

(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
24. Januar 2019 (24.01.2019)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2019/015937 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

G01N 21/15 (2006.01) G01N 21/59 (2006.01)
G01N 21/05 (2006.01) G01N 21/76 (2006.01)
G01N 21/64 (2006.01) B01L 3/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2018/067651

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. Juni 2018 (29.06.2018)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2017 212 196.3
17. Juli 2017 (17.07.2017) DE

(71) Anmelder: ROBERT BOSCH GMBH [DE/DE]; Post-
fach 30 02 20, 70442 Stuttgart (DE).

(72) Erfinder: FRANK, Tino; Reinsburgstrasse 131, 70197
Stuttgart (DE).

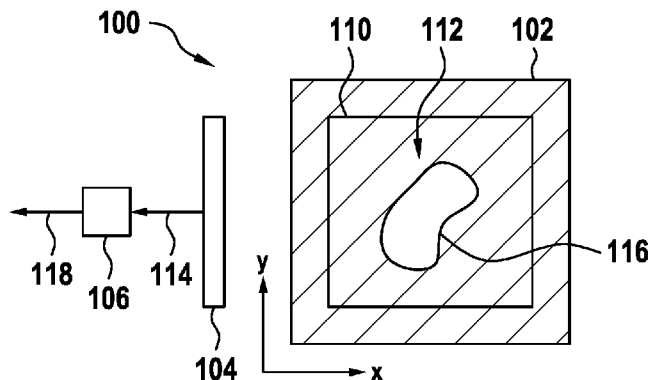
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN,
KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,
SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,

(54) Title: METHOD AND CONTROL DEVICE FOR DETECTING BUBBLES IN A FLUID CHAMBER OF A FLUIDIC SYSTEM AND FLUIDIC SYSTEM

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND STEUERGERÄT ZUM DETEKTIEREN VON BLASEN IN EINER FLUIDKAMMER EINES FLUIDISCHEN SYSTEMS UND FLUIDISCHES SYSTEM

Fig. 1



(57) Abstract: The invention relates to a method for detecting bubbles (116) in a fluid chamber (102) of a fluidic system (100). In the method, at least one intensity profile is measured by using a measurement field (110), which divides at least one portion of the fluid chamber (102) into at least one measurement portion (112). The intensity profile represents a profile of an intensity measured in the measurement portion (112) by using an optical sensor (104). In a further step, at least one numerical value is determined, which represents a number of gradient changes of the intensity profile, which gradient changes are associated with a sign change. Finally, on the basis of the numerical value, a detection signal (118) representing a bubble (116) is produced.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Detektieren von Blasen (116) in einer Fluidkammer (102) eines fluidischen Systems (100). In dem Verfahren wird zumindest ein Intensitätsverlauf unter Verwendung eines Messfelds (110), das zumindest einen Abschnitt der Fluidkammer (102) in zumindest einen Messabschnitt (112) unterteilt, gemessen. Der Intensitätsverlauf repräsentiert dabei einen in dem Messabschnitt (112) unter Verwendung eines optischen Sensors (104) gemessenen Verlauf einer Intensität. In einem weiteren Schritt wird zumindest ein Zahlenwert bestimmt, der eine Anzahl von mit einem Vorzeichenwechsel verbundenen Steigungsänderungen des Intensitätsverlaufs repräsentiert. Unter Verwendung des Zahlenwerts wird schließlich ein eine Blase (116) repräsentierendes Detektionssignal (118) erzeugt.

WO 2019/015937 A1

RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

5 Beschreibung

Titel

Verfahren und Steuergerät zum Detektieren von Blasen in einer Fluidkammer
eines fluidischen Systems und fluidisches System

10

Stand der Technik

15

Die Erfindung geht aus von einer Vorrichtung oder einem Verfahren nach Gattung der unabhängigen Ansprüche. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Computerprogramm.

20

Mikrofluidische Systeme erlauben das Analysieren kleiner Probenmengen mit hoher Sensitivität. Automation, Miniaturisierung und Parallelisierung erlauben zudem die Reduktion von händischen Schritten und Fehlern.

25

Zur Detektion von Resultaten wird oft ein optofluidischer Ansatz gewählt. Dabei kann eine Fluoreszenz, eine Chemolumineszenz oder eine optische Dichte als Auslesesignal verwendet werden. Die Auswertung solcher Daten kann durch Luftblasen erschwert werden, die in den mikrofluidischen Kanälen unter verschiedenen Umständen entstehen können. Blasen sollten daher möglichst durch Anpassung der Hardware oder der Prozessabläufe vermieden werden.

30

Offenbarung der Erfindung

Vor diesem Hintergrund werden mit dem hier vorgestellten Ansatz ein Verfahren zum Detektieren von Blasen in einer Fluidkammer eines fluidischen Systems, ein Steuergerät, das dieses Verfahren verwendet, ein fluidisches System sowie schließlich ein entsprechendes Computerprogramm gemäß den Hauptansprüchen vorgestellt. Durch die in den abhängigen Ansprüchen

aufgeführten Maßnahmen sind vorteilhafte Weiterbildungen und Verbesserungen der im unabhängigen Anspruch angegebenen Vorrichtung möglich.

Es wird ein Verfahren zum Detektieren von Blasen in einer Fluidkammer eines fluidischen Systems vorgestellt, wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst:

Messen zumindest eines Intensitätsverlaufs unter Verwendung eines Messfelds, das zumindest einen Abschnitt der Fluidkammer in zumindest einen Messabschnitt unterteilt, wobei der Intensitätsverlauf einen in dem Messabschnitt unter Verwendung eines optischen Sensors gemessenen Verlauf einer Intensität repräsentiert;

Bestimmen zumindest eines Zahlenwerts, der eine Anzahl von mit einem Vorzeichenwechsel verbundenen Steigungsänderungen des Intensitätsverlaufs repräsentiert; und

Erzeugen eines eine Blase repräsentierenden Detektionssignals unter Verwendung des Zahlenwerts.

Unter einem fluidischen System kann beispielsweise ein mikrofluidisches System zum Analysieren von Probemengen anhand einer Fluoreszenz, einer Chemolumineszenz oder einer optischen Dichte verstanden werden. Beispielsweise kann es sich bei dem fluidischen System um ein Lab-on-a-Chip-System handeln. Unter einer Blase kann beispielsweise eine Luftblase oder eine sonstige Gasblase verstanden werden. Unter einer Fluidkammer kann beispielsweise eine Vertiefung in einer Substratlage des fluidischen Systems verstanden werden, wobei die Vertiefung durch eine etwa pneumatisch oder hydraulisch auslenkbare Membranlage abgedeckt sein kann. Das Messfeld kann beispielsweise gitterförmig mit einer Mehrzahl von rechteckigen oder quadratischen Messabschnitten ausgestaltet sein. Unter einem Messabschnitt kann ein Subfeld des Messfelds verstanden werden. Beispielsweise kann sich das Messfeld zumindest abschnittsweise über einen Rand der Fluidkammer hinaus erstrecken und so beispielsweise auch einen außerhalb der Fluidkammer befindlichen Messabschnitt umfassen. Je nach Ausführungsform kann das Messfeld flächenmäßig größer oder kleiner als die Fluidkammer sein. Alternativ

können das Messfeld und die Fluidkammer flächenmäßig gleich groß sein. Unter einem optischen Sensor kann ein Sensor zum Messen einer Strahlungsintensität einer elektromagnetischen Strahlung, insbesondere von Licht, verstanden werden. Unter der Intensität kann somit eine Strahlungsintensität oder eine Lichtstärke verstanden werden. Unter einem Intensitätsverlauf kann beispielsweise eine Kurve zur Darstellung einer Intensitätsänderung in Abhängigkeit von einer Abtastbewegung des optischen Sensors beim Abtasten des Messabschnitts verstanden werden. Beispielsweise kann der Intensitätsverlauf durch ein unter Verwendung von Intensitätsmittelwerten ermitteltes Querprofil oder durch ein aus dem Querprofil abgeleitetes Profil repräsentiert sein. Beispielsweise kann die gemessene Intensität beim Abtasten einer Blase in der Fluidkammer schlagartig abfallen. Beispielsweise kann das Detektionssignal durch einen Vergleich des Zahlenwerts mit einem Schwellenwert erzeugt werden.

Unter einer Steigungsänderung kann beispielsweise ein Übergang von einer positiven zu einer negativen Steigung, ein Übergang von einer negativen zu einer positiven Steigung, ein Übergang von einer Steigung null zu einer positiven Steigung oder ein Übergang von einer Steigung null zu einer negativen Steigung verstanden werden. Die Steigungsänderung kann auch als Nullstelle oder Nullstellenübergang bezeichnet werden.

Unter einem Detektionssignal kann ein Ausgangssignal verstanden werden, das das Vorhandensein zumindest einer Blase im Messabschnitt anzeigt. Insbesondere wird das Detektionssignal erzeugt, wenn der Zahlenwert zumindest zwei mit einem Vorzeichenwechsel verbundene Steigungsänderungen des Intensitätsverlaufs im Messabschnitt repräsentiert.

Der hier vorgestellte Ansatz beruht auf der Erkenntnis, dass Blasen in einer Fluidkammer eines fluidischen Systems durch Auswerten einer Steigung eines Verlaufs einer beim Abtasten der Fluidkammer gemessenen Intensität mittels einer entsprechenden Softwarebearbeitung zuverlässig und automatisiert erkannt werden können. Dadurch können störende oder verfälschende Einflüsse durch Blasen bei der Auswertung optofluidischer Daten bezüglich der Fluidkammer vermieden werden.

Gemäß einer Ausführungsform können durch eine derartige Softwareroutine nicht nur Blasen in einem Auswertevolumen detektiert werden, sondern es kann auch ein Messfeld, englisch region of interest, so angepasst werden, dass keine Blasen mehr mitgemessen werden, oder es kann ein entsprechender Input für Feedbacksysteme bereitgestellt werden. Besonders vorteilhaft ist es, wenn die Blasendetektion gemäß einer weiteren Ausführungsform mit dem fluidisch System so zusammenwirkt, dass ein bestimmter fluidischer Ablauf wiederholt wird, bis keine Blasen mehr vorhanden sind und keine Messfeldanpassung mehr erforderlich ist.

Der Kern des hier vorgestellten Ansatzes beruht auf einer Abfolge von Softwarebefehlen, die eine Auswertung blasenfreier optofluidischer Daten liefert oder einem Benutzer des Systems meldet, dass keine blasenfreie Auswertung möglich ist. Die Befehlsabfolge kann auch genutzt werden, um in einem iterativen Verfahren mit einem fluidischen Kontrollsystem so lange zu interagieren, bis durch fluidisches Schalten weniger bis keine Blasen mehr vorhanden sind und somit ein blasenfreies Messfeld für die Auswertung vorhanden ist.

Der hier vorgeschlagene Ansatz bringt je nach Ausführungsform durch Verknüpfen von Software und Hardware folgende Vorteile mit sich.

Luftblasen werden vollständig detektiert. Signalminderungen, verursacht durch Blasen, fallen weg, was bei quantitativen Analysen, bei denen Referenzmessungen zum Vergleich herangezogen werden, stark ins Gewicht fallen kann.

Eine Blasensegmentation kann entfallen. Die Segmentation von Blasen in optofluidischen Auswertungen kann technisch sehr aufwendig und rechenintensiv sein. Das hier präsentierte Verfahren erfordert dagegen keinen hohen rechnerischen Aufwand.

Bei längeren Messungen mit vielen Bildaufnahmen, etwa Messungen einer hochaufgelösten Schmelzkurve nach einer PCR, kann das Messfeld gemäß einer Ausführungsform vor der Messung ermittelt werden und dann die eigentliche

Messung ausgelöst werden. Dies ist ein Vorteil, da keine Bilddaten gespeichert werden, sondern auf einem Auslesegerät direkt gemittelt wird und nur Zahlenwerte abgespeichert werden. Würden die Daten postexperimental korrigiert, müssten dazu sämtliche Bilder gespeichert werden. Bei einer
5 Schmelzkurve von 40 bis 95 °C mit einer Temperaturauflösung von 0,1 °C müssten beispielsweise mindestens 550 Bilder aufgenommen, übermittelt und gespeichert werden, was viel Speicherplatz benötigt, beispielsweise mehr als 1 GB. Durch das lokale Auswerten eines blasenfreien Messfelds können Bilder lokal und schnell ausgewertet werden und es werden lediglich Zahlenwerte
10 übermittelt und abgespeichert. Dies erlaubt eine schnelle Abwicklung des Gesamtprozesses.

Der Algorithmus kann auch in den fluidischen Ablauf integriert werden. Durch den Algorithmus kann das System selbst erkennen, ob Blasen in Kammern
15 vorhanden sind. In einem iterativen Verfahren via Feedback-Loop in einem Rückkopplungssystem kann dann beispielsweise mit einem Fluidhandlingsystem kommuniziert werden und es können so lange geeignete Fluidroutinen ausgeführt werden, bis keine Luftblasen mehr vorhanden sind oder nur eine minimale Luftblasenmenge vorhanden ist, die eine Anpassung des Messfelds
20 oder eine weitere Prozessierung im fluidischen Ablauf erlaubt.

Ein Feedbacksystem via Blasenkontrolle lässt einen dynamischen Fluidablauf zu. Nicht robuste Abläufe wie das Lösen lyophilisierter Beads, d. h. trocken
vorgelagerter Reagenzien, können so dynamisch gefahren werden.
25 Entlüftungsschritte können so mehrmals wiederholt werden, bis ein befriedigendes, minimales Blasenbild detektiert wird.

Weiterhin können während des gesamten Prozesses beispielsweise immer wieder Kontrollbilder aufgenommen werden und wenn nötig Schritte zur
30 Blasenentfernung eingebaut werden, bevor weitere Schritte ausgeführt werden. Als Beispiel sei der Start einer PCR angeführt. Sind viele Blasen vor einer PCR zu detektieren, wird beispielsweise eine Blasenentfernungsroutine gefahren, bevor die eigentliche PCR startet.

Durch ein angepasstes, blasenfreies Messfeld können die Stärke einer Lichtquelle und eine Belichtungszeit bei der Aufnahme in einem Feedback-Loop angepasst werden.

5 Feedbacksysteme erlauben es, während des Prozesses frühzeitig Blasen zu erkennen und dynamisch eventuelle Blasenentfernungsschritte einzuleiten, bevor die eigentliche Schrittabfolge weitergeführt wird.

10 Gemäß einer Ausführungsform kann in einem Schritt des Ausgebens ein Ansteuersignal zum Ansteuern zumindest eines Aktors des fluidischen Systems unter Verwendung des Detektionssignals ausgegeben werden. Unter einem Aktor kann beispielsweise eine pneumatische oder hydraulische Steuereinheit, etwa in Form einer Pumpe oder eines Ventils, verstanden werden. Dadurch kann das fluidische System gezielt in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Blasen
15 gesteuert werden, beispielsweise mit dem Ziel, die Blasen zu beseitigen.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform können die Schritte des Messens, Bestimmens und Erzeugens nach dem Schritt des Ausgebens zumindest ein weiteres Mal wiederholt werden. Dadurch kann die Effizienz des Verfahrens
20 erhöht werden.

Von Vorteil ist auch, wenn im Schritt des Erzeugens das Detektionssignal erzeugt wird, wenn der Zahlenwert zumindest zwei mit einem Vorzeichenwechsel verbundene Steigungsänderungen des Intensitätsverlaufs repräsentiert. Dadurch
25 kann mit hoher Zuverlässigkeit auf das Vorhandensein einer Blase im Messabschnitt geschlossen werden.

Das Verfahren kann gemäß einer weiteren Ausführungsform einen Schritt des Vergleichens des Zahlenwerts mit zumindest einem dem Messabschnitt zugeordneten Referenzwert umfassen. Dabei kann im Schritt des Erzeugens das
30 Detektionssignal abhängig von einem Ergebnis des Vergleichens erzeugt werden. Unter einem Referenzwert kann beispielsweise ein Wert einer Blase oder ein zu messendes Fluid repräsentierendes Referenzintensität verstanden werden. Durch diese Ausführungsform kann die Zuverlässigkeit des
35 Verfahrens deutlich erhöht werden.

Vorteilhaft ist zudem, wenn in einem Schritt des Änderns das Messfeld unter Verwendung des Detektionssignals geändert wird, um ein geändertes Messfeld zu erzeugen. Dementsprechend kann im Schritt des Messens der Intensitätsverlauf unter Verwendung des geänderten Messfelds erneut gemessen werden. Dadurch kann sichergestellt werden, dass bei einer nachfolgenden Messung des Intensitätsverlaufs keine Blasen mitgemessen werden. Somit können fehlerhafte Messergebnisse vermieden werden.

Beispielsweise kann im Schritt des Änderns das Messfeld verkleinert werden, um das geänderte Messfeld zu erzeugen. Dadurch kann die Wahrscheinlichkeit verringert werden, dass beim Ändern des Messfelds bislang nicht detektierte Blasen in das Messfeld gelangen.

Ferner kann im Schritt des Messens zumindest ein Referenzverlauf unter Verwendung zumindest eines Referenzmessabschnitts gemessen werden. Dabei kann der Referenzmessabschnitt einen außerhalb der Fluidkammer befindlichen Messabschnitt des Messfelds repräsentieren und der Referenzverlauf einen in dem Referenzmessabschnitt unter Verwendung des optischen Sensors gemessenen Verlauf der Intensität repräsentieren. Dementsprechend kann im Schritt des Erzeugens das Detektionssignal unter Verwendung des Referenzverlaufs erzeugt werden. Unter einem Referenzabschnitt kann beispielsweise ein an die Fluidkammer angrenzender Randabschnitt verstanden werden. Auch durch diese Ausführungsform kann die Zuverlässigkeit des Verfahrens deutlich erhöht werden.

Des Weiteren kann im Schritt des Messens der Messabschnitt in einer ersten Abtastrichtung und einer zweiten Abtastrichtung abgetastet werden. Dabei kann der Intensitätsverlauf unter Verwendung von je einer Abtastposition in der ersten Abtastrichtung zugeordneten Mittelwerten einer in der zweiten Abtastrichtung gemessenen Intensität gebildet werden. Beispielsweise können die erste Abtastrichtung und die zweite Abtastrichtung senkrecht zueinander ausgerichtet sein. Durch diese Ausführungsform kann der Intensitätsverlauf schnell, präzise und mit geringem Rechenaufwand gemessen werden.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn im Schritt des Messens zumindest ein weiterer Intensitätsverlauf unter Verwendung des Messfelds gemessen wird. Dabei kann das Messfeld den Abschnitt der Fluidkammer in zumindest einen weiteren Messabschnitt unterteilen und der weitere Intensitätsverlauf einen in dem
5 weiteren Messabschnitt unter Verwendung des optischen Sensors gemessenen Verlauf der Intensität repräsentieren. Dementsprechend kann im Schritt des Bestimmens zumindest ein weiterer Zahlenwert bestimmt werden, der eine Anzahl von mit einem Vorzeichenwechsel verbundenen Steigungsänderungen des weiteren Intensitätsverlaufs repräsentiert. Im Schritt des Erzeugens kann
10 unter Verwendung des weiteren Zahlenwerts zumindest ein eine Blase repräsentierendes weiteres Detektionssignal erzeugt werden. Insbesondere kann das Messfeld zusätzlich zum Messabschnitt beispielsweise eine Mehrzahl weiterer Messabschnitte aufweisen, wobei der Messabschnitt und die weiteren Messabschnitte in einem beispielsweise schachbrettartigen Raster angeordnet
15 sein können, um das Messfeld zu bilden. Durch diese Ausführungsform kann eine besonders genaue Lokalisierung von Blasen in der Fluidkammer gewährleistet werden.

Dieses Verfahren kann beispielsweise in Software oder Hardware oder in einer
20 Mischform aus Software und Hardware, beispielsweise in einem Steuergerät, implementiert sein. Beispielsweise kann eine Softwareroutine gemäß dem hier vorgestellten Ansatz mittels Programmiersprache in ein optomikrofluidisches System integriert werden.

Der hier vorgestellte Ansatz schafft ferner ein Steuergerät, das ausgebildet ist, um die Schritte einer Variante eines hier vorgestellten Verfahrens in
25 entsprechenden Einrichtungen durchzuführen, anzusteuern bzw. umzusetzen. Auch durch diese Ausführungsvariante der Erfindung in Form eines Steuergeräts kann die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe schnell und effizient gelöst
30 werden.

Hierzu kann das Steuergerät zumindest eine Recheneinheit zum Verarbeiten von Signalen oder Daten, zumindest eine Speichereinheit zum Speichern von
35 Signalen oder Daten, zumindest eine Schnittstelle zu einem Sensor oder einem Aktor zum Einlesen von Sensorsignalen von dem Sensor oder zum Ausgeben

von Steuersignalen an den Aktor und/oder zumindest eine Kommunikationsschnittstelle zum Einlesen oder Ausgeben von Daten aufweisen, die in ein Kommunikationsprotokoll eingebettet sind. Die Recheneinheit kann beispielsweise ein Signalprozessor, ein Mikrocontroller oder dergleichen sein, wobei die Speichereinheit ein Flash-Speicher, ein EPROM oder eine magnetische Speichereinheit sein kann. Die Kommunikationsschnittstelle kann ausgebildet sein, um Daten drahtlos und/oder leitungsgebunden einzulesen oder auszugeben, wobei eine Kommunikationsschnittstelle, die leitungsgebundene Daten einlesen oder ausgeben kann, diese Daten beispielsweise elektrisch oder optisch aus einer entsprechenden Datenübertragungsleitung einlesen oder in eine entsprechende Datenübertragungsleitung ausgeben kann.

Unter einem Steuergerät kann vorliegend ein elektrisches Gerät verstanden werden, das Sensorsignale verarbeitet und in Abhängigkeit davon Steuer- und/oder Datensignale ausgibt. Das Steuergerät kann eine Schnittstelle aufweisen, die hard- und/oder softwaremäßig ausgebildet sein kann. Bei einer hardwaremäßigen Ausbildung können die Schnittstellen beispielsweise Teil eines sogenannten System-ASICs sein, der verschiedenste Funktionen des Steuergeräts beinhaltet. Es ist jedoch auch möglich, dass die Schnittstellen eigene, integrierte Schaltkreise sind oder zumindest teilweise aus diskreten Bauelementen bestehen. Bei einer softwaremäßigen Ausbildung können die Schnittstellen Softwaremodule sein, die beispielsweise auf einem Mikrocontroller neben anderen Softwaremodulen vorhanden sind.

Der hier vorgestellte Ansatz schafft zudem ein fluidisches System mit folgenden Merkmalen:

einer Fluidkammer; und

einem Steuergerät gemäß einer vorstehenden Ausführungsform.

Von Vorteil ist auch ein Computerprogrammprodukt oder Computerprogramm mit Programmcode, der auf einem maschinenlesbaren Träger oder Speichermedium wie einem Halbleiterspeicher, einem Festplattenspeicher oder einem optischen Speicher gespeichert sein kann und zur Durchführung, Umsetzung und/oder

Ansteuerung der Schritte des Verfahrens nach einer der vorstehend beschriebenen Ausführungsformen verwendet wird, insbesondere wenn das Programmprodukt oder Programm auf einem Computer oder einer Vorrichtung ausgeführt wird.

5

Ausführungsbeispiele der Erfindung sind in den Zeichnungen dargestellt und in der nachfolgenden Beschreibung näher erläutert. Es zeigt:

- 10 Fig. 1 eine schematische Darstellung eines fluidischen Systems gemäß einem Ausführungsbeispiel;
- Fig. 2 ein Diagramm zur Darstellung eines Intensitätsverlaufs in einem fluidischen System aus Fig. 1;
- Fig. 3 eine schematische Darstellung eines fluidischen Systems gemäß einem Ausführungsbeispiel;
- 15 Fig. 4 ein Diagramm zur Darstellung eines Intensitätsverlaufs in einem fluidischen System aus Fig. 3;
- Fig. 5 eine schematische Darstellung eines fluidischen Systems gemäß einem Ausführungsbeispiel;
- 20 Fig. 6 ein Diagramm zur Darstellung eines Intensitätsverlaufs in einem fluidischen System aus Fig. 5;
- Fig. 7 eine schematische Darstellung eines Messfelds, eines Querprofils und eines digitalen Profils, erstellt durch ein Steuergerät gemäß einem Ausführungsbeispiel;
- 25 Fig. 8 eine schematische Darstellung eines Messfelds, eines Querprofils und eines digitalen Profils, erstellt durch ein Steuergerät gemäß einem Ausführungsbeispiel;
- Fig. 9 eine schematische Darstellung eines Messfelds und eines geänderten Messfelds, erstellt durch ein Steuergerät gemäß einem Ausführungsbeispiel;
- 30 Fig. 10 eine schematische Darstellung eines Steuergeräts gemäß einem Ausführungsbeispiel; und
- Fig. 11 ein Ablaufdiagramm eines Verfahrens gemäß einem Ausführungsbeispiel.

In der nachfolgenden Beschreibung günstiger Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung werden für die in den verschiedenen Figuren dargestellten und ähnlich wirkenden Elemente gleiche oder ähnliche Bezugszeichen verwendet, wobei auf eine wiederholte Beschreibung dieser Elemente verzichtet wird.

Fig. 1 zeigt eine schematische Darstellung eines fluidischen Systems 100 gemäß einem Ausführungsbeispiel. Das fluidische System 100 umfasst eine Fluidkammer 102 zum Vorhalten eines zu untersuchenden Fluids, hier durch eine Schraffur angedeutet, einen optischen Sensor 104 zum Messen einer Intensität in der Fluidkammer 102, etwa anhand einer Fluoreszenz, Chemolumineszenz oder optischen Dichte des Fluids, sowie ein Steuergerät 106 zum Auswerten der durch den optischen Sensor 104 gemessenen Intensität. Das Steuergerät 106 ist ausgebildet, um zumindest einen Abschnitt der Fluidkammer 102 mit einem Messfeld 110 zu überlagern, das hier beispielhaft rechteckförmig ist. Das Messfeld 110 unterteilt den Abschnitt der Fluidkammer 102 in zumindest einen Messabschnitt 112. Gemäß diesem Ausführungsbeispiel ist das Messfeld 110 flächenmäßig identisch mit dem Messabschnitt 112. Alternativ umfasst das Messfeld 110 zusätzlich zum Messabschnitt 112 eine Mehrzahl weiterer Messabschnitte, die zusammen mit dem Messabschnitt 112 beispielsweise ein schachbrettartiges Gitter bilden, wobei die Messabschnitte Subfelder des Messfelds 110 repräsentieren. Der optische Sensor 104 ist ausgebildet, um die Fluidkammer 102 in dem Messabschnitt 112 in zumindest einer Abtastrichtung abzutasten und entsprechende Abtastsignale 114 an das Steuergerät 106 zu übertragen. Das Steuergerät 106 ist ausgebildet, um unter Verwendung der Abtastsignale 114 und des Messfelds 110 einen dem Messabschnitt 112 zugeordneten Intensitätsverlauf zu ermitteln und durch entsprechendes Auswerten des Intensitätsverlaufs eine Anzahl von je mit einem Vorzeichenwechsel verbundenen Steigungsänderungen des Intensitätsverlaufs zu bestimmen. Anhand der Anzahl der Steigungsänderungen ist das Steuergerät 106 in der Lage, eine im Messabschnitt 112 befindliche Blase 116 zu detektieren. Dabei erzeugt das Steuergerät 106 ein die Blase 116 repräsentierendes Detektionssignal 118.

Gemäß diesem Ausführungsbeispiel ist das Steuergerät 106 ausgebildet, um das Messfeld 110 bzw. den Messabschnitt 112 unter Verwendung des optischen Sensors 104 in einer ersten Abtastrichtung x und einer zweiten Abtastrichtung y abzutasten. Dabei ermittelt das Steuergerät 106 den Intensitätsverlauf anhand von Mittelwerten einer in der zweiten Abtastrichtung y gemessenen Intensität. Die Mittelwerte sind dabei je einer Abtastposition in der ersten Abtastrichtung x zugeordnet.

In Fig. 1 ist das Grundprinzip einer Blasendetektion gezeigt. Gemäß einem Ausführungsbeispiel wird in der mit einem Fluid gefüllten Fluidkammer 102 ein Querprofil der Intensität in dem definierten Messfeld 110 berechnet. Das Querprofil besteht beispielsweise aus gemittelten Pixelwerten in y-Richtung für jede Pixelposition in x-Richtung. Ist eine Blase vorhanden, nimmt die Intensität schlagartig ab, wo sich in x-Richtung die Blase befindet, wie aus Fig. 2 ersichtlich.

Fig. 2 zeigt ein Diagramm zur Darstellung eines Intensitätsverlaufs in einem fluidischen System aus Fig. 1. Der Intensitätsverlauf ist durch eine Kurve 200 repräsentiert, die hier ein Kurvental 202 aufweist, wobei das Kurvental 202 ein schlagartiges Abfallen der Intensität im Bereich der Blase anzeigt.

Fig. 3 zeigt eine schematische Darstellung eines fluidischen Systems 100 gemäß einem Ausführungsbeispiel. Im Unterschied zu Fig. 1 ist das Messfeld 110 gemäß diesem Ausführungsbeispiel flächenmäßig größer als die Fluidkammer 102, sodass das Messfeld 110 an zumindest einer Seite der Fluidkammer 102 über einen Rand der Fluidkammer 102 hinausragt. Dieser überstehende Abschnitt des Messfelds 110 fungiert als Referenzmessabschnitt 300 zum Messen eines Referenzverlaufs der Intensität außerhalb der Fluidkammer 102. Dementsprechend ist das Steuergerät ausgebildet, um Blasen in der Fluidkammer 102 unter zusätzlicher Verwendung des Referenzverlaufs zu detektieren.

Fig. 4 zeigt ein Diagramm zur Darstellung eines Intensitätsverlaufs in einem fluidischen System aus Fig. 3. Gezeigt ist die Kurve 200 mit einem ersten Kurvenabschnitt 400, der einen im Referenzmessabschnitt, d. h. im Hintergrund,

gemessenen und als Referenzverlauf fungierenden Intensitätsverlauf repräsentiert, und einem zweiten Kurvenabschnitt 402, der einen im Bereich der Fluidkammer gemessenen Intensitätsverlauf repräsentiert.

5 Die Figuren 3 und 4 zeigen, wie zwischen Hintergrund und Signal unterschieden werden kann. Ein Teil des Messfelds 110 liegt dabei auch außerhalb der Fluidkammer 102. Aus dem Signalanstieg beim Übergang vom Hintergrund in den Kammerbereich kann der optische Hub des Signals festgestellt werden.

10 Fig. 5 zeigt eine schematische Darstellung eines fluidischen Systems 100 gemäß einem Ausführungsbeispiel. Die Fluidkammer 102 weist gemäß diesem Ausführungsbeispiel ein parabelförmiges Flächenprofil auf.

15 Fig. 6 zeigt ein Diagramm zur Darstellung eines Intensitätsverlaufs in einem fluidischen System aus Fig. 5. Entsprechend der Parabelform der Fluidkammer weist die Kurve 200 hier einen parabelförmigen Verlauf auf.

20 In den Figuren 5 und 6 ist gezeigt, wie sich das Querprofil in Abhängigkeit von verschiedenen Kammerhöhen verhält. Je höher die Fluidkammer 102 ist, desto stärker wird das Signal sein. Daher ist ein Messfeld, das einen Teil des Hintergrunds für die Datenbewertung mit einbezieht, wie dies in Fig. 3 gezeigt ist, von großer Wichtigkeit.

25 Fig. 7 zeigt eine schematische Darstellung eines Messfelds 110, eines Querprofils 700 und eines digitalen Profils 702, gemessen durch ein Steuergerät gemäß einem Ausführungsbeispiel, etwa ein vorangehend anhand der Figuren 1 bis 6 beschriebenes Steuergerät. Das Messfeld 110, auch Region-of-Interest-Grid genannt, umfasst gemäß diesem Ausführungsbeispiel den Messabschnitt 112 sowie beispielhaft acht weitere Messabschnitte 704, die eine Gittermatrix
30 aus drei mal drei gleich großen Messabschnitten, hier beispielhaft quadratischen Messabschnitten, bilden. Alternativ können die Messabschnitte auch unterschiedliche Abmessungen haben. Das Querprofil 700 repräsentiert die in den jeweiligen Messabschnitten 112, 704 gemessenen Intensitätsverläufe, die zur Veranschaulichung in Form entsprechender Kurven in die jeweiligen
35 Messabschnitte eingezeichnet sind. Das digitale Profil 702 repräsentiert die

Vorzeichenwechsel in den jeweiligen Messabschnitten 112, 704 in Form von Rechteckkurven.

Fig. 8 zeigt eine schematische Darstellung eines Messfelds 110, eines
 5 Querprofils 700 und eines digitalen Profils 702, erstellt durch ein Steuergerät
 gemäß einem Ausführungsbeispiel. Im Unterschied zu Fig. 7 zeigt Fig. 8 das
 Querprofil 700 und das digitale Profil 702 bei Vorhandensein von Blasen 116,
 hier beispielhaft zweier Blasen, in der Fluidkammer 102.

10 Die Figuren 7 und 8 zeigen den technischen Ablauf und den eigentlichen Kern
 des hier vorgestellten Ansatzes. In Fig. 7 ist eine blasenfreie Fluidkammer
 schematisch dargestellt, während in Fig. 8 ein Fall mit Blasen dargestellt ist.
 Dabei wird in einem ersten Schritt ein Gitter als Messfeld 110 über die
 Fluidkammer 102 gelegt, wobei das Messfeld 110 die Fluidkammer 102 in
 15 mehrere rechteckige Messabschnitte 112, 704 unterteilt. Die genaue Anzahl der
 Messabschnitte ist abhängig von der Größe des zu messenden Bereichs und der
 Anzahl an Pixeln in den resultierenden Messabschnitten, auch Subfelder
 genannt.

20 In den Subfeldern werden jeweils die Querprofile berechnet. Von diesen
 Querprofilen werden dann digitale Profile erstellt. Unter einem digitalen Profil ist
 in diesem Zusammenhang ein Vorzeichen der ersten Ableitung eines Querprofils
 zu verstehen. Beispielsweise wird eine positive Steigung als 1 und eine negative
 Steigung oder keine Steigung als -1 wiedergegeben, wie dies aus der folgenden
 25 Matrix aus die Steigung repräsentierenden Zahlenwerten zu dem in Fig. 7
 gezeigten digitalen Profil 702 ersichtlich ist. Eine solche Matrix kann auch als
 Qualitätsmatrix bezeichnet werden.

$$\begin{pmatrix} -1 & 0 & 1 \\ -1 & 0 & 1 \\ -1 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

30 Für jedes dieser digitalen Profile 702 wird dann eine Anzahl an Nullstellen
 bestimmt. Unter einer Nullstelle ist dabei ein Übergang von einer positiven zu
 einer negativen Steigung oder umgekehrt zu verstehen. Die Anzahl an Nullstellen

wird zusätzlich mit dem Signum des ersten Punktes vom jeweiligen Subprofil berechnet, um zu zeigen, ob das Profil mit Signal oder ohne Signal startet. Die Anzahl der Nullstellen wird dann in der Qualitätsmatrix, die beispielsweise dieselbe Dimension wie das Messfeld 110 hat, als Zahlenwert abgespeichert. Die Qualitätsmatrix für den in Fig. 8 gezeigten Fall ist beispielsweise:

$$\begin{pmatrix} 1 & 2 & 1 \\ 2 & 0 & 1 \\ -1 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Die Qualitätsmatrix für eine blasenfreie Kammer, wie der in Fig. 7 gezeigten Fluidkammer 102, hat einen eindeutigen Wert für jeden Eintrag. Diese sollte nur Nullstellen für den Übergang von Hintergrund zu Kammer, für das Kammerintensitätsmaximum und den Übergang von Kammer zu Hintergrund haben. Wenn Blasen vorhanden sind, treten zusätzliche Nullstellenübergänge auf, wie aus Fig. 8 ersichtlich. Die Qualitätsmatrix wird beispielsweise mit einer Sollmatrix verglichen. In allen Fluidkammern, bei denen die Differenz zwischen Sollmatrix und Qualitätsmatrix null ist, sind keine Blasen vorhanden. Als neues Messfeld kann dann diese Teilmenge von blasenfreien Subgittern genommen werden.

Fig. 9 zeigt eine schematische Darstellung eines Messfelds 110 und eines geänderten Messfelds 900, erstellt durch ein Steuergerät gemäß einem Ausführungsbeispiel, etwa ein vorangehend anhand der Figuren 1 bis 8 beschriebenes Steuergerät. Das Messfeld 110 ist ähnlich wie in den Figuren 7 und 8 als Gittermatrix mit drei mal drei Messabschnitten ausgebildet. Gemäß diesem Ausführungsbeispiel ist das Steuergerät ausgebildet, um das Messfeld 110 in Abhängigkeit von den in der Fluidkammer 102 detektierten Blasen 116 so zu ändern, beispielsweise zu verkleinern, dass sich die Blasen 116 außerhalb des geänderten Messfelds 900 befinden und somit bei einem nachfolgenden Messzyklus nicht mehr erfasst werden.

Aus Fig. 9 ist ersichtlich, dass das Messfeld 110 dynamisch sein kann. Beispielsweise wird in einem iterativen Verfahren durch verschiedene Gittergrößen eine größtmögliche blasenfreie Fläche gesucht, um das Messfeld

110 dynamisch zu ändern. Dieses dynamische Verfahren bringt den Vorteil mit sich, dass, wenn sich nur kleine Blasen in den Messabschnitten befinden, immer noch ein möglichst großer Auswertebereich zur Verfügung steht.

5 Fig. 10 zeigt eine schematische Darstellung eines Steuergeräts 106 gemäß einem Ausführungsbeispiel. Bei dem Steuergerät 106 handelt es sich beispielsweise um ein vorangehend anhand der Figuren 1 bis 9 beschriebenes Steuergerät. Das Steuergerät 106 umfasst eine Messeinheit 1010, die ausgebildet ist, um den Intensitätsverlauf unter Verwendung des Messfelds und
10 der Abtastsignale 114 zu messen und eine den Intensitätsverlauf repräsentierende Verlaufsinformation 1012 an eine Bestimmungseinheit 1020 weiterzuleiten. Diese ist ausgebildet, um unter Verwendung der Verlaufsinformation 1012 zumindest einen Zahlenwert 1022 zu bestimmen, der die Anzahl der mit einem Vorzeichenwechsel verbundenen
15 Steigungsänderungen des gemessenen Intensitätsverlaufs repräsentiert. Eine Erzeugungseinheit 1030 ist ausgebildet, um den Zahlenwert 1022 von der Bestimmungseinheit 1020 zu empfangen und das Detektionssignal 118 zu erzeugen, sofern der Zahlenwert 1022 das Vorhandensein einer Blase in der Fluidkammer repräsentiert. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn der Zahlenwert
20 1022 zumindest zwei mit einem Vorzeichenwechsel verbundene Steigungsänderungen innerhalb eines Messabschnitts repräsentiert. Der Zahlenwert 1022 kann beispielsweise durch Vergleichen mit einem Referenzwert ausgewertet werden.

25 Fig. 11 zeigt ein Ablaufdiagramm eines Verfahrens 1100 gemäß einem Ausführungsbeispiel. Das Verfahren 1100 zum Detektieren einer Blasen in einer Fluidkammer eines fluidischen Systems kann beispielsweise von einem vorangehend anhand der Figuren 1 bis 10 beschriebenen Steuergerät ausgeführt werden. Dabei erfolgt in einem Schritt 1110 das Messen des Intensitätsverlaufs, beispielsweise durch Aufnahmen eines Bildes der Fluidkammer. In einem
30 weiteren Schritt 1120 wird unter Verwendung des Intensitätsverlaufs der die Anzahl der Steigungsänderungen repräsentierende Zahlenwert bestimmt. Dieser Zahlenwert wird in einem Schritt 1130 ausgewertet, um zu entscheiden, ob das Messfeld Blasen enthält oder nicht. Je nach Ergebnis dieser Auswertung wird
35 das Detektionssignal erzeugt.

Gemäß einem Ausführungsbeispiel wird beim Detektieren der Blasen in einem optionalen Schritt 1140 zunächst das Messfeld gebildet. In einem weiteren optionalen Schritt 1150 wird ansprechend auf das Erzeugen des Detektionssignals im Schritt 1130 das geänderte, diesmal blasenfreie Messfeld erzeugt. Ansprechend auf das Erzeugen des geänderten Messfelds wird die Bildaufnahme zur Messung des Intensitätsverlaufs mit dem geänderten Messfeld fortgesetzt.

Zusätzlich oder alternativ werden in einem optionalen Schritt 1160 unter Verwendung des Detektionssignals Maßnahmen zum fluidischen Entfernen der detektierten Blasen eingeleitet, etwa durch Ansteuern entsprechender Aktoren des fluidischen Systems. Nachfolgend auf das Entfernen der detektierten Blasen wird der Schritt 1110 erneut durchgeführt, um den Intensitätsverlauf erneut zu messen. Sind die Blasen zumindest größtenteils beseitigt, wird beispielsweise der Normalbetrieb des fluidischen Systems fortgesetzt.

Fig. 11 zeigt beispielsweise einen allgemeinen Befehlsablauf in einem mikrofluidischen Ansteuerungssystem. Das System umfasst entsprechend eine optische Einheit, die Bilder aufzeichnet, und ein fluidisches, pneumatisches Kontrollsystem. Das beschriebene Softwarestück wird im Folgenden beispielhaft BubbleCheck genannt.

BubbleCheck wird mit einer Bildaufnahme gestartet. Dann wird ein Default-Messfeld in ein 3×3-Gitter unterteilt, in dem ein Intensitätsprofil aus Pixelwerten berechnet wird und Blasen anhand der Vorzeichenwechsel der Steigung des Intensitätsprofils bestimmt werden. Die einzelnen Gitter werden auf das Vorhandensein von Blasen geprüft. Dabei wird das größtmögliche, rechteckige Messfeld als neues Messfeld zurückgegeben. Dieses wird für folgende Aufnahmen benutzt, bis BubbleCheck erneut aufgerufen wird.

Alternativ wird BubbleCheck genutzt, um zu prüfen, ob Blasen vorhanden sind. Wenn Blasen detektiert werden, wird beispielsweise anstelle der als nächste vorgesehenen Fluidikeinheit im Ablauf ein Programm dazwischengeschaltet, das Blasen entfernen kann. Wenn das Programm abgelaufen ist, wird BubbleCheck

erneut aufgerufen, bis keine oder nur noch sehr wenige Blasen vorhanden sind, oder das Programm wird nach einer gewissen Zyklenzahl abgebrochen, wenn sich Blasen vermehren oder zu viel Luft im System ist, um einen zufriedenstellenden Blasen Zustand zu erreichen.

5

Umfasst ein Ausführungsbeispiel eine „und/oder“-Verknüpfung zwischen einem ersten Merkmal und einem zweiten Merkmal, so ist dies so zu lesen, dass das Ausführungsbeispiel gemäß einer Ausführungsform sowohl das erste Merkmal als auch das zweite Merkmal und gemäß einer weiteren Ausführungsform entweder nur das erste Merkmal oder nur das zweite Merkmal aufweist.

10

5 Ansprüche

1. Verfahren (1100) zum Detektieren von Blasen (116) in einer Fluidkammer (102) eines fluidischen Systems (100), wobei das Verfahren (1100) folgende Schritte umfasst:
 - 10 Messen (1110) zumindest eines Intensitätsverlaufs (200; 700, 702) unter Verwendung eines Messfelds (110), das zumindest einen Abschnitt der Fluidkammer (102) in zumindest einen Messabschnitt (112) unterteilt, wobei der Intensitätsverlauf (200; 700, 702) einen in dem
15 Messabschnitt (112) unter Verwendung eines optischen Sensors (104) gemessenen Verlauf einer Intensität repräsentiert;
 - Bestimmen (1120) zumindest eines Zahlenwerts (1022), der eine Anzahl von mit einem Vorzeichenwechsel verbundenen Steigungsänderungen des Intensitätsverlaufs (200; 700, 702) repräsentiert; und
20 Erzeugen (1130) eines eine Blase (116) repräsentierenden Detektionssignals (118) unter Verwendung des Zahlenwerts (1022).
- 25 2. Verfahren (1100) gemäß Anspruch 1, mit einem Schritt des Ausgebens (1160) eines Ansteuersignals zum Ansteuern zumindest eines Aktors des fluidischen Systems (100) unter Verwendung des Detektionssignals (118).
- 30 3. Verfahren (1100) gemäß Anspruch 2, bei dem die Schritte des Messens (1110), Bestimmens (1120) und Erzeugens (1130) nach dem Schritt des Ausgebens (1160) zumindest ein weiteres Mal wiederholt werden.

- 5 4. Verfahren (1100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, bei dem im Schritt des Erzeugens (1130) das Detektionssignal (118) erzeugt wird, wenn der Zahlenwert (1022) zumindest zwei mit einem Vorzeichenwechsel verbundene Steigungsänderungen des Intensitätsverlaufs (200; 700, 702) repräsentiert.
- 10 5. Verfahren (1100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, mit einem Schritt des Vergleichens des Zahlenwerts (1022) mit zumindest einem dem Messabschnitt (112) zugeordneten Referenzwert, wobei im Schritt des Erzeugens (1130) das Detektionssignal (118) abhängig von einem Ergebnis des Vergleichens erzeugt wird.
- 15 6. Verfahren (1100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, mit einem Schritt des Ändern (1150) des Messfelds (110) unter Verwendung des Detektionssignals (118), um ein geändertes Messfeld (900) zu erzeugen, wobei im Schritt des Messens (1110) der Intensitätsverlauf (200; 700, 702) unter Verwendung des geänderten Messfelds (900) erneut gemessen wird.
- 20 7. Verfahren (1100) gemäß Anspruch 6, bei dem im Schritt des Ändern (1150) das Messfeld (110) verkleinert wird, um das geänderte Messfeld (900) zu erzeugen.
- 25 8. Verfahren (1100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, bei dem im Schritt des Messens (1110) zumindest ein Referenzverlauf (400) unter Verwendung zumindest eines Referenzmessabschnitts (300) gemessen wird, wobei der Referenzmessabschnitt (300) einen außerhalb der Fluidkammer (102) befindlichen Messabschnitt des Messfelds (110) repräsentiert und der Referenzverlauf (400) einen in dem Referenzmessabschnitt (300) unter Verwendung des optischen Sensors (104) gemessenen Verlauf der Intensität repräsentiert, wobei im Schritt des Erzeugens (1130) das Detektionssignal (118) unter Verwendung des Referenzverlaufs (400) erzeugt wird.
- 30

- 5 9. Verfahren (1100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, bei dem im Schritt des Messens (1110) der Messabschnitt (112) in einer ersten Abtastrichtung (x) und einer zweiten Abtastrichtung (y) abgetastet wird, wobei der Intensitätsverlauf (200; 700, 702) unter Verwendung von je einer Abtastposition in der ersten Abtastrichtung (x) zugeordneten Mittelwerten einer in der zweiten Abtastrichtung (y) gemessenen Intensität gebildet wird.
- 10 10. Verfahren (1100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, bei dem im Schritt des Messens (1110) zumindest ein weiterer Intensitätsverlauf unter Verwendung des Messfelds (110) gemessen wird, wobei das Messfeld (110) den Abschnitt der Fluidkammer (102) in zumindest einen weiteren Messabschnitt (704) unterteilt und der weitere Intensitätsverlauf einen in dem weiteren Messabschnitt (704) unter Verwendung des optischen Sensors (104) gemessenen Verlauf der Intensität repräsentiert, wobei im Schritt des Bestimmens (1120) zumindest ein weiterer Zahlenwert bestimmt wird, der eine Anzahl von mit einem Vorzeichenwechsel verbundenen Steigungsänderungen des weiteren Intensitätsverlaufs repräsentiert, wobei im Schritt des Erzeugens (1130) unter Verwendung des weiteren Zahlenwerts zumindest ein eine Blase (116) repräsentierendes weiteres Detektionssignal erzeugt wird.
- 15 20 25 11. Steuergerät (106) mit Einheiten (1010, 1020, 1030), die ausgebildet sind, um das Verfahren (1100) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 auszuführen und/oder anzusteuern.
- 30 12. Fluidisches System (100) mit folgenden Merkmalen:
einer Fluidkammer (102); und
einem Steuergerät (106) gemäß Anspruch 11.

13. Computerprogramm, das ausgebildet ist, um das Verfahren (1100) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 auszuführen und/oder anzusteuern.
- 5 14. Maschinenlesbares Speichermedium, auf dem das Computerprogramm nach Anspruch 13 gespeichert ist.

Fig. 1

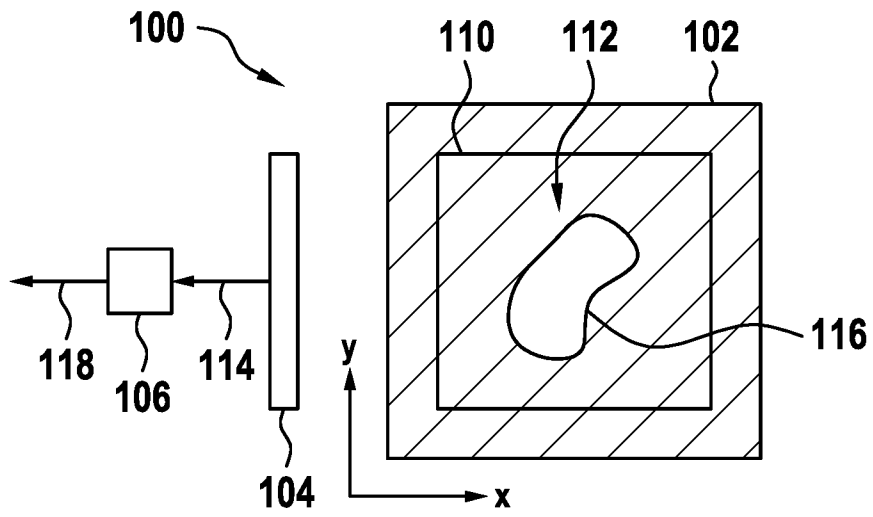


Fig. 2

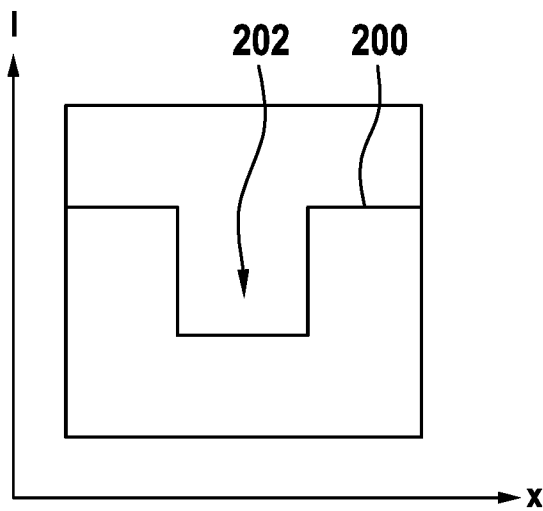


Fig. 3

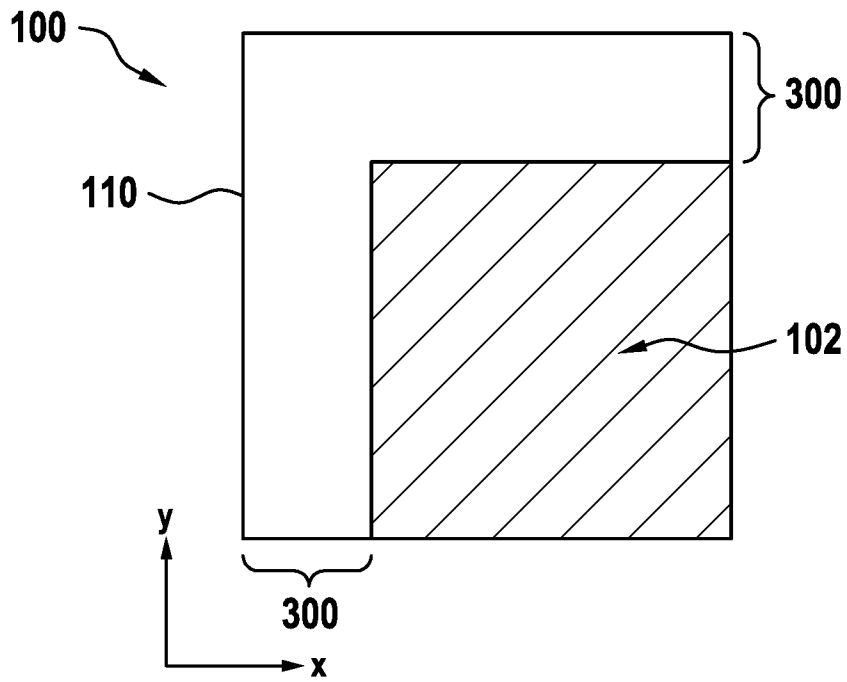


Fig. 4

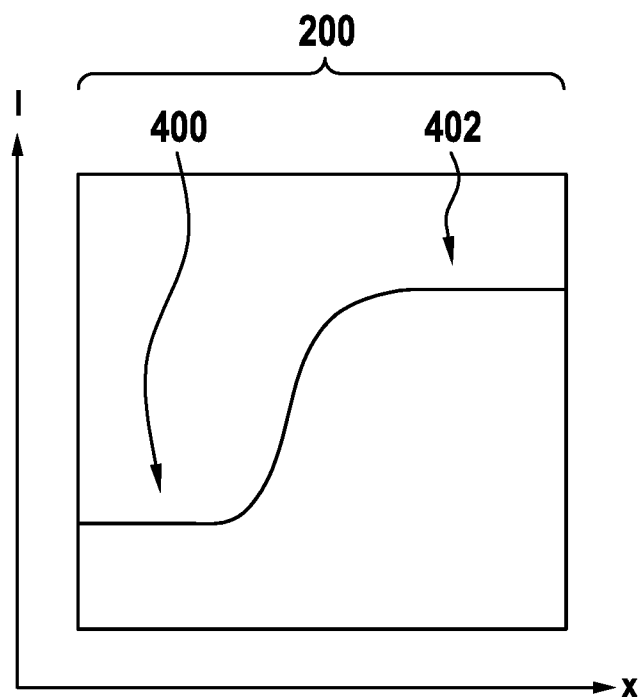


Fig. 5

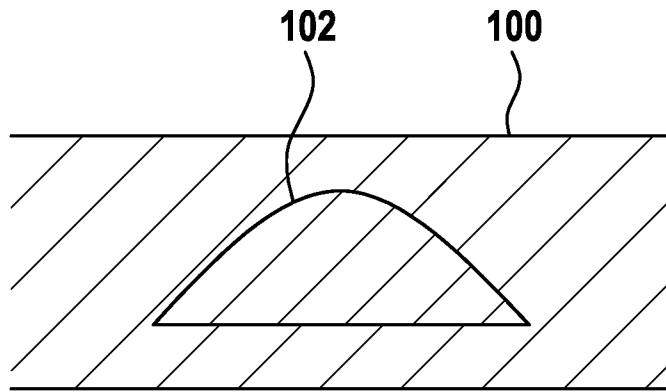


Fig. 6

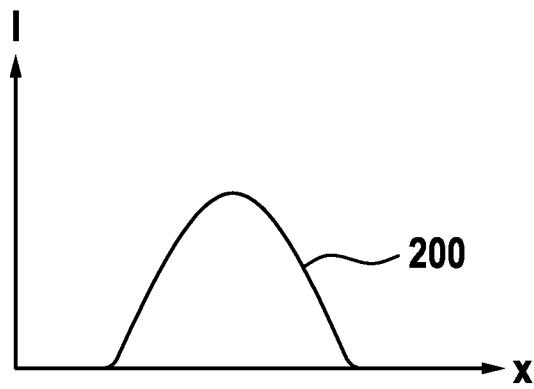


Fig. 7

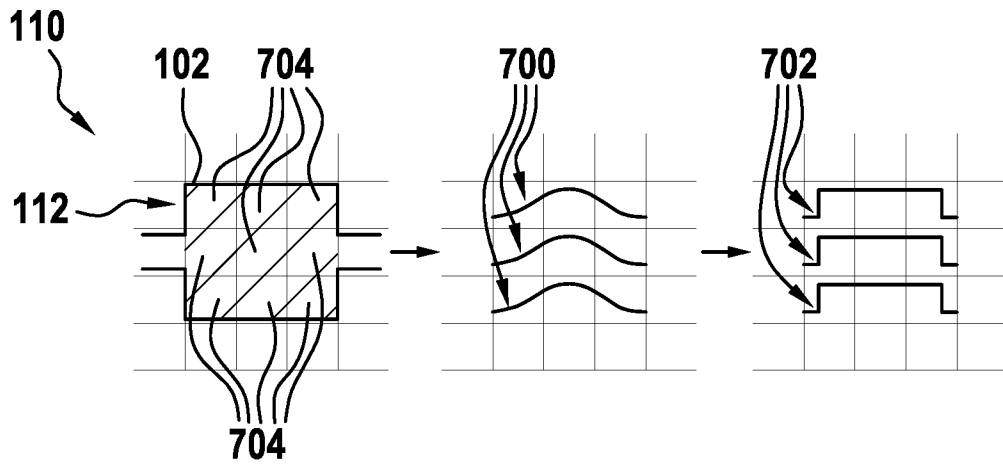


Fig. 8

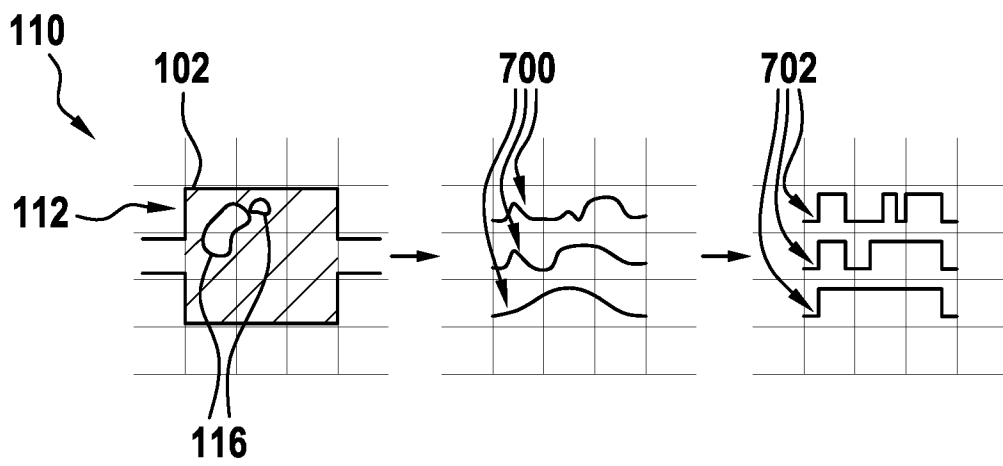


Fig. 9

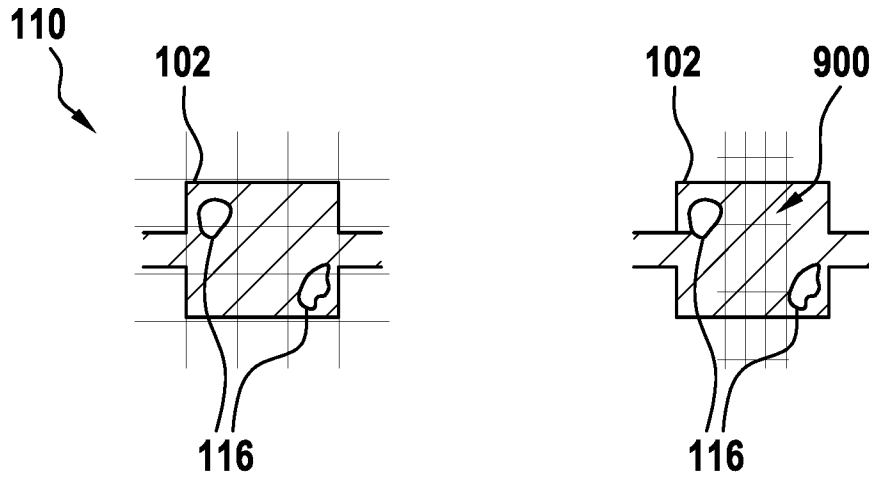


Fig. 10

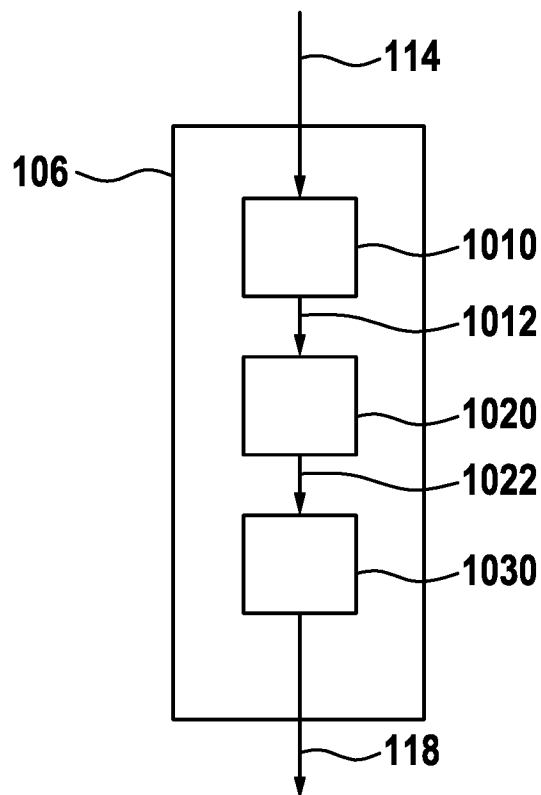
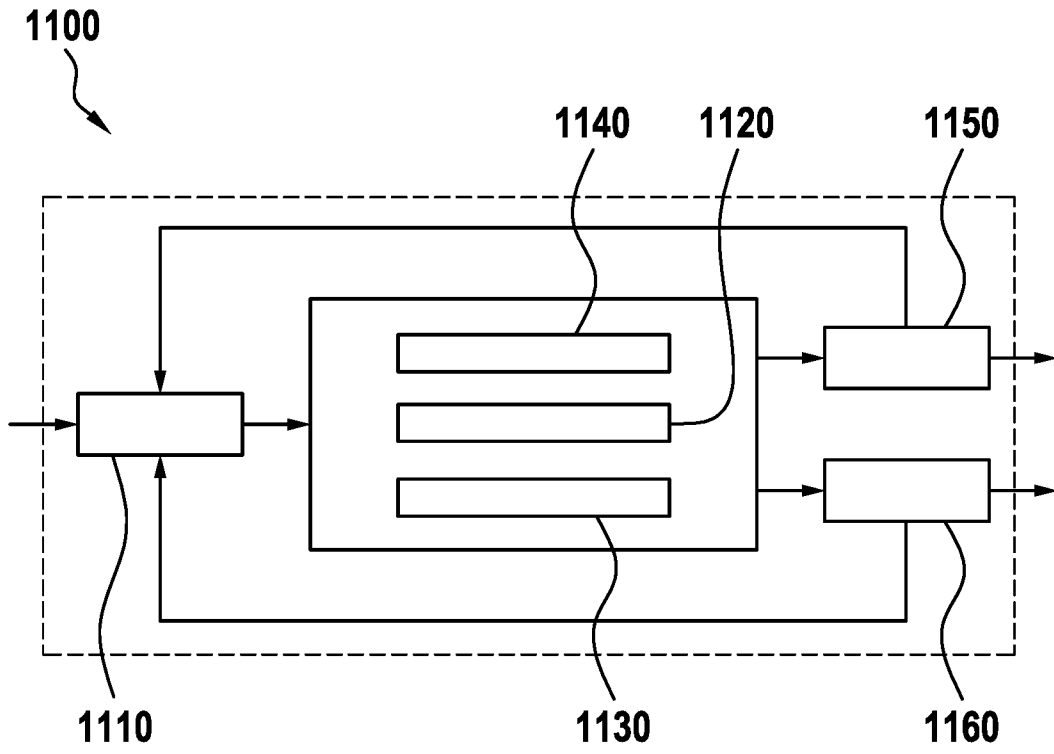


Fig. 11



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2018/067651

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
|--|---|--|
| <i>G01N 21/15</i> (2006.01)n; <i>G01N 21/05</i> (2006.01)n; <i>G01N 21/64</i> (2006.01)n; <i>G01N 21/59</i> (2006.01)n; <i>G01N 21/76</i> (2006.01)n; <i>B01L 3/00</i> (2006.01)n | | |
| 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X Y | JP H0325351 A (ALOKA CO LTD) 04 February 1991 (1991-02-04) the whole document | 1-4,10-14 5,8 |
| X Y | JP 2013113652 A (HITACHI ALOKA MEDICAL LTD) 10 June 2013 (2013-06-10) paragraphs [0007], [0013], [0020] - [0034]; figures 1, 3, 5 | 1,4,5,8,10-14 5,8 |
| X | US 2011176136 A1 (YOKOTA HIROSHI [JP] ET AL) 21 July 2011 (2011-07-21) paragraphs [0023], [0030], [0054] - [0085]; figures 1, 2, 5, 7, 13-15 | 1,5-7,9-14 |
| X | EP 1022557 A1 (MATSUSHITA ELECTRIC IND CO LTD [JP]) 26 July 2000 (2000-07-26) paragraphs [0020], [0039] - [0054], [0064], [0068], [0077]; figures 1-4 | 1-3,11-14 |
| X | JP 5910772 B2 (KONICA MINOLTA INC) 27 April 2016 (2016-04-27) paragraphs [0081] - [0087], [0095] - [0099]; figures 1, 2, 4, 7, 10 | 1-3,5,11-14 |
| A | US 6235534 B1 (BROOKES RONALD FREDERICH [US] ET AL) 22 May 2001 (2001-05-22) column 2, line 1 - line 62 column 4, line 26 - column 6, line 13; figure 1 | 1-14 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 29 August 2018 | | Date of mailing of the international search report 07 September 2018 |
| Name and mailing address of the ISA/EP European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016 | | Authorized officer Flentje, Farida Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2018/067651

| Patent document cited in search report | | | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | | | Publication date (day/month/year) |
|--|------------|----|-----------------------------------|-------------------------|-------------|----|-----------------------------------|
| JP | H0325351 | A | 04 February 1991 | JP | 2548383 | B2 | 30 October 1996 |
| | | | | JP | H0325351 | A | 04 February 1991 |
| JP | 2013113652 | A | 10 June 2013 | JP | 5950273 | B2 | 13 July 2016 |
| | | | | JP | 2013113652 | A | 10 June 2013 |
| US | 2011176136 | A1 | 21 July 2011 | CN | 102159935 | A | 17 August 2011 |
| | | | | JP | 5152803 | B2 | 27 February 2013 |
| | | | | JP | 2010078373 | A | 08 April 2010 |
| | | | | KR | 20110046518 | A | 04 May 2011 |
| | | | | TW | 201013174 | A | 01 April 2010 |
| | | | | US | 2011176136 | A1 | 21 July 2011 |
| | | | | WO | 2010035612 | A1 | 01 April 2010 |
| EP | 1022557 | A1 | 26 July 2000 | EP | 1022557 | A1 | 26 July 2000 |
| | | | | JP | 3390354 | B2 | 24 March 2003 |
| | | | | JP | 2000214079 | A | 04 August 2000 |
| | | | | US | 6643021 | B1 | 04 November 2003 |
| JP | 5910772 | B2 | 27 April 2016 | JP | 5910772 | B2 | 27 April 2016 |
| | | | | JP | 2015099166 | A | 28 May 2015 |
| US | 6235534 | B1 | 22 May 2001 | AT | 256292 | T | 15 December 2003 |
| | | | | AU | 760266 | B2 | 08 May 2003 |
| | | | | CA | 2269750 | A1 | 27 October 1999 |
| | | | | DE | 69913424 | D1 | 22 January 2004 |
| | | | | DE | 69913424 | T2 | 14 October 2004 |
| | | | | EP | 0953843 | A2 | 03 November 1999 |
| | | | | JP | H11337559 | A | 10 December 1999 |
| | | | | US | 6235534 | B1 | 22 May 2001 |

| A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES | | |
|---|--|--|
| INV. | G01N21/15 | |
| ADD. | G01N21/05 | G01N21/64 G01N21/59 G01N21/76 B01L3/00 |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC | | |
| 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 | | |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | JP H03 25351 A (ALOKA CO LTD) 4. Februar 1991 (1991-02-04) | 1-4, 10-14 |
| Y | das ganze Dokument | 5,8 |
| | ----- | |
| X | JP 2013 113652 A (HITACHI ALOKA MEDICAL LTD) 10. Juni 2013 (2013-06-10) | 1,4,5,8, 10-14 |
| Y | Absätze [0007], [0013], [0020] - [0034]; Abbildungen 1, 3, 5 | 5,8 |
| | ----- | |
| X | US 2011/176136 A1 (YOKOTA HIROSHI [JP] ET AL) 21. Juli 2011 (2011-07-21) | 1,5-7, 9-14 |
| | Absätze [0023], [0030], [0054] - [0085]; Abbildungen 1, 2, 5, 7, 13-15 | |
| | ----- | |
| X | EP 1 022 557 A1 (MATSUSHITA ELECTRIC IND CO LTD [JP]) 26. Juli 2000 (2000-07-26) | 1-3, 11-14 |
| | Absätze [0020], [0039] - [0054], [0064], [0068], [0077]; Abbildungen 1-4 | |
| | ----- | |
| | -/-- | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie | | |
| * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. 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 Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts |
| 29. August 2018 | | 07/09/2018 |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Bevollmächtigter Bediensteter Flentje, Farida |

| C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|---|--|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | JP 5 910772 B2 (KONICA MINOLTA INC) 27. April 2016 (2016-04-27) Absätze [0081] - [0087], [0095] - [0099]; Abbildungen 1, 2, 4, 7, 10 ----- | 1-3,5, 11-14 |
| A | US 6 235 534 B1 (BROOKES RONALD FREDERICH [US] ET AL) 22. Mai 2001 (2001-05-22) Spalte 2, Zeile 1 - Zeile 62 Spalte 4, Zeile 26 - Spalte 6, Zeile 13; Abbildung 1 ----- | 1-14 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2018/067651

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| JP H0325351 A | 04-02-1991 | JP 2548383 B2 | 30-10-1996 |
| | | JP H0325351 A | 04-02-1991 |
| JP 2013113652 A | 10-06-2013 | JP 5950273 B2 | 13-07-2016 |
| | | JP 2013113652 A | 10-06-2013 |
| US 2011176136 A1 | 21-07-2011 | CN 102159935 A | 17-08-2011 |
| | | JP 5152803 B2 | 27-02-2013 |
| | | JP 2010078373 A | 08-04-2010 |
| | | KR 20110046518 A | 04-05-2011 |
| | | TW 201013174 A | 01-04-2010 |
| | | US 2011176136 A1 | 21-07-2011 |
| | | WO 2010035612 A1 | 01-04-2010 |
| EP 1022557 A1 | 26-07-2000 | EP 1022557 A1 | 26-07-2000 |
| | | JP 3390354 B2 | 24-03-2003 |
| | | JP 2000214079 A | 04-08-2000 |
| | | US 6643021 B1 | 04-11-2003 |
| JP 5910772 B2 | 27-04-2016 | JP 5910772 B2 | 27-04-2016 |
| | | JP 2015099166 A | 28-05-2015 |
| US 6235534 B1 | 22-05-2001 | AT 256292 T | 15-12-2003 |
| | | AU 760266 B2 | 08-05-2003 |
| | | CA 2269750 A1 | 27-10-1999 |
| | | DE 69913424 D1 | 22-01-2004 |
| | | DE 69913424 T2 | 14-10-2004 |
| | | EP 0953843 A2 | 03-11-1999 |
| | | JP H11337559 A | 10-12-1999 |
| | | US 6235534 B1 | 22-05-2001 |