktivierung der Proben vor der Messung inkubiert werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Zum Nachweis von z.B. Bakterien, Viren, Pilzen oder deren Antikörper und Antigenteilen sowie von einigen abnormalen Proteinen werden verschiedene Agglutinationsversuche verwendet. Unter diesen Versuchen seien genannt der HA-Versuch (hemagglutination test), HAI-Versuch (hemagglutination inhibition test), IHA-Versuch (indirect hemagglutination test), der kalte Agglutininversuch (cold agglutinins test), und der LA-Versuch (Latex agglutination test).

Die obigen Versuche werden bei einer serologischen Identifikation (serologic identification), bei einer Serotypung (serotyping) und bei einer Serodiagnostik (serodiagnosis) angewendet. Z.B. bei Epidemieuntersuchungen oder -klassifizierungen sind die genannten Versuche sehr anwendbar.

Der IHAI-Versuch eignet sich auch für die Ermittlung einer Schwangerschaft durch einen Nachweis der Sekretion des HCG-Hormons (human chorionic gonadotropin-Hormon) in den Harn. Weiter wird z.B. der HAI-Versuch bei der Ermittlung von Blutgruppen angewendet.

Je nach dem verwendeten Versuch kann Agglutination entweder ein positives oder ein negatives Resultat bedeuten. Z.B. Hämagglutination kann als eine diffuse Decke auf dem Boden des Reaktionsgefäßes festgestellt werden. Z.B. im HA-Versuch haben gewisse Viren und Bakterien die Fähigkeit, unter gewissen Verhältnissen rote Blutkörperchen auf einem weiten Gebiet auf dem Boden des Reaktionsgefäßes zu fällen. Wenn keine Hämagglutination stattfindet, sammeln sich die roten Blutkörperchen gewöhnlich im Reaktionsgefäß in einem Bereich oder Knopf mit deutlichen Grenzen.

Die Ergebnisse der Agglutinationsversuche sind okular ablesbar. In verschiedenen Versuchen können die Gründe für die Auswertung der Ergebnisse verschieden sein. Wenn die Ergebnisse okular abgelesen werden, können verschiedene Irrtumsfaktoren eintreten. Verschiedene Personen sehen in unterschiedlicher Weise, das Auge wird leicht müde, und die Ergebnisse können sich ändern, die menschlichen Irrtumsfaktoren sind bei der Auswertung und Output der Ergebnisse nicht vermeidbar. Mit Agglutinationsversuchen kann auch ein

gewisser Farbenindikator verbunden werden, dessen okulare Auswertung bei einem negativen oder positiven Versuch wirksam wird. Wenn man mit den Versuchen einen fluoreszierenden Stoff verbindet, erreicht man beim fluorometrischen Messen der Ergebnisse viele Vorteile. Nephelometrisches Messen einiger Versuchsergebnisse erhöht die Möglichkeiten und die Vorteile. Schon aus dem oben dargelegten ist es leicht zu verstehen, daß eine okulare Auswertung der Ergebnisse begrenzend und unzuverlässig ist.

Ähnliche Versuche finden in verschiedenen Gebieten reichliche Anwendung. Häufig handelt es sich auch um massenweise ausgeführte Versuche, wie Syphilis- und Rheumaversuche, Blutgruppenbestimmungen und Ermittlungen von Schwangerschaften.

Nach dem bekannten Stand der Technik gibt es keine einfache und zuverlässige automatisierte Weise für die Ausführung der genannten Versuche. Eine sehr komplizierte und kostspielige Apparatur (Groupamatic, etwa 1,5 Millionen Fmk) ist zugänglich z.B. für Blutgruppenbestimmungen. Die Tatsache, daß es nicht möglich gewesen ist, eine einfache und automatische Meßvorrichtung von mäßigem Preis für verschiedene Typen von Agglutinationsversuchen zu konstruieren, kommt u.a. daher, daß für Automation geeignete Verfahren nicht entdeckt worden sind.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren und eine Vorrichtung zum automatisierten Messen der Ergebnisse von Agglutinationsversuchen zu finden, die einfach und zuver-

lässig arbeiten und nur geringe Herstellungskosten erfordern.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Nach der Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren und eine Vorrichtung zum automatisierten Messen der Ergebnisse von Agglutinationsversuchen derart zu entwickeln bzw. zu konstruieren, daß die Agglutination bewußt an der Stelle geformt wird, durch die der Meßstrahl läuft, so daß der Meßstrahl keine nicht-agglutinierten Partikel trifft.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe, das Verfahren betreffend, dadurch gelöst, daß die Reaktionsgefäße während der Inkubation der Proben zu einer solchen Stellung gebracht werden, und zwar zum Beispiel durch ausreichendes Neigen der Reaktionsgefäße oder durch Anwendung von solchen Reaktionsgefäßen, deren Bodenteil zum Zweck so ausgeformt worden ist, daß, wenn keine Agglutination stattgefunden hat, die nicht-agglutinierten Partikel sich in den Reaktionsgefäßen zu deren am tiefsten gelegenen Teilen bzw. Ecken sammeln bzw. häufen, und zwar außerhalb der Durchlaufstelle des Meßstrahls, aber daß, wenn Agglutination stattfindet, sie sich in den Reaktionsgefäßen an einer Stelle bildet, durch welche der Meßstrahl läuft.

Die Vorrichtung für die Ausführung des Verfahrens ist nach der Erfindung dadurch gekennzeichnet, daß die Bodenkonstruktion jedes Reaktionsgefäßes in einer Gruppe von Reaktionsgefäßen eine Ecke aufweist, die tiefer gelegen ist als die Durchlaufstelle für den Meßstrahl im Bodenteil (Meßfenster) des Reaktionsgefäßes. Dabei befindet sich der Boden

des Reaktionsgefäßes in schräger Stellung im Verhältnis zur Längsachse des Reaktionsgefäßes mit einer Neigung von etwa 45° .

Nach einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung kann der Boden der Reaktionsgefäße die Form eines nach unten gerichteten Kegels aufweisen, und zwar so, daß die Ecke in der Spitze des Kegels geformt wird, und daß das Meßfenster des Meßstrahles als ein ringförmiges Gebiet um die genannte Ecke geformt wird. Der Boden kann auch konvexkonkav bzw. konvexkonvex sein, wobei die Meßstelle des Meßstrahles im Mittelbereich des Bodens gebildet wird. Schließlich kann der Randteil des Bodens des Reaktionsgefäßes tiefer gelegen sein als der Mittelpunkt des Bodens, wo sich das Meßfenster für den Meßstrahl befindet, wodurch um das Meßfenster, tiefer als das Fenster, eine Ecke in Form eines Ringraumes geformt wird.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung geht aus der nachstehenden Beschreibung und aus den beiliegenden Zeichnungen näher hervor, worin

Fig. 1: ein Anwendungsbeispiel in Verbindung mit einer in eine Küvettenreihe pipettierten Serumverdünnung darstellt;

Fig. 2: die geneigte Stellung der Küvettenreihe während der Inkubation darstellt;

Fig. 3: die Küvettenreihe mit den Proben als von oben betrachtet in Verbindung mit einem Versuch darstellt;

Fig. 4 und 5: die Ausführung des Verfahrens gemäß der Erfindung durch Neigung der Küvette bei senkrechter und waagerechter Messung darstellen;

Fig. 6: eine Vorrichtung gemäß der Erfindung für die Ausführung des Verfahrens darstellt;
und

Fig. 7 bis 9: alternative Ausführungsformen für die Vorrichtung der Fig. 6 darstellen.

Nachstehend wird ein Anwendungsbeispiel des Verfahrens gemäß der vorliegenden Erfindung beschrieben.

Waler-Rose Bestimmung mit der FP-9 Analysiervorrichtung

Grundsatz:

Der Rheumafaktor (RF = rheumatoid factor) ist ein zur IgM-Klasse gehörender IgG-Auto-Antikörper. Der RF reagiert mit dem aus dem Menschen stammenden IgG.

Reagenzien:

Das Gebrauchsreagens enthält:

1. Einen Ambozeptor (Serum des Kaninchens) als verdünnt auf 1:1000 mit 0,9 % NaCl. Das Serum des Kaninchens wird vor dem Gebrauch dadurch inaktiviert, daß das Serum 30 Minuten bei + 56 °C inkubiert wird.

2. 0,9 % NaCl

3. Rote Blutkörperchen der Gruppe ORh+ des Menschen, die 5 bis 6 Male mit 0,9 % NaCl gewaschen worden sind.
4. Normalen Serumpool.

Zwei Grundlösungen werden hergestellt:

Lösung A:

- 13,5 ml 0,9 % NaCl
- 1,2 ml von normalem Serumpool
- 0,15 ml von gewaschenen menschlichen roten Blutkörperchen der Gruppe ORh+ (1-2 % Suspension in 0,9 % NaCl). Wird leicht gerührt.

Lösung B:

- 9,5 ml von 0,9 % NaCl
- 0,5 ml von auf 1:1000 verdünntem Ambozeptor

Gebrauchslösung:

Zu 10 ml von Lösung B wird 10 ml von Lösung A hinzugesetzt. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 10 bis 15 Minuten lang stehen gelassen, wobei der Ambozeptor an die Fläche der roten Blutkörperchen haftet. Darauf ist die Lösung verwendungsbereit.

Ausführung:

1. Die Patientenproben werden durch Inkubation bei +56 °C 30 Minuten lang inaktiviert.
2. Von jeder Probe werden neun Verdünnungen in einer Reihe von Reagenzgläsern ausgeführt. Als Verdünnungsmittel wird 0,9 % NaCl verwendet.

3. 0,2 ml von jeder Serumverdünnung wird gemäß der Darstellung der Fig. 1 in die Küvettenreihe pipettiert.
4. 0,2 ml von der Gebrauchslösung wird hinzugesetzt.
5. Die Küvettenreihen werden bei $+4^{\circ}\text{C}$ wenigstens 4 Stunden lang inkubiert, indem die Küvettenreihen um etwa 45° geneigt sind (Fig. 2). Die Inkubation kann über Nacht fortgesetzt werden.
6. Die Ergebnisse werden im FP-9 Photometer abgelesen. Von der Küvettenreihe werden die Absorptionsfähigkeiten im Vergleich zu destilliertem Wasser auf der Wellenlänge von 600 nm gemessen.

Die agglutinierten roten Blutkörperchen decken den Boden der Küvette und ergeben eine Absorptionsfähigkeit, deren Größe von der Dicke der Schicht der Körperchen abhängt. Wenn im Serum kein Rheumafaktor vorhanden ist, findet keine Agglutination statt, und die roten Blutkörperchen fallen frei und legen sich wegen der schrägen Inkubationsstellung als eine schmale Zone an einer Seite des Küvettenbodens.

Beispiel:

Die in Fig. 3 dargestellte Küvettenreihe hat bei der Messung folgende Absorptionsfähigkeiten ergeben:

	ABS.
1.	0,571
2.	0,603
3.	<u>0,623</u>

4. 0,603
5. 0,465
6. 0,222

7. 0,141
8. 0,059
9. 0,048

Küvette Nr. 7 ist die letzte, in der die Absorptionsfähigkeit höher liegt als die Grundebene (Küvetten 8 und 9).

In der Küvette 7 ist die Verdünnung 1:2048. Somit ist in diesem Falle der Titer vom RF 2000.

Die mit dem FP-9 Analysiersystem erhaltenen Ergebnisse der Waaler-Rose-Bestimmung sind in guter Korrelation mit den mit der Mikrotiter-Apparatur erhaltenen Ergebnissen, wenn dieselben Reagenzien und Inkubationsverhältnisse verwendet werden.

Auslegung der Ergebnisse:

Der Schlußpunkt der Titration ist der reziproke Wert der Verdünnung in der letzten Küvette, die eine höhere Absorptionsfähigkeit (Agglutination) ergibt als die Grundebene (klare Lösung).

Im obigen Ausführungsbeispiel ist die Agglutination durch Verwendung des senkrechten Meßgrundsatzes des FP-9-Systems (Finnpipette^R Analyzer System) gemessen worden. Die Agglutination hat sich vor der Messung auf die Küvettenböden, durch welche die Meßstrahlen laufen, geformt, wenn man die Reaktion in einem geeigneten Küvettenblock stattfinden ließ. In diesem Falle sollte der Küvettenblock vorzugsweise 15 bis

60 ° geneigt werden.

Wenn der Meßstrahl winkelrecht zur Längsachse der Küvette läuft, d.h. mit waagerechtem Meßstrahl gemessen wird, sollen die Küvetten mehr geneigt werden als im vorigen Falle. Dabei entsteht die Agglutination an der Küvettenwandung, d.h. an der Stelle, durch welche der Meßstrahl läuft. Ein geeigneter Neigungswinkel ist weniger als 90 °. Nach der Agglutinationsreaktion wird die Küvette bzw. werden die Küvetten in die senkrechte Stellung gedreht, wobei in den Reaktionen, in denen keine Agglutination stattgefunden hat, die roten Blutkörperchen bzw. irgendwelche andere zu agglutinierende Partikel mehr vollständig auf den Boden der Küvette fahren. Dann bleibt das optische Fenster, durch welches der Meßstrahl läuft, frei von nicht-agglutinierten Partikeln.

An die Stelle der Küvette, wo die entstandene Agglutination gemessen wird, können auch spezifische Antigene oder Antikörper für den Agglutinationskomplex angeschlossen werden, wobei der Agglutinationskomplex durch die Vermittlung dieser Antigene bzw. Antikörper fester an die Wandung bzw. an den Boden der Küvette haftet. Dabei ist es bei Bedarf leicht, freie rote Körperchen oder andere Partikel aus der Küvette so abzuwaschen, daß der agglutinierte Komplex beim Waschen nicht gelöst wird.

Weiter kann mit dem Agglutinationskomplex irgendein Farbstoff oder fluoreszierender Stoff oder irgendein anderer meßbarer Stoff verbunden werden, wobei das Trennvermögen der Meßtechnik erhöht werden kann.

Eine Küvette kann auch so gebaut werden, daß ihr Boden sich in einem geeigneten Winkel befindet. Dann kann die Küvette

in der senkrechten Stellung gehalten werden, weil der Boden den gewünschten Neigungswinkel aufweist.

Die Meßvorrichtung kann auch so konstruiert werden, daß es für den Meßstrahl eine Begrenzung an der Stelle gibt, wo die nicht-agglutinierten Partikel sich sammeln.

In den folgenden Fig. 4 bis 9 werden aus dem Verfahren gemäß der Erfindung einige Ausführungsbeispiele für Reaktionsgefäße dargestellt, in welchen die Agglutinationsreaktionen gemessen werden können. Die Meßgefäße sind separate Küvetten oder sie können in einer Matrice gestellt werden, die mehrere Küvetten aufweist. Solche Matrizen können auch als Spritzguß aus Kunststoff hergestellt werden, wie der Küvettenblock des FP-9-Systems.

In der Fig. 4 ist die Küvette 1 in einem gewissen Winkel (vorzugsweise 15 bis 60 ° zur senkrechten Ebene) während der Reaktion. Im Falle A (Fig. 4) hat keine Agglutination stattgefunden, wobei die roten Blutkörperchen bzw. die anderen Partikel in den vom Küvettenboden 2 und von der Wandung 3 gebildeten Winkel 4 sinken.

Im Falle B ist dagegen Agglutination geformt worden, und die agglutinierten Partikel haben einen ebenen und trüben Teppich auf den gesamten Boden 6 der Küvette gebildet.

Wenn die Küvetten 1 und 5 in der senkrechten Stellung stehen (Fig. 4 C und D) und mit dem senkrechten Meßgrundsatz gemessen wird, wobei die Meßstrahlen 7 und 8 senkrecht und in der Richtung der Längsachse der Küvetten 1 und 5 laufen, trifft der Meßstrahl 8 nur die auf dem Boden der

Küvette 5 gelegene Agglutination 6a. Die im vom Küvettenboden 2 und von der Wandung 3 der Küvette 1 gebildeten Winkel 4 gelegenen nicht-agglutinierten Partikel werden nicht vom Meßstrahl 7 erreicht, wobei die Intensität des Meßstrahls 7 im Vergleich zum Vergleichswert gleich groß bleibt. Diese Meßweise ermöglicht auch die Feststellung von verschiedenen Graden der Agglutination, wie die Meßergebnisse im obigen Waaler-Rose-Agglutinationsversuch beweisen.

In Fig. 5 sind dieselben Stufen wie in Fig. 4 in einer Küvette von anderem Typ dargestellt worden, bei welcher Küvette die Messung mit dem waagerechten Meßgrundsatz in der Stufe C und D vorgenommen wird.

In den Reaktionsstufen A und B sind die Küvetten 9 und 10 geneigt (weniger als 90°). In der Stufe A ist keine Agglutination entstanden, so daß die Partikel in den Winkel 13 zwischen dem Küvettenboden 11 und der Wandung 12 gesunken sind. Im Falle B ist eine Agglutination auf die Wandung 14 der Küvette 10 geformt worden.

Bei Messung mit dem waagerechten Meßgrundsatz, wobei die Meßstrahlen 15 und 16 winkelrecht zur Längsachse der Küvetten 9 bzw. 10 laufen, trifft der Meßstrahl 15 die nicht-agglutinierten Partikel in dem Winkel 13 der Küvette (Fig. 2 C) nicht. Dagegen gelangt die Agglutination, die an der Wandung 14 der Küvette haftet, im Wege vor dem Meßstrahl 16 und veranlaßt eine Veränderung im Meßergebnis (Fig. 2 D). Wenn die Reaktionsmischung aus der Küvette entfernt wird, kann die an die Wandung der Küvette befestigte Agglutination auch mit einer geeigneten Farbenlösung ge-

färbt werden, welche auch die Haftung der Agglutination an der Wandung verbessern kann. Durch Färbung der Agglutination wird der Versuch empfindlicher und das Trennvermögen besser, weil die Messung z.B. in einem Photometer auf der das Farbmittel absorbierenden Wellenlänge ausgeführt werden kann.

Die in der Fig. 6 dargestellten Küvetten 17 und 18 sind so gebaut, daß der Boden der Küvette in einem gewissen Winkel (vorzugsweise 15 bis 60 °) zur Wandung der Küvette ist. Dann, wenn die Küvette 17 senkrecht steht, sedimentieren sich die nicht-agglutinierten Partikel in der von der Wandung 21 und vom Boden 19 der Küvette 17 gebildeten Ecke 22 (Fig. 6,A). In der Küvette 18 haben sich die agglutinierten Partikel auf die Fläche des Bodens 20 (Fig. 6,B) gesammelt.

Wenn die Küvetten 17 und 18 mit senkrechten Meßstrahlen 23 und 24 gemessen werden (Fig. 6,C und D), trifft der Meßstrahl 24 nur die agglutinierten Partikel auf dem Boden 20 der Küvette 18. Dagegen trifft der Meßstrahl 23 in der Küvette 17 (Fig. 6, C) die in der Ecke 22 gelegenen nicht-agglutinierten Partikel nicht. Die Küvettenböden können z.B. plan, plankonvex, konvexkonvex, konvexkonkav oder konkavkonvex sein. Solche Küvetten können z.B. einzeln, in eine gewisse Matrize stellbar oder aus Kunststoff zu einer viele Küvetten aufweisenden Matrize spritzgegossen sein.

Fig. 7 stellt Küvetten 25 und 26 dar, welche z.B. V- oder U-förmigen Boden aufweisen können. Im Spitzenteil 28 des V-Bodens 27 der Küvette 25 sedimentieren sich die nicht-

agglutinierten Partikel (Fig. 7, A). Die agglutinierten Partikel legen sich auf der Wandung des V-Bodens 29 der Küvette 26 (Fig. 7, B).

Wenn eine Küvette 25, in welcher die nicht-agglutinierten Partikel sich in der Spitze 28 des Bodens befinden, mit dem senkrechten Meßgrundsatz gemessen wird, wobei die Meßstrahlen 30 als ein Zylinder von geeigneter Größe um die Längsachse der Küvette laufen (Fig. 7, C), treffen diese Meßstrahlen 30 die im Spitzenteil 28 der Küvette gelegenen Partikel nicht. Dagegen, im Falle der Fig. 7, D, bei der Messung der Küvette 26 gelangen die auf ihrem Boden 29 gelegenen agglutinierten Partikel den Meßstrahlen 37 im Wege.

Die Leitung 31 des Meßstrahls weist einen Kernteil 32 auf, der keine Meßstrahlen leitet. Der Meßstrahl läuft am Ende der Leitung des Meßstrahls als ein zylinderförmiger Teil 33. Die Leitung eines ähnlichen Meßstrahls kann z.B. eine Kunststoff-, Glas- oder Quarzfaser sein. Der Anfang 34 dieser Leitung kommt als ein Bündel vor und kann sich an einer Verteilungsstelle 35 in mehrere getrennte Leitungen 36 für Meßstrahlen verteilen. Im Endteil der Leitung für den Meßstrahl gibt es einen Kernteil 32, der den Meßstrahl nicht durchläßt. Wenn eine solche Meßstrahlleitung verwendet wird, die am Ende zylinderförmig verändert worden ist, ist keine Begrenzung vor dem Meßstrahl erforderlich. Eine Meßstrahlleitung, die sich zylinderförmig verteilt, ist bei der Parallelisierung des Meßstrahls zur Hilfe, ohne daß komplizierte Linsensysteme zwischen der Meßstrahlleitung und dem Küvettenboden benutzt werden.

In der Fig. 8 sind Küvetten 38 und 39 dargestellt worden, deren Boden verschiedene Formen aufweisen kann, z.B. konvexkonkav und konvexkonvex. Dann kann die Linsenwirkung des Bodens am besten zur Leitung des Meßstrahls durch den Küvettenboden benutzt werden. Der Boden 40 der Küvette 38 ist konvexkonkav. Wenn keine Agglutination stattfindet, sinken die nicht-agglutinierten Partikel in die Ecke 41 zwischen dem Boden 40 und der Wandung der senkrecht stehenden Küvette 38, wobei bei Messung mit der Küvette 38 senkrecht (Fig. 8, C) der Meßstrahl 42 die nicht-agglutinierten Partikel in der Ecke 41 nicht trifft. In der Küvette 39 haben die agglutinierten Partikel sich als eine gleichmäßige Masse auf dem Boden 43 der Küvette gelegt und, wenn Messung vorgenommen wird, treffen die Meßstrahlen 44 die auf dem Boden 43 der Küvette 39 liegende Agglutination (Fig. 8, D).

In Fig. 9, Punkt A, weist der Boden 46 der Küvette 45 z.B. einen zylinderförmigen Ringraum 47 als Ausdehnung auf. Dabei, wenn die Küvette 45 einen geeigneten Neigungswinkel aufweist, fahren die nicht-agglutinierten Partikel in den zylinderförmigen Ringraum 47. Wenn die Küvette 45 gemessen wird (Fig. 9, C), fahren die Meßstrahlen 48 durch den Boden 46 der Küvette 45, ohne die im zylinderförmigen Ringraum 47 der Küvette gelegenen Partikel zu treffen. Wenn der zylinderförmige Ringraum 47 tief genug ist, werden die dorthin gefahrenen Partikel nicht leicht auf den Boden 46 der Küvette zurückgetragen.

Die im Punkt B stattgefundene Agglutination wird auch auf dem Boden 49 der Küvette 50 geformt. Beim Messen im Punkt D treffen die Meßstrahlen 51 die Agglutination auf dem Boden 49 der Küvette 50.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren für ein automatisiertes Messen der Ergebnisse von Agglutinationsversuchen z.B. im Spektrophotometer, Adsorptionsphotometer, Fluorometer oder Nephelometer, wobei Proben der Agglutinationsversuche in Reaktionsgefäßen, wie z.B. in Küvetten bzw. Küvettenreihen, zur Inaktivierung der Proben vor der Messung inkubiert werden, gekennzeichnet dadurch, daß die Reaktionsgefäße während der Inkubation der Proben zu einer solchen Stellung gebracht werden, und zwar zum Beispiel durch ausreichendes Neigen der Küvetten (1, 5, 9, 10) oder durch Anwendung von solchen Küvetten (17, 18, 25, 26, 38, 39, 45, 50), deren Bodenteil zum Zweck so ausgeformt worden ist, daß, wenn keine Agglutination stattgefunden hat, die nicht-agglutinierten Partikel sich in den Reaktionsgefäßen zu deren am tiefsten gelegenen Teilen bzw. Ecken sammeln bzw. häufen, und zwar außerhalb der Durchlaufstelle des Meßstrahls, aber daß, wenn Agglutination stattfindet, sie sich in den Reaktionsgefäßen an einer Stelle bildet, durch welche der Meßstrahl läuft.
2. Vorrichtung für die Ausführung des Verfahrens gemäß Punkt 1, wobei die Vorrichtung aus einem Reaktionsgefäß bzw. einer Gruppe von Reaktionsgefäßen für die Inkubation der Proben von Agglutinationsversuchen vor dem Messen der Proben besteht, gekennzeichnet dadurch, daß die Bodenkonstruktion jedes Reaktionsgefäßes in einer Gruppe von Reaktionsgefäßen eine Ecke aufweist, die tiefer gelegen ist als die Durchlaufstelle für den Meßstrahl im Bodenteil (Meßfenster) des Reaktionsgefäßes.

3. Vorrichtung gemäß Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß der Boden (19; 20) der Küvette (17; 18) sich in schräger Stellung im Verhältnis zur Längsachse des Reaktionsgefäßes befindet, indem die Neigung vorzugsweise etwa 45° beträgt.
4. Vorrichtung gemäß Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß der Boden (27; 29) der Küvetten (25; 26) die Form eines nach unten gerichteten Kegels aufweist, und zwar so, daß die genannte Ecke im Spitzenteil (28) des Kegels geformt wird, und daß das Meßfenster des Meßstrahls (30) bzw. der Leitung (31) als ein ringförmiges Gebiet um die genannte Ecke geformt wird.
5. Vorrichtung gemäß Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß der Boden (40; 43) der Küvetten (38; 39) konvexkonkav oder konvexkonvex ist, indem die Meßstelle des Meßstrahls im Mittelbereich des Bodens (40; 43) gebildet wird.
6. Vorrichtung gemäß Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß der zylinderförmige Ringteil (47) des Bodens (46; 49) der Küvetten (45; 50) tiefer gelegen ist als der Mittelpunkt des Bodens, wo das Meßfenster für den Meßstrahl (48; 51) gebildet wird, wobei um das Meßfenster, tiefer als das Fenster, eine Ecke in Form eines Ringraums geformt wird.

Hierzu 3 Blatt Zeichnung

Fig. 1.

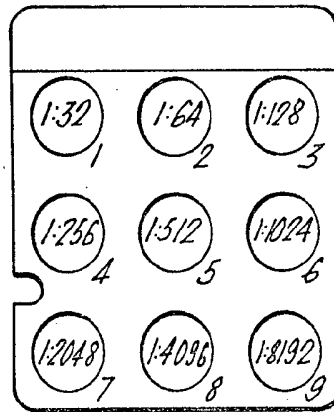


Fig. 2.

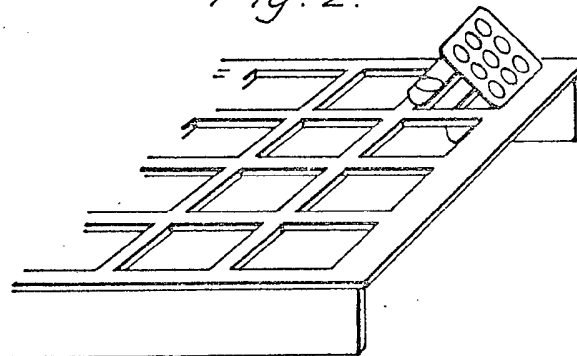


Fig. 3.

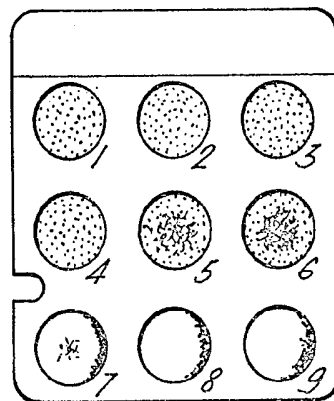


Fig. 4.

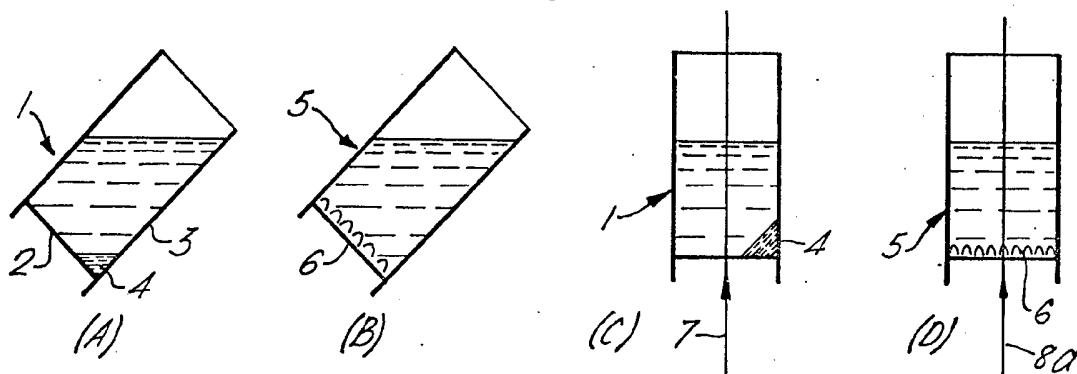


Fig. 5.

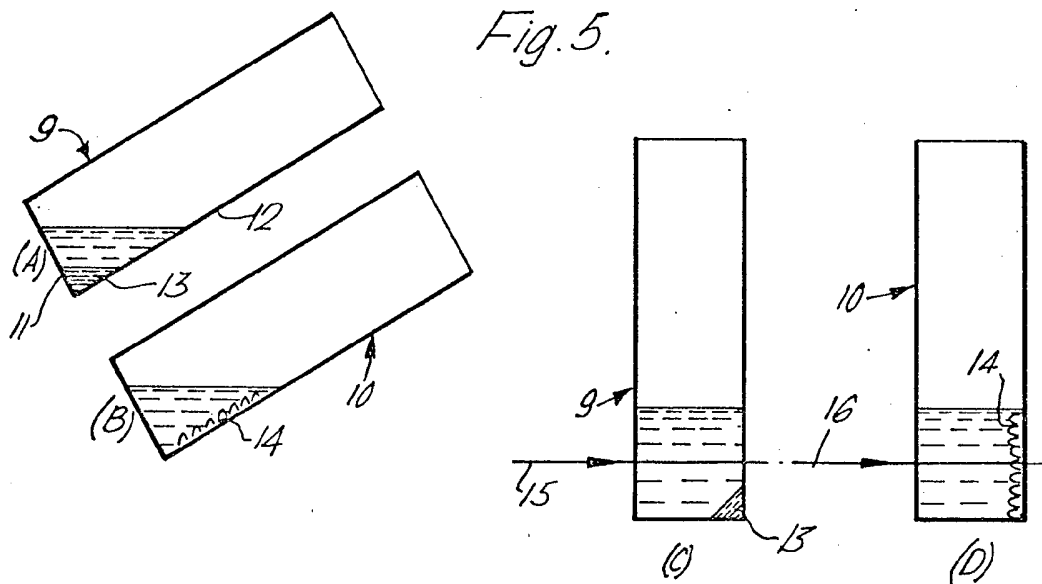


Fig. 6.

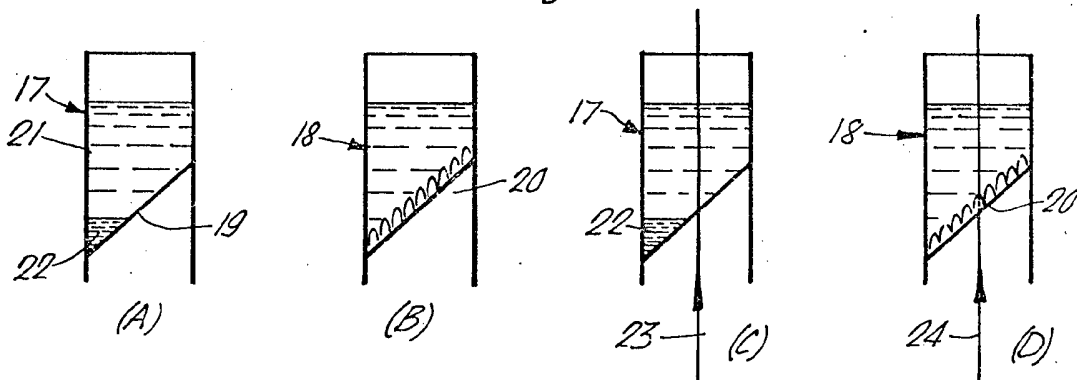


Fig. 7.

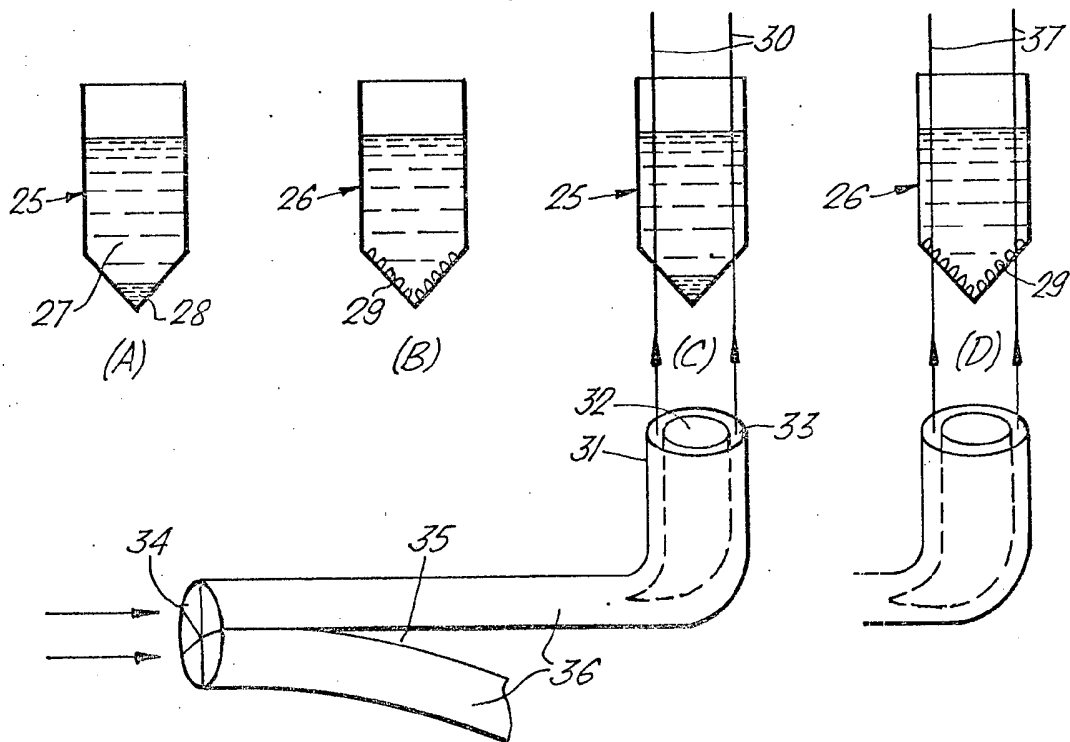


Fig. 8.

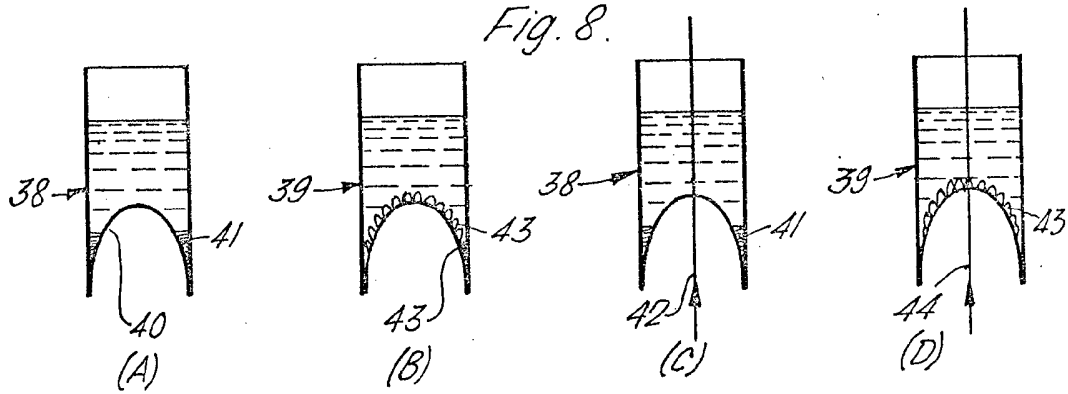


Fig. 9.

