



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 401 581 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2871/87

(51) Int.Cl.⁶ : **G01N 35/00**

(22) Anmeldetag: 2.11.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 2.1996

(45) Ausgabetag: 25.10.1996

(30) Priorität:

31.10.1986 US 925316 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

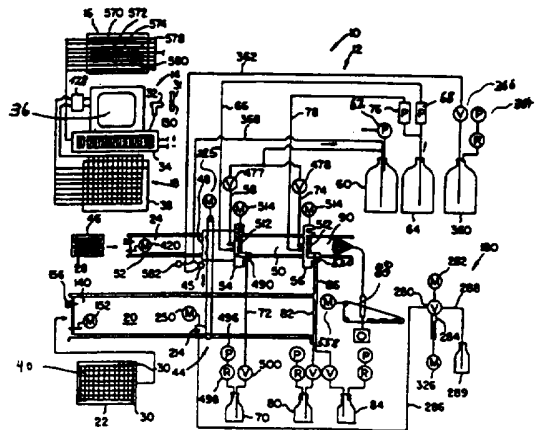
EP 212663A2 AT E 25149T DE 2910751A1 JP 58-11858A

(73) Patentinhaber:

GENETIC SYSTEMS CORPORATION
98052 SEATTLE (US).

(54) AUTOMATISCHES ANALYSEGERÄT FÜR PATIENTENPROBEN

(57) Ein automatisches Probenanalysegerät identifiziert eindeutig und bewahrt die Identität einer Vielzahl von Patientenproben, die in einzelnen Probengefäßen enthalten sind. Die Erfindung verhindert eine Fehlidentifikation der Proben, insbesondere wenn die Patientenproben von einem Patientengefäß in die Reaktionsmulden in Mikrotiter[®]-Platten übertragen werden muß. Reihen von Reaktionsmulden in Mikrotiter[®]-Platten werden parallel behandelt, sodaß der Unterschied in der Reaktionszeit zwischen jeweils zwei Mulden auf einer Platte 4 Minuten oder weniger beträgt. Die Reaktionsmulden werden mit Hochdruckstrahlen von Waschlösung gewaschen und werden abgesaugt, wobei vorteilhafterweise der Fluidmeniskus am oberen Ende des in den Mulden enthaltenden Fluids verwendet wird. Die Vorrichtung kann zur Durchführung einer Vielzahl verschiedener Tests vom Typ ELISA eingerichtet werden.



AT 401 581 B

Die Erfindung bezieht sich auf ein automatisches Analysengerät für Patientenproben mit einer Vielzahl von in einzelnen Probengefäßen enthaltenen Patientenproben und einem Gefäßhalter mit einer Vielzahl von Aufnahmeeinrichtungen zum lösablen Einsetzen von Probengefäßen an getrennten Stellen.

Neuere Fortschritte in der Biotechnologie gestatteten die Entwicklung von ELISA-Tests für verschiedene infektiöse Mittel. Diese Untersuchungsmethoden wurden, insbesondere zum Zweck der Blutuntersuchung, zunehmend bedeutend, um die Reinheit von Spitalsblutbanken aufrecht zu halten. Die Gefahr menschlicher Fehler, die begrenzte Geschwindigkeit händischer Verfahrensdurchführung und gerätgemäße Beschränkungen verhinderten bisher, daß die ELISA-Tests ein volles Ausmaß an Verlässlichkeit erreichten. Weiters kann die Vorbereitung und Durchführung der Prüfung sehr aufwendig sein, wenn eine große Anzahl von Patientenproben untersucht werden soll.

In typischer Weise basieren die ELISA-Tests auf der Verwendung von Mikrotiter ®-Platten, die mit einem ersten Reagenz überzogene Reaktionsmulden aufweisen. Patientenproben in Form von Serum oder Plasma, von denen angenommen wird, daß sie einen Analyt (d.h. einen Antikörper oder ein Antigen) enthalten, der zur spezifischen Bindung mit dem ersten Reagenz befähigt ist, werden zu den Mulden zugesetzt. Nach einer Inkubationszeit werden die Patientenprobe und jedweder ungebundene Analyt entfernt und die Reaktionsmulden sorgfältig gewaschen. Ein Reporterkonjugat (zweites Reagenz) wird dann in die Reaktionsmulden eingebracht und inkubiert. Nach Abschluß dieser zweiten Inkubationszeit wird ungebundenes Konjugat entfernt, die Mulden wieder gewaschen, eine chromogene Substanz zugesetzt und während einer dritten Inkubationszeit inkubiert. Es wird sich im Verhältnis zur Menge des Analyten, der sich an das erste Reagenz gebunden hat, eine Farbe entwickeln. Nach Abschluß der dritten Inkubationszeit werden die Reaktionen in jeder Reaktionsmulde durch Zusatz einer sauren Lösung unterbrochen. Die optische Dichte der entstehenden Flüssigkeit ist ein Maß für die Menge des gebundenen Analyten, was seinerseits auf die Menge des infektiösen Mittels oder des dazu vorliegenden Antikörpers in den Proben schließen läßt. Positive und negative Vergleiche werden bei der Prüfung ebenfalls vorgenommen, um eine Grenz-Absorption zu bestimmen, die angibt, ob die Probe positiv oder negativ ist.

Chemische Reaktionen sind zeit-, temperatur- und konzentrationsabhängig. Händische Methoden zur Durchführung von ELISA-Tests führen unweigerlich zu verschiedenen Verfahrenszeiten für verschiedene Proben. Beispielsweise müssen für eine Mikrotiter ®-Platte mit 96 Reaktionsmulden 96 Patientenproben bereitet werden. Bei einem Test zur Feststellung von AIDS (acquired immune deficiency syndrome) Antikörpern müssen die Patientenproben zuerst in zwei Stufen mit einem Verdünnungsmittel (1:400) verdünnt werden, bevor die entstehenden Verdünnungen in die Reaktionsmulden eingebracht werden können. Der durchführende Techniker muß auch sorgfältig unterscheiden, welche Patientenprobe in welche Reaktionsmulde eingebracht wird und hält diese Information üblicherweise auf einem Raster fest, der die Koordinaten der Reaktionsmulden angibt. Die Vorbereitung der Patientenproben, die Übertragung der Proben (oder verdünnten Proben) und die Probenidentifikation können für einen einzigen Assay bis zu einer Stunde oder mehr Zeit beanspruchen. Daher kann die Reaktion zwischen dem ersten Reagenz und dem Analyten in der ersten beaufschlagten Reaktionsmulde bereits wesentlich früher begonnen haben als die Reaktion in der letzten beaufschlagten Reaktionsmulde, was zu dem bekannten Vorne-nach-Hinten-Fehler führt.

Ähnliche Unterschiede in den Reaktionszeiten können insbesondere dann auftreten, wenn die Reaktionsmulden händisch gewaschen und/oder mit Reporterkonjugat (zweitem Reagenz), chromogenem Substrat und Unterbrechungslösung händisch beaufschlagt werden. Es wurde gefunden, daß bei automatischer Plattenwäsche die derzeit in Verwendung stehenden Wäscher die Reaktionsmulden nicht gänzlich von Flüssigkeit befreien, was es erforderlich macht, daß der Bedienungsmann die Reaktionsmulden anzeichnen muß.

Ein weiteres Problem bei der händischen Vorbereitung von Mikrotiter ®-Platten ist die Verunreinigung von Patientenproben untereinander. In der Regel verwendet das Bedienungspersonal zum Aufziehen der Patientenprobe aus dem Proberohr (und zur Verdünnung dieser Proben) Pipetten mit Einwegspitzen. Wenn die Patientenprobe unachtsamerweise zu weit in die Pipette aufgezogen wird, verhindert auch das Wegwerfen der Pipettenspitze nicht die Verunreinigung der nächsten Probe. Für das Bedienungspersonal ist es oft schwer, diesen Fehler zu entdecken oder später festzustellen, ob ein abnormales Testergebnis durch diesen Verfahrensfehler verursacht wurde oder nicht.

Temperaturänderungen während der Inkubationszeiten zwischen den jeweiligen Mulden einer Platte schaffen ebenfalls beträchtliche Änderungen der Reaktionsgeschwindigkeiten in den Reaktionsmulden und somit der optischen Dichte der darin enthaltenen Flüssigkeit. In der Regel werden die Mikrotiter ®-Platten in ziemlich kleinen Öfen inkubiert. Bei diesen Inkubatoren herrscht in der Regel eine Wärmekonvektion, die die Temperatur über die Reaktionsmulden gleichmäßig verteilen soll. Es ist allgemein bekannt, daß bei diesen Inkubatoren ein beträchtlicher "Kanteneffekt" auftritt. Dieser Kanteneffekt ist das Ergebnis eines

Temperaturgradienten zwischen dem Zentrum und den Kanten der Platte, der darauf zurückzuführen ist, daß die Konvektionsströme nicht imstande sind, die Platte gleichmäßig zu erwärmen.

Als wichtigstes Problem bei der Erzielung verlässlicher und wiederholbarer Testresultate erwies sich die Frage der Probenidentifizierung. Dieser Fehler tritt hauptsächlich durch Transkriptionsfehler und Irrtümer beim Probentransfer auf. Im ersten Fall ist es bekannt, daß das Bedienungspersonal manchmal den Platz der Patientenprobe in einem Proberohrständer unkorrekt bezeichnet. Für den zweiten Fall ist es bekannt, daß das Bedienungspersonal die Patientenproben aus einem Proberohr in eine falsche Reaktionsmulde der Mikrotiter ®-Platte überträgt. Obwohl Transkriptionsverfahren und Bearbeitungsanleitungen entwickelt wurden, um solche Fehler zu vermeiden, weiß man doch, daß diese immer noch auftreten. Es ist möglich, daß die aufwendige Art der Bereitung und Übertragung von Proben dazu führt, daß das Bedienungspersonal nicht seine gesamte Aufmerksamkeit der durchzuführenden Aufgabe zuwendet. Wenn aber einmal ein Transkriptionsfehler oder ein Fehler in der Probeübertragung aufgetreten ist, ist es oft dem das Bedienungspersonal unmöglich, den durchgeführten Verfahrensstufen nachzugehen, um den Fehler zu korrigieren. Oft kann ein aufgetretener Fehler nicht vor Abschluß der gesamten Prüfung festgestellt werden und positive Ergebnisse lassen sich in einem zweiten Test zur Bestätigung des Resultats nicht mehr wiederholen. In diesem Fall muß die gesamte Prüfung neuerlich durchgeführt werden.

Im Hinblick auf diese Fakten besteht ein Bedürfnis nach einem Verfahren und einer Vorrichtung, die im wesentlichen die Möglichkeit menschlicher Fehler ausschließen, um die Genauigkeit, Geschwindigkeit und Verlässlichkeit von Tests dieser Art zu steigern und die Einsatzgrenzen der derzeit verwendbaren Geräte zu überkommen.

Ziel der Erfindung ist es diese Nachteile zu vermeiden und ein Analysengerät der eingangs erwähnten Art vorzuschlagen, die eine automatische Zubereitung von Verdünnungen von Patientproben und deren sichere Identifizierung ermöglicht.

Erfindungsgemäß wird dies bei einem automatischen Analysegerät der eingangs erwähnten Art dadurch erreicht, daß zur eindeutigen Identifizierung und Identitätsbewahrung von Probengefäßen eine Identifizierungseinrichtung vorgesehen ist, die ein mit einem Patienten identifiziertes Probengefäß einer ausgewählten Aufnahmeeinrichtung zuordnet und weiters eine Sensoreinrichtung zur Erfassung eines Probengefäßes in einer ausgewählten Aufnahmeeinrichtung und eine mit der Identifizierungseinrichtung und der Sensoreinrichtung in Verbindung stehende Verhinderungseinrichtung vorgesehen sind, welche letztere eine Identifizierung eines weiteren Probengefäßes sperrt, bis das letzte identifizierte Probengefäß in der vorgesehenen Aufnahmeeinrichtung als dort vorhanden erfaßt ist.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform wird eine Reihe von acht Reaktionsmulden alle 4 Minuten behandelt. Daher beträgt bei einer Mikrotiter ®-Platte mit 12 Reihen und 8 Reaktionsmulden in jeder Reihe die maximale Differenz der Bearbeitungszeit zwischen jeweils 2 Reaktionsmulden nur 4 Minuten. Korrespondierend angeordnete Reaktionsmulden in benachbarten Reihen haben idente Bearbeitungszeiten. Die Mikrotiter ®-Platten werden schrittweise entlang einer Bearbeitungsstraße, in der auch ein Inkubator vorgesehen ist, vorangeschoben. Jede Reihe der Platte wird auf diese Weise gleich lang wie jede andere Reihe demselben Querschnittsbereich des Inkubators ausgesetzt, sodaß der "Kanteneffekt" minimal gehalten wird. In der Bearbeitungsstraße sind Bearbeitungsstationen zum gleichzeitigen Waschen und zur gleichzeitigen Zugabe von Reagentien in jede Reaktionsmulde einer Reihe vorgesehen. Die Bearbeitungsstationen sind im Hinblick auf den Inkubator bewegbar, sodaß die Inkubationszeiten je nach der Art des durchzuführenden Assays variiert werden können.

Ein Regelsystem kontrolliert das Gerät, wodurch eine Variation der Inkubationszeiten, der Menge des zugesetzten Reagens, der Verdünnungen und anderer Bearbeitungsstufen gewährleistet ist.

Das Gerät weist am Ende der Bearbeitungsstraße ein Photodensitometer auf, um die optischen Dichten der Flüssigkeit in den Reaktionsmulden zu bestimmen und festzustellen, ob die Patientenproben positiv oder negativ sind. An dem Photodensitometer können verschiedene Filter verwendet werden, die von dem Regelsystem je nach der Art des durchzuführenden Versuchs ausgewählt werden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform weist das Gerät zwei Bearbeitungsstraßen auf, die es erlauben, zwei verschiedene Tests gleichzeitig durchzuführen.

Durch die EP-A2-212 663 wurde zwar schon ein Analysgerät der eingangs erwähnten Art vorgeschlagen, bei dem jedoch keine Sensoreinrichtung und keine Verhinderungseinrichtung vorgesehen ist und bei dem auch keine automatische Identifizierung der Patientenproben möglich ist, sodaß auch bei diesem Gerät die eingangs erläuterten Nachteile ergeb

Kurze Beschreibung der Zeichnung:

Fig. 1 ist eine isometrische Darstellung eines automatischen Analysegeräts für Patientenproben gemäß der vorliegenden Erfindung, Fig. 2 ist eine schematische Darstellung des in Fig. 1 dargestellten Instruments, wobei eine Ladestation, ein Computer und ein elektronischer Servicemodul vorgesehen sind, der das Gerät mit einem üblichen programmierbaren Computer kombiniert. Fig. 3 ist einen seitlicher Aufriß des in Fig. 1 dargestellten Geräts, wobei ein Teil desselben geschnitten und eine Testrohrhalterung in dem Gerät vorgesehen ist. Fig. 4 ist eine Draufsicht von oben auf das in Fig. 1 dargestellte Gerät, wobei ein Teil desselben geschnitten dargestellt ist. Fig. 5 ist ein Aufriß teilweise im Schnitt entlang der Linie 5-5 von Fig. 4. Fig. 6 ist ein vergrößerter Querschnitt einer unteren Ecke der Schalteinrichtung für Testrohrhalterung und Ladestation. Fig. 7 ist ein vergrößerter Querschnitt im allgemeinen entlang der Linie 7-7 von Fig. 4 einer unteren Ecke der Testrohrhalterung in Position in dem Gerät. Fig. 8 ist eine isometrische Darstellung einer über lichen Mikrotiter ®-Platte, wobei einer der Reaktionsmuldenstreifen entfernt ist. Fig. 9 ist eine vergrößerte isometrische Darstellung einer Position, die die Rückkopplungseinrichtung andeutet. Fig. 10 ist ein vergrößerter teilweiser Querschnitt der in Fig. 8 gezeigten Mikrotiter ®-Platte. Fig. 11 ist eine vergrößerte perspektivische Darstellung einer automatischen Pipette in Kombination mit einem Pipettenbeaufschlagungssystem. Fig. 12 ist ein vergrößerter teilweiser Querschnitt eines eine Patientenprobe enthaltenden Testrohres mit der Pipettenspitze in demselben. Fig. 13 ist eine isometrische Darstellung einer von zwei identen Behandlungsstraßen. Fig. 14 ist ein vergrößerter Aufriß im Schnitt entlang der Linie 14-14 von Fig. 13. Fig. 15 ist ein vergrößerter Aufriß im Schnitt entlang der Linie 15-15 von Fig. 13. Fig. 16 ist eine schematische Darstellung eines in einem Photodensitometerteil der vorliegenden Erfindung verwendeten optischen Systems. Fig. 17 ist eine schematische Darstellung eines Teils des Photodensitometers. Fig. 18 ist eine vergrößerte teilweise isometrische Darstellung von Testrohrhalterung, Ladestation und Verdünnungsschalenschablonen.

Bestes Verfahren zur Durchführung der Erfindung

Ein erfindungsgemäßes automatisches Analysegerät für Patientenproben ist in schematischer Darstellung gezeigt (Bezugszeichen 10 in Fig. 2). Das Gerät hat vier Hauptbestandteile, das Hauptgerät 12 (Fig. 1), ein Computerregelsystem 14 (Fig. 2), einen elektronischen Servicemodul 16 und eine Testrohr ladestation 18. Das Gerät ist imstande, zwei verschiedene Tests vom Typ ELISA an einem Satz von Patientenproben vorzunehmen. Das Gerät schließt praktisch alle nicht reproduzierbaren ELISA-Testresultate aus, die auf menschliche Fehler zurückzuführen sind. Das Gerät beschleunigt das Testverfahren, setzt lange Verfahrenzeiten herab und vermindert Veränderlichkeiten in dem ganzen Testverfahren.

Überblick

Ein kurzer Überblick über die Arbeitsweise des Geräts wird das Verständnis der folgenden detaillierten Beschreibung erleichtern.

Unter Bezugnahme auf die Fig. 1 und 2 weist das Hauptgerät 12 ein Förderband 20 für die Testrohrhalterung auf, welches die Testrohrhalterung 22 in das Hauptgerät 12 bewegt. Das Hauptgerät weist auch zwei Bearbeitungsstraßen 24, 26 für übliche Mikrotiter ®-Platten auf. Eine Mikrotiter ®-Platte 28 ist in Fig. 2 auf einer der beiden Mikrotiter ®-Platten-Bearbeitungsstraßen 24, die auch in Fig. 2 gezeigt ist, dargestellt. Es versteht sich, daß die Bearbeitungsstraße 26 für die Mikrotiter ®-Platten ident mit der Bearbeitungsstraße 24 ist, und daß sie deshalb in Fig. 2 nicht schematisch dargestellt ist.

Testrohre 30, die Patientenproben (üblicherweise Sera oder Plasma) enthalten, werden für das Gerät 10 zuerst durch den Namen des Patienten oder eine Identifizierungsnummer mit einem Strichcodeleser 32 identifiziert, der mit dem Computerregelsystem 14 verbunden ist, oder werden manuell über eine Tastatur 34 in das Computerregelsystem eingebracht. Entweder der Bearbeiter oder das Computerregelsystem wählt einen gewünschten Behälterplatz in der Testrohrhalterung 22 aus und das Computersystem 14 gibt dann mit Hilfe einer Anzeige 36 dem Bearbeitungsmann die Anweisung, das identifizierte Testrohr 31 (Fig. 2) an den gewünschten Behälterplatz in der Testrohrhalterung einzusetzen. Während dieses Vorgangs wird, wie in Fig. 18 gezeigt, die Testrohrhalterung zu einer Ladestationsplatte 38 gebracht, die die Aufnahme des identifizierten Testrohres am gewünschten Behälterplatz wahrnimmt.

Bei der bevorzugten Ausführungsform wählt das Computerregelsystem den gewünschten Behälterplatz durch Zuordnung der identifizierten Testrohre zu einer Matrixstelle in der Testrohrhalterung in einem regelmäßigen Muster aus, das dem Bearbeitungsmann vertraut ist. Beispielsweise werden in typischer Art die Reihen und Kolonnen einer Mikrotiter ®-Platte als Kolonnen A bis H und Reihen 1 bis 12 bezeichnet.

Die erste Position in einer Mikrotiter ®-Platte ist daher die Position A, 1. Die Testrohrhalterung 30 wird mit Testrohrbehältern 40 in identen Matrixpositionen versorgt, wobei das Computerregelsystem 14 durch schrittweises Abgehen von Reihen und Kolonnen-Koordinaten die gewünschten Plätze vorwählt, um die gehaltenen Testrohre normalerweise in einer logischen Aufeinanderfolge der Reihen zu füllen.

5 Der Bedienungsmann/Techniker erhält eine visuelle und hörbare Bestätigung auf der Anzeige 36, daß das identifizierte Testrohr tatsächlich an der gewählten oder vorgewählten gewünschten Behälterstelle aufgenommen wurde. Das kann dadurch erreicht werden, daß das Computersystem so programmiert wird, daß es auf einer Anzeige einen Buchstaben wie ein "O" für die gewählte oder vorgewählte gewünschte Stelle und ein "X" für Stellungen, die bereits von Testrohren eingenommen sind, zeigt. Wenn das
10 identifizierte Testrohr in den Behälter an der gewünschten Stelle eingebracht wurde, wird der Buchstabe O zu einem X und das Computersystem gibt vorzugsweise einen hörbaren Bestätigungston von sich. Sobald die Testrohre in der Testrohrhalterung 22 aufgenommen sind, sollten sie vom Bedienungsmann/Techniker nicht mehr bewegt werden, sodaß ihre Koordinatenzuordnung während des gesamten Testverfahrens unverändert bleibt.

15 Sollte das Rohr an einer anderen als der gewünschten Stelle in einen Behälter eingebracht worden sein, wird der Buchstabe O nicht zu einem X wechseln, noch wird ein hörbarer Ton erzeugt werden. Zusätzlich dazu ist das Computerregelsystem so programmiert, daß es die Identifizierung eines nachfolgenden Testrohrs verhindert, bis das vorher identifizierte Testrohr 31 als ein in den Behälter an der gewünschten Stelle in der Testrohrhalterung aufgenommenes wahrgenommen wird. Auf diese Weise kann
20 ein Bedienungsmann/Techniker mit der Testrohridentifizierung nicht vorankommen, bis das identifizierte Testrohr ordentlich in der Testrohrhalterung angeordnet ist. Sobald die Testrohrhalterung komplett mit den identifizierten Testrohren beladen ist, wird sie zu dem Förderband 20 für die Testrohrhalterung in dem Hauptgerät 12 gebracht.

Das Förderband 20 für die Testrohrhalterung transportiert die Testrohrhalterung 22 solange, bis die
25 erste Reihe der Testrohre als genau unterhalb der Übertragungsstation befindlich wahrgenommen wird. Die Übertragungsstation ist mit Bezugszeichen 44 bezeichnet. Sie überträgt (und verdünnt gegebenenfalls) die Patientenprobe aus dem identifizierten Testrohr 30 in die entsprechenden Reaktionsmulden 46 der Mikrotiter ®-Platte 28. Sobald eine Reihe von Patientenproben aus den identifizierten Testrohren 30 automatisch in die entsprechenden Reaktionsmulden 46 in der Mikrotiter ®-Platte 28 übertragen wurde, wird die erste
30 Reihe der Mikrotiter ®-Platte in Bearbeitungsrichtung bis über ein erstes Ende 48 einer in Längsrichtung sich erstreckenden Inkubationsfläche 50 gebracht. Die Inkubationsfläche hat ein zweites Ende 51 in Abstand von dem ersten Ende. Die Übertragung der Patientenproben von einer Reihe Testrohren in eine Reihe von Reaktionsmulden (inklusive einer eventuellen Verdünnung) dauert weniger als 4 Minuten. Daher weist die Bearbeitungsstraße für die Mikrotiter ®-Platte ein Förderband 52 für Mikrotiter ®-Platten auf, welches die
35 Mikrotiter ®-Platte alle 4 Minuten um einen Schritt weiterschiebt, der dem Zentrumsabstand der Reaktionsmulden einer Reihe entspricht.

Nachdem eine Patientenprobe (oder eine Verdünnung derselben) in eine entsprechende Reaktionsmulde übertragen worden ist, wird die Spitze der Übertragungsstation in einer Waschstation 45 in später noch detailliert beschriebener Weise gewaschen.

40 Die Mikrotiter ®-Platten-Bearbeitungsstraße 24 hat erste und zweite Bearbeitungsstationen 54, 56, die in Bezug aufeinander und zu dem ersten Ende 48 der länglichen Inkubationsfläche 50 angeordnet sind, um erste und zweite Inkubationsperioden zu definieren. Die Bearbeitungsstationen sind in Bezug auf einander in Schritten bewegbar, die einem Reihenabstand entsprechen (dem Abstand, der bei dem Mikrotiter ®-Plattenförderband 52 alle 4 Minuten überquert wird), sodaß die Möglichkeit geschaffen wird, die Inkuba-
45 tionszeiten in Anpassung an die speziell durchzuführenden Tests zu variieren.

Die erste Bearbeitungsstation hat eine Reihe von Funktionen. Die Reaktionsmulden 46 werden zu Beginn mit einem ersten Reagenz beschichtet, welches zur Bindung an einen Analyten, von dem angenommen wird, daß er in den Patientenproben vorliegt, befähigt ist. Nach der Inkubation der Patientenproben und des ersten Reagenz während der ersten Inkubationszeit (die durch die zur Überschreitung der
50 Distanz zwischen dem ersten Ende 48 der länglichen Inkubationsfläche 50 und der Position der ersten Bearbeitungsstation 54 definiert ist) entfernt die Bearbeitungsstation gleichzeitig die Patientenprobe und jeden ungebundenen Analyten aus jeder Reaktionsmulde in einer Reihe. Die erste Bearbeitungsstation wäscht dann jede der Reaktionsmulden in der Reihe gleichzeitig und sorgfältig und setzt dann zu jeder Reaktionsmulde in der Reihe eine vorherbestimmte Menge eines Reporterkonjugats (zweites Reagenz) zu.
55 Zur Vervollständigung der Waschung wird die Patientenprobe und der ungebundene Analyt zuerst aus den Reaktionsmulden in der Reihe durch eine Absaugleitung 58 entfernt, welche sich in einen Bleichlösung enthaltenden Biohazard-Behälter 60 entleert. Der Biohazard-Behälter wird mit Hilfe einer Vakuumpumpe 62 bei geringfügigem Unterdruck (der als "atmosphärisch" bezeichnet wird) gehalten.

Jede Reaktionsmulde in der Reihe wird dann mit einer Waschlösung gewaschen, die in einer Waschlösungsflasche 64 enthalten ist und über die Waschleitung 66 mit Hilfe einer solenoidbetriebenen pulsierenden Flüssigkeitspumpe 68 herangebracht wird. Die Waschlösung wird, wie oben beschrieben, von den Reaktionsmulden abgesaugt. Die erste Bearbeitungsstation setzt anschließend das Reporter-Konjugat (zweites Reagenz) aus einer Konjugatflasche 70 über eine Konjugatleitung 72 zu. Die Aufeinanderfolge von Absaugung/Waschung/Konjugatzusatz kann in weniger als 1 Minute erfolgen. Das Konjugatreagenz wird dann während der zweiten Inkubationsperiode inkubieren gelassen, die durch jene Zeit definiert ist, die für den Transport über die Strecke zwischen der ersten Bearbeitungsstation 54 und der zweiten Bearbeitungsstation 56 definiert ist.

Wenn die erste Reihe von Reaktionsmulden 46 an der von der zweiten Bearbeitungsstation 56 eingenommenen Stelle ankommt, beginnt eine Aufeinanderfolge von Arbeitsschritten ähnlich der Aufeinanderfolge, die an der ersten Bearbeitungsstation erfolgte. Ungebundenes Reporter-Konjugat (zweites Reagenz) wird gleichzeitig von jeder Reaktionsmulde in der Reihe über die Absaugleitung 74 abgezogen und gelangt in den Biohazard-Behälter 60. Jede Mikromulde in der Reihe wird dann gleichzeitig mit Waschlösung aus der Waschlösungsflasche 64 über eine zweite solenoidbetriebene Flüssigkeitspumpe 76 durch eine zweite Waschleitung 78 gewaschen. Eine vorbestimmte Menge einer chromogenen Substanz wird anschließend in jede Mulde der Reihe aus einer Chromogensubstratflasche 80 über eine Substratleitung 82 zugesetzt. Die Entfernung von ungebundenem Reporter-Konjugat (zweites Reagenz) aus jeder Reaktionsmulde in der Reihe, das Waschen jeder Reaktionsmulde in der Reihe und der Zusatz der vorbestimmten Menge chromogener Substanz zu jeder Reaktionsmulde in der Reihe kann in weniger als 10 Sekunden durchgeführt werden.

Nach einer relativ kurzen dritten Inkubation wird eine in einer Unterbrecherlösungsflasche 87 enthaltene Unterbrecherlösung anschließend in jede Reaktionsmulde der Reihe durch die Unterbrecherlösungsleitung 86 zugesetzt. Die Zugabe der Unterbrecherlösung kann in weniger als 5 Sekunden erfolgen.

Nach der Zugabe des chromogenen Reagenz und der Inkubierung der Mikrotiter ®-Platte in einer dritten Inkubationsperiode wird sich im Verhältnis zur Menge des vorliegenden gebundenen Analyten eine Farbe entwickeln. Die Zugabe der Unterbrecherlösung am Ende der dritten Inkubationsperiode unterbricht alle Reaktionen in der Reihe von Reaktionsmulden.

Am Ausgangsende 90 der Mikrotiter ®-Platten-Behandlungsstraße 24 ist ein bewegliches vertikales Photodensitometer 88 angeordnet. Das Photodensitometer 88 bestimmt die optische Dichte der Lösung in jeder Reaktionsmulde einer Reihe bei speziellen Wellenlängen. Für manche Assays, z.B. LAV, wird diese Information dann durch das Computerregelsystem 14 mit Absorptionswerten für positive und negative Vergleiche, die in den Mikrotiter ®-Assays eingebaut wurden, verglichen. Auf der Basis dieses Vergleichs wird das Computerregelsystem auf der Anzeige 36 die Testresultate für jede Patientenprobe, die in den identifizierten Testrohren 30 enthalten war, als entweder positiv oder negativ angeben. Für manche Assays muß, wenn für irgendeine Patientenprobe positive Resultate entstehen, der Test für diese einzelne Probe wiederholt werden.

Wie für den Fachmann klar ist, kann, sobald die Testrohrhalterung 22 zu dem Förderband 20 für die Testrohrhalterung gebracht wurde, ein zweiter Satz von Testrohren mit Patientenproben identifiziert und in einen geeigneten Behälter eingebracht werden, der in einer zweiten (nicht gezeigten) Testrohrhalterung vorgesehen ist, die ihrerseits bei einer nun vakanten Ladestationsplatte 38 angeordnet ist.

Es muß festgehalten werden, daß, sobald die Testrohre 30 mit den Patientenproben für das Computerregelsystem 14 identifiziert sind und der voll beladene Testrohrhalter 22 zu dem Förderband 20 für die Testrohrhalterung gebracht wurde, keine weitere menschliche Intervention zur Beendigung des Tests notwendig ist. Daher ist die Möglichkeit von Ungenauigkeiten der Testergebnisse durch menschliche Fehler praktisch ausgeschlossen. Weiters ist die maximale Variation der Reaktionszeit zwischen irgendwelchen zwei Patientenproben (Vorne-nach Hinten-Fehler) auf 4 Minuten beschränkt, eine Variation die als unbedeutend betrachtet wird. Weiters werden durch die parallele-serienmäßige Bearbeitung der Reaktionsmuldenreihen die Temperatur- und anderen Behandlungsvariationen von Reihe zu Reihe minimal gehalten, da jede Reihe den gleichen Behandlungsbedingungen ausgesetzt ist.

Detaillierte Beschreibung eines ELISA-Tests für LAV-Antikörper

Die folgende detaillierte Beschreibung verwendet einen ELISA-Test für den Lymphadenopathie-assoziierten Virus-(LAV)-Antikörper, der von der Firma Genetic Systems, Inc., Seattle, Washington erzeugt und unter dem Handelsnamen LAV EIA™ vertrieben wird. Der LAV EIA™-Test von Genetic Systems, Inc. wird aus dem in einer CEM-Zelllinie entwickelten Virus hergestellt. Die injizierte Zelllinie wird gezüchtet und das Virus durch Zentrifugieren gereinigt. Das Viruskonzentrat wird aufgebrochen und unter Verwendung eines

chaotropen Mittels sowie von Hitze inaktiviert, bevor die Mikrotiter ®-Platten-Reaktionmulden beschichtet werden. Die folgende detaillierte Beschreibung erläutert auch die Verwendung des Geräts 10 mit einem ELISA-Test zur Feststellung von Hepatitis B-Oberflächenantigenen, hergestellt von Connaught Laboratories Ltd., Willowdale, Ontario, Canada.

5 Es versteht sich, daß die Beispiele nur zum Zweck der Erläuterung angegeben sind. Das automatische Analysegerät 10 für Patientenproben ist in hohem Grade vielseitig und kann zur Durchführung einer Reihe anderer Tests vom Typ ELISA angepaßt werden.

Die bevorzugte Ausführungsform wurde zur unabhängigen Behandlung von Mikrotiter ®-Platten entwickelt, die zur Feststellung des LAV-Antikörpers und des Hepatitis B-Oberflächenantigens bereitet wurden.
10 Diese beiden Tests sind besonders wichtig für Blutuntersuchungsprogramme in Spitälern und anderen Institutionen. Wie deutlicher aus der folgenden Beschreibung hervorgeht, kann das Gerät zur Durchführung einer Vielzahl anderer Tests und auch noch nicht entwickelter Tests angepaßt und modifiziert werden.

Wie oben angegeben, hat das automatische Analysengerät 10 für Patientenproben vier Hauptbestandteile: das Hauptgerät 12, das Computerregelsystem 14, einen elektronischen Servicemodul 16 und die
15 Ladestation 18 für die Testrohrhalterung. Das Computerregelsystem dient zur Koordinierung der verschiedenen Aktionen des Hauptgeräts 12 und als Speicher für die Adressen der Patientenproben. Der elektronische Servicemodul 16 wandelt die Digitalsignale des Computerregelsystems in analoge Antriebssignale für verschiedene Motoren und Systeme im Hauptgerät 12 um. Der elektronische Servicemodul wandelt ebenso analoge Signale aus den Rückkopplungssensoren und anderen Detektoren im Hauptgerät in digitale Signale
20 zur Verwendung durch das Computerregelsystem um. Die Ladestation 18 für die Testrohrhalterung weist eine Sensoreinrichtung zur Bestätigung des Empfangs identifizierter Testrohre in den richtigen Behältern der Testrohrhalterung auf.

Eine detailliertere Ansicht der Ladestation 18 für die Testrohrhalterung ist in Fig. 18 gezeigt. Die Ladestation für die Testrohrhalterung umfaßt die Testrohrhalterung 22, die eine obere Platte 100, eine
25 Zwischenplatte 110 und eine Bodenplatte 112 aufweist. Die Platten sind im Abstand voneinander durch sechs vertikale Trägersäulen 114, die im Abstand entlang der Peripherie der Testrohrhalterung 22 angeordnet sind, verbunden, wobei an jeder Ecke der Halterung eine Säule vorgesehen ist. Jede Platte hat eine regelmäßige Matrixanordnung kreisförmiger Öffnungen 116, die die Behälter 40 für die Testrohre darstellen. Bei dieser bevorzugten Ausführungsform sind die Behälter so ausgeführt, daß sie Testrohre mit
30 den Abmessungen 12 x 75 mm, 13 x 100 mm oder andere Testrohre mit Standardgrößen aufnehmen können. Der Durchmesser der Behälter 40 ist geringfügig größer als der Durchmesser dieser Testrohre, um eine relative Vertikalbewegung der Testrohre innerhalb der Behälter zu erlauben, sobald die Testrohre in diesen aufgenommen wurden.

Eine der vertikalen Säulen 114, wie in Fig. 18 gezeigt, befindet sich außerhalb der Eckposition 118.
35 Jede vertikale Säule hat Indexierungsstifte 120, die sich bis unter die Bodenplatte 112 erstrecken und in entsprechenden Aufnahmeöffnungen 122 in der Ladestationsplatte 38 aufgenommen werden. Die Indexierungsstifte 120 sind daher nur dann imstande, mit den Aufnahmeöffnungen 122 zusammen zu wirken, wenn die Testrohrhalterung in einer einzigen Richtung orientiert ist. Die Ladestationsplatte 38 ist mit einem Schalttastkissen 124 mit einer Multipositionsmembran ausgestattet, das sich dann unter der Halterung
40 befindet, wenn diese bei genauer Orientierung unter Verwendung der Indexierungsstifte auf der Ladestationsplatte angeordnet ist. Das Tastkissen hat einen normalerweise offenen druckempfindlichen Membranschalter 126, der unterhalb der Position jedes Testrohrbehälters 40 angeordnet ist.

Wie am besten in Fig. 6 zu ersehen, hebt die elastische Natur des Membranschalters das Testrohr 30 aus seiner Ruhelage in der Testrohrhalterung 22 geringfügig an. Der Schalter ist nur dann geschlossen,
45 wenn der Bedienungsmann das Testrohr in den Behälter einsetzt und das Rohr nach unten gegen den Membranschalter mit ausreichender Kraft drückt, um den Schalter zu betätigen. Dadurch wird die Stellung des Testrohrs registriert und verursacht den Hinweis auf der Anzeige 36, daß das identifizierte Testrohr in dem gewünschten korrekten Behälter aufgenommen wurde. Bei der Freigabe des Testrohrs durch den Bedienungsmann wird der Schalter 126 seine normalerweise offene Stellung wieder einnehmen. Diese
50 Anordnung von Membranschaltern erlaubt die Verwendung eines bekannten Dekodierungsschaltkreises 128 (vgl. Fig. 1) zur Eingabe der Koordinatenstelle eines aufgenommenen Testrohrs in das Computersystem 14. In gleicher Weise können andere Systeme ebenfalls dafür eingesetzt werden. Beispielsweise könnten optische Detektoren zur Feststellung verwendet werden, ob ein Testrohr in dem Behälter vorliegt oder nicht, wodurch kontinuierlich die neueste Information geliefert wird, ob ein Testrohr eingesetzt oder entnommen
55 wurde oder nicht.

Wie oben angegeben, ist es bevorzugt, einen Strichcodeleser 32 zu verwenden, um Informationen über Patientenproben von einer Strichcodebeschilderung 130 abzunehmen, die außen an jedem Testrohr 30 zu Identifizierung einer Patientenprobe angebracht ist, wie dies derzeit in vielen großen Spitälern und anderen

Institutionen üblich ist. Strichcodeleser sind für eine große Anzahl von Personalcomputern als zusätzliche Ausrüstung erhältlich. Für den Fall, daß ein Strichcodeleser nicht erhältlich oder nicht erwünscht ist, kann die Patientenprobeninformation in das Computersystem 14 über die Tastatur 34 eingetippt werden. Die bevorzugte Ausführung verwendet einen IBM-kompatiblen Personalcomputer; es sollte jedoch jedes Computersystem mit einem mindestens 640 Kilobytes-Speicher mit direktem Zugriff ausreichen, um die Software für das automatische Analysegerät 10 für Patientenproben zu verarbeiten. Das Computersystem 14 kann auch so programmiert werden, daß spezielle Instruktionen für jeden durchzuführenden einzelnen Test angezeigt werden können. Für die LAV-ELISA-Tests sollen mit jeder Mikrotiter ®-Platte oder teilweisen Mikrotiter ®-Platte zwei positive und drei negative Kontrollversuche mitgeführt werden. Die positiven Kontrollversuche verwenden menschliches Serum mit Anti-LAV-Immunglobulin, das für HBsAg nicht reaktiv und für LAV nicht infektiös (hitzebehandelt) ist. Die positiven Kontrollversuche erstellen einen akzeptablen Maximalwert für die Gesamtabsorption. Die negativen Kontrollwerte erstellen eine Gesamtabsorption, die, zugesetzt zu einem vorbestimmten Wert, den Abschalt-Wert für ein positives Testergebnis ergeben. Wie in Fig. 8 gezeigt, hat die Platte 28 abnehmbare Reaktionsmuldenstreifen 132 (die eine volle Muldenreihe enthalten), die dann abgenommen werden können, wenn die Behandlung von weniger als 96 Proben gewünscht wird.

Die Testrohrbehälter 40 sind mit einem Mittenabstand von etwa 1,9 cm angeordnet. Die obere Platte 100 enthält auch Verdünnungsschalenbehälter 134, die in einer regelmäßigen Matrixanordnung mit Mittenabständen von 1,9 cm vorgesehen, jedoch seitlich im Abstand von 0,95 cm neben den Koordinaten der Testrohrbehälter angeordnet sind. Daher beträgt der seitliche Abstand (in beiden horizontalen Richtungen) vom Mittelpunkt eines Verdünnungsschalenbehälters 34 bis zu einem Testrohrbehälter 40 0,95 cm.

Die Testrohrhalterung 22 wird von einem ersten Ende 140 des Testrohrhalterungsförderbandes 20 durch ein Paar von im Abstand voneinander angeordneten endlosen Bändern 142 wegtransportiert. Wie am besten aus Fig. 7 ersichtlich, haben die Bänder Vertiefungen 144, die in Abständen von 0,95 cm angeordnet sind, und den Abständen zwischen den Verdünnungsschalenbehältern 134 und den Testrohrbehältern 140 entsprechen. Die Vertiefungen dienen zur Aufnahme der Indexierstifte 120, um die Testrohrhalterung 22 auf dem Testrohrhalterungsband eindeutig zu fixieren.

Wie aus Fig. 4 ersichtlich, ist die Testrohrhalterung 22 seitlich durch längliche Stäbe 145 außerhalb der Bänder 142 in Position gehalten. Die Bänder werden jeweils von einem Paar im Abstand voneinander angeordneter Antriebsräder 146 mitgenommen, die zur Rotation fix verbunden mit den Enden einer treibenden Welle 148 und einer getriebenen Welle 150 sind. Die Endlosbänder 142 werden in stufenweisen Abschnitten von 0,95 cm angetrieben durch einen AC-Motor 152 mit 300 Upm, der ein Reduktionsgetriebe 154 besitzt, welches die Rotation der Welle 148 auf 8 Upm reduziert, wenn der Motor 152 mit seiner theoretischen Spannung arbeitet.

Die Winkelgeschwindigkeit und Rotation des Motors 152 und aller anderen im folgenden beschriebenen AC-Motoren werden von einem Triac-Schaltkreis in dem elektronischen Servicemodul 16 geregelt. Die Winkelposition der Welle 148 wird von einer Rückkopplungseinrichtung 156, die in Fig. 9 gezeigt ist, überwacht. Die Rückkopplungseinrichtung hat eine Zahnscheibe 158 mit einer Vielzahl von Zähnen 164, die zur Rotation mit der Welle an dieser gehalten ist. Ein Lichtquelle-Detektor-Paar 160 ist beidseits der Zahnscheibe angeordnet, sodaß die Öffnungen 162 in der Scheibe, die durch die Zähne definiert werden, von dem Lichtquelle-Detektor-Paar festgestellt werden können. Das Ausgangssignal des Lichtquelle-Detektor-Paares 160 wird dem elektronischen Servicemodul 16 übermittelt, wo ein üblicher Schaltkreis die Anzahl der in der Zeiteinheit passierenden Zähne zählt, sodaß das Computersystem 14 die Bewegung der Endlosbänder 142 kontrollieren kann.

Die Zähne der Zahnscheibe werden an der Stelle des Lichtquellen-Detektor-Paares um etwa 0,95 cm verschoben. Auf diese Weise gibt die Beobachtung eines Zahndurchgangs an, daß der Testrohrhalter 22 um den Abstand von einem Verdünnungsschalenmittelpunkt zu einem Testrohrmittelpunkt verschoben wurde.

Das Computersystem 14 ist so programmiert, daß der Testrohrhalter 22 auf dem Testrohrhalterungsförderband 20 fortschreitet, bis ein Reflektor 166 von einem Lichtquelle-Detektor-Paar 168 festgestellt wird und darauf hinweist, daß eine erste Reihe 170 von Testrohrbehältern 40 unterhalb der Übertragungsstation 44 zentriert ist. Wenn der Reflektor nicht innerhalb einer halben Umdrehung der Endlosbänder 142 festgestellt wird, gibt das Computersystem an, daß der Bedienungsmann entweder die Testrohrhalterung nicht auf das Testrohrhalterungsförderband 20 aufgebracht oder die Halterung um 180° verdreht plaziert hat.

Das Testrohrhalterungsförderband 20 ebenso wie andere Bestandteile des Hauptgerätes 12, inklusive der Mikrotiter ®-Platten-Bearbeitungsstraßen 24 und 25 sind oberhalb einer Hauptgeräteeinheit 172 durch Träger 174 gehalten, wie in den Fig. 3, 4 und 5 gezeigt ist.

Teile der Übertragungsstation 44 und eine damit verbundene Verdünnungsregeleinrichtung 180 sind im Detail in Fig. 11 dargestellt. Andere Details der Übertragungsstation sind in den Fig. 3 und 5 gezeigt. Die Übertragungsstation hat vertikale Träger 182, die mit der Hauptgeräteeinheit 172 seitlich außerhalb von Testrohrförderband 20 und Mikrotiter [®]-Platten-Bearbeitungsstraße 26 verbunden sind und die zwei Querstäbe 210, 212 tragen. Die Querstäbe tragen gleitend eine sich bewegende automatische Pipette 214, die aus den Testrohren 30 in der Testrohrhalterung 22 auf dem Förderband 20 Patientenproben zieht, die notwendigen Verdünnungen durchführt und die verdünnten und unverdünnten Patientenproben auf zwei getrennte Mikrotiter [®]-Platten 28, eine 96-Muldenplatte 216 und eine 96-Muldenplatte 218 überträgt. Platten anderer Größen können ebenso wie 48-Muldenplatten oder dergleichen verwendet werden.

Beim Assay auf LAV-Antikörper wird eine Platte 216 verwendet. Beim Hepatitis B-Oberflächenantigen-Assay wird die Platte 218 verwendet. Die sich bewegende automatische Pipette 214 ist mit einem Kettenantrieb 220 verbunden, dessen einer Teil in einem Spannzahnrad 222 mitgenommen und dessen gegenüberliegender Teil von einem kraftgetriebenen Zahnrad 224 getrieben wird. Das Antriebszahnrad ist zur Rotation an einem bekannten DC-Motor 225 gehalten, welcher eine quadratische Rückkopplungssteuerung (zwei mit 90° in Bezug auf die Zähne abgeordnete Sensoren zur Angabe der Bewegungsrichtung) besitzt. Der Motor 225 wird von einem Hewlett-Packard HCTL-1000 DC-Regler geregelt, der in dem elektronischen Servicemodul 16 enthalten ist. Das Antriebssystem ergibt eine genaue seitliche Anordnung der sich bewegenden automatischen Pipette oberhalb jedes Testrohrbehälters 40 in der in Position befindlichen Testrohrhalterung 22.

Die sich bewegende automatische Pipette 214 hat ein Pipettenrohr 230 mit einem offenen Spitzenende 232 und einem das Verdünnungsmittel aufnehmenden Ende 234. Wie am besten in den Fig. 5 und 11 gezeigt ist, wird das das Verdünnungsmittel aufnehmende Ende von einem beweglichen Support 236 gehalten, um mit ihm eine vertikale Bewegung vorzunehmen. Der Block hat eine Gewindebohrung, die eine Gewindeschraube 240 aufnimmt. Die Gewindeschraube trägt an einem ihrer Enden eine Riemenscheibe 244, die von einem Band 246 angetrieben wird, welches seinerseits von einer Motorscheibe 248 mitgenommen wird. Die Motorscheibe wird von einem DC-Motor 250 mit einer quadratischen Rückkopplungseinrichtung 252 angetrieben und von einem Hewlett-Packard HCTL-1000 DC-Regler geregelt, wie oben beschrieben wurde. Die gewählte Rotation der Schraube 240 durch den Motor 250 bedingt, daß sich der bewegliche Support 236 nach oben oder unten bewegt und das Pipettenrohr 230 anhebt oder senkt.

Eine vertikale Platte 254 trägt eine obere horizontale Platte 256 und eine untere horizontale Platte 258. Die obere horizontale Platte trägt den DC-Motor 250 und hält das obere Ende der Gewindeschraube 240, sodaß es rotieren kann. Die untere horizontale Platte 258 läßt das untere Ende der Gewindeschraube 240 rotieren und das Pipettenrohr 230 hindurchgleiten. Der bewegliche Support 236 ist in gleitendem Eingriff mit der vertikalen Platte 254, um seine Rotation mit der Rotation der Schraube zu verhindern. Der bewegliche Support hat auch einen Anschlagzahn 260, der einen Anschlagdetektor 262 aktiviert, der von Hewlett-Packard für das DC-Motor-Regel-System gefordert wird.

Wie aus Fig. 12 hervorgeht, hat das offene Spitzenende 232 des Pipettenrohres zwei Elektroden 264, die freie Enden 266 haben, welche im Bereich eines unteren Endes 268 des offenen Spitzenendes 232 angeordnet sind. Die Elektroden stellen das Niveau 270 der Patientenprobe in dem Testrohr 30 fest, in welches das Pipettenrohr 230 eingeführt wird, und geben dem Regler für den DC-Motor die Anweisung, die Rotation der Gewindeschraube 240 zu stoppen.

Unter Bezugnahme auf Fig. 11 hat die Verdünnungsmittelregeleinrichtung 180 ein Scherventil 280 mit kleinem Totvolumen, welches von einem AC-Motor 282 ähnlich dem AC-Motor 152 angetrieben wird. Das Scherventil schafft eine Verbindung zwischen entweder einem Präzisionsspritzenzylinder 284 und einer Verdünnungsmittelzufuhrleitung 286 oder dem Präzisionsspritzenzylinder und einer Verdünnungsmittelzufuhrleitung 288. Die Verdünnungsmittelzufuhrleitung ist an eine Verdünnungsmittelflasche 280 angeschlossen, wie in Fig. 1 gezeigt ist. Das Scherventil 280 hat eine Rückkopplungseinrichtung 290 mit zwei optischen Sensoren 292, 294, die die Stellung des Ventils entsprechend der festgestellten Rotationsstellung der Öffnungen 296 in einem peripheren Rand 299 des Ventils angeben.

Der Präzisionsspritzenzylinder 284 enthält in seinem Inneren für seine Hin- und Herbewegung einen Kolben 300. Der Kolben ist mit einer Kolbenstange 310 verbunden, die ihrerseits über eine Platte 314 an einem Kolbengleitblock 312 befestigt ist. An der gegenüberliegenden Seite der Platte ist an der Kolbenstange eine Gewindeschraube 316 befestigt, die gewindemäßig in einer (nicht dargestellten) Mutter aufgenommen wird. Die Mutter ist in einem Mantel 320 vorgesehen, der an seinen Enden fix mit oberen und unteren achsiale Kräfte aufnehmenden Lagern 322, 324 zur Rotation mit denselben verbunden ist. Beim unteren Lager 324 ist ein Antrieb durch einen DC-Motor 326, ähnlich dem DC-Motor 250 und dem DC-Motor 225, der das oben erwähnte Antriebszahnrad 224 bewegt, vorgesehen. Eine quadratische Rückkopplung und ein Anschlagdetektor 336 werden verwendet, wie von dem Hewlett-Packard HCTL 1000 DC-Regelkreis

gefordert wird.

Eine horizontale Platte 328 ist mit einer vertikalen Platte 330 verbunden. Die horizontale Platte trägt den DC-Motor 326 und die damit verbundene quadratische Rückkopplungsrichtung, ein Bandantriebssystem 332 und die Gesamtheit aus Mantel und Lagern 320, 322, 324. Der Kolbengleitblock 312 ist in gleitendem Eingriff mit der vertikalen Platte 330, um eine Rotation des Kolbens 300 innerhalb des Präzisionsspritzenzylinders 284 beim Hin- und Hergehen des Kolbens zu vermeiden. Der Kolben gleitblock 312 hat auch einen Zahn 334, der den Lichtstrahl in dem Anschlagdetektor 336 unterbricht, um die maximale Aufwärtsbewegung des Kolbens 300 anzugeben.

Die vertikale Platte 254 an der sich bewegenden automatischen Pipette 214 ist auch mit einem (nicht gezeigten) Zahn versehen, der mit einem Detektor 338 zur Angabe der ersten Kolonne bei der AIDS-Antikörper-Bearbeitungsstraße 24 und einem Detektor 340 zur Angabe der ersten Kolonne bei der Hepatitis B-Oberflächenantigen-Bearbeitungsstraße 26 zusammenwirkt. Diese Detektoren geben die Lage der ersten Kolonne der Mulden in jeder Platte 216, 218 an, wie in Fig. 4 dargestellt ist. Ein Anschlagdetektor 342 ist ebenso vorgesehen. Diese Detektoren sind an einem horizontalen Kanal 344 befestigt, der zwischen den vertikalen Trägern 182 verläuft.

Bei der Durchführung beider Assays, sowohl des LAV- als auch des Hepatitis B Assays wird das Computerregelsystem 14 so programmiert, daß die Übertragungsstation 44 in folgender Weise arbeitet. Das Pipettenrohr 230 wird zuerst aus der Verdünnungsmittelzufuhrleitung 288 mit Hilfe der Verdünnungsmittelregeleinrichtung 180 mit Verdünnungsmittel beaufschlagt. Die Verdünnungsmittelregeleinrichtung zieht dann durch das offene Spitzenende 232 eine kleine Luftblase in die Pipette 230, um einen kleinen Luftzwischenraum zwischen dem Verdünnungsmittel in dem Pipettenrohr 230 und jeder nachher aufzuziehenden Patientenprobe oder verdünnten Patientenprobe zu bilden. Dieser Luftzwischenraum dient zur Trennung der aufgezogenen flüssigen Probe oder verdünnten flüssigen Probe von der darüberstehenden Verdünnungsmittelsäule.

Das Computerregelsystem 14 gibt an den Motor 225, der das Zahnrad 244 antreibt, die Anweisung, das Pipettenrohr 230 seitlich oberhalb der ersten Patientenprobe anzuordnen (positive und negative Vergleiche werden zuerst unter Anleitung des Computerregelsystems behandelt). Durch Betätigung des DC-Motors 250 wird das Pipettenrohr 230 bis zum Niveau 270 der Patientenprobe abgesenkt, was durch die Elektroden 264 angegeben wird. Fünf Mikroliter Patientenprobe werden dann in die Pipette aufgesogen und die Pipette wird angehoben, um die oberen Enden der Testrohre, wie in Fig. 5 gezeigt, freizugeben.

Eine erste Verdünnung wird dadurch bereit, daß das Pipettenrohr 230 seitlich bewegt wird, um das Rohr über eine Verdünnungsschale 348 zu bringen, welche angrenzend an das Testrohr, aus welchem die Probe gezogen worden war, angeordnet ist, und daß die gesamte aufgezogene Patientenprobe gemeinsam mit 95 Mikroliter Verdünnungsmittel, welche mit Hilfe der Verdünnungsmittelregeleinrichtung in die Verdünnungsschale eingemessen und abgegeben wurden, in dieselbe eingebracht wird.

Ein bevorzugtes Verfahren zur Bereitstellung von Verdünnungsschalen ist in Fig. 18 dargestellt. Die wegwerfbare Verdünnungsschalenschablone 346 wird oberhalb der Testrohrhalterung 22 angebracht und enthält Verdünnungsschalen 348 in einer Stellung, daß sie von den Verdünnungsschalenbehältern 134 in der oberen Platte 100 der Halterung aufgenommen werden. Die Schablone hat Öffnungen 350, um einen unbehinderten Einsatz von Testrohren in die darunterliegenden Testrohrbehälter 40 zu gestatten. Bei Verwendung dieser Art von Verdünnungsschalenanordnung werden die Patientenprobe und das die erste Verdünnung bildende Verdünnungsmittel in die Verdünnungsmulde 348 unmittelbar neben dem entsprechenden Patientenprobentestrohr 30 abgegeben. Die Testrohrhalterung 22 und die sich bewegende automatische Pipette 214 werden in geeigneter Weise durch den AC-Motor 152 bzw. den DC-Motor 225 angetrieben, um das offene Spitzenende 132 des Pipettenrohrs oberhalb der richtigen Verdünnungsschale anzuordnen. Die Verdünnungsmittelregeleinrichtung 180 zieht dann eine weitere Luftblase in das Pipettenrohr 230, bevor 5 Mikroliter der ersten Verdünnung aus der Verdünnungsschale in das Pipettenrohr aufgesogen werden. Die sich bewegende automatische Pipette 214 bewegt dann das Pipettenrohr 230 seitlich in eine Stellung oberhalb der entsprechenden Reaktionsmulde 46 in der Platte 216 nach den Angaben des ersten kolonnenangehenden Detektors 338 und des Gerätes mit quadratischer Rückkopplung am DC-Motor 225, der das Zahnrad 224 antreibt. Wie oben angegeben, wird für den LAV-Assay die Platte 216 verwendet.

Die 5 Mikroliter der ersten Verdünnung werden in diese entsprechende Reaktionsmulde 46 gemeinsam mit zusätzlichen 95 Mikrolitern Verdünnungsmittel eingebracht, um in der Reaktionsmulde eine zweite Verdünnung von etwa einem Teil Patientenprobe zu 400 Teilen Verdünnungsmittel zu bilden. Das Pipettenrohr 230 wird dann seitlich bewegt, um das Pipettenspitzenende 232 bei einer Spitzenwaschstation 45 zu waschen. Wie in Fig. 2 dargestellt, wird die Spitzenwaschlösung von einer Spitzenwaschlösungsflasche 360 zur Spitzenwaschstation 45 über die Spitzenwaschlösungsleitung 362 zugeführt. Die Spitzenwaschlösungs-

flasche wird durch eine regulierte Luftpumpe 364 mit Druck beaufschlagt. Der Waschlösungsstrom wird durch ein Ventil 366 geregelt, wobei die Öffnungszeit durch das Computerregelsystem 14 ein gestellt wird. Die Spitzenwaschstation wird mit Hilfe einer Spitzenwaschstations-absaugleitung 368 abgesaugt, die die abgesaugte Waschlösung in einen Biohasard-Behälter 60 für biogefährliche Stoffe liefert. Während des
 5 Spitzenwaschprozesses wird das Pipettenrohr 233 mit Hilfe der Verdünnungsmittelregeleinrichtung 180 mit Verdünnungsmittel gespült.

Nach Beendigung der Pipettenspitzenwaschung wird wieder eine Luftblase in das Pipettenrohr 230 aufgesaugt und das Pipettenrohr seitlich in eine Stellung oberhalb des die Patientenprobe enthaltenden Testrohrs 30 in der Halterung 22 gebracht, um etwa 220 Mikroliter der gleichen Patientenprobe in das
 10 Pipettenrohr einzusaugen. Die bewegliche automatisch Pipette 214 bewegt dann das Pipettenrohr 230 seitlich in eine Stellung oberhalb der entsprechenden Reaktionsmulde 46 in der Platte 218 nach den Angaben des ersten kolonnenangegebenden Detektors 340 und des DC-Motors mit der quadratischen Rückkopplung, der das Antriebszahnrad 224 antreibt. Die unverdünnte Patientenprobe wird in die entsprechende Reaktionsmulde abgegeben. Es hat sich herausgestellt, daß trotz der Verwendung von 220
 15 Mikrolitern Patientenprobe, die in das Pipettenrohr aufgesaugt werden, etwa 20 Mikroliter an der inneren Wand der Pipette haften bleiben und anschließend, wie oben beschrieben, in einem Pipettenspitzenwaschvorgang ausgespült werden müssen. Wie oben angegebn, wird für den Hepatitis B-Antigen-Assay die Platte 218 verwendet.

Die obige Verfahrensfolge wird solange wiederholt, bis die erste Reihe jeder Platte 216, 218 mit der
 20 entsprechenden Menge verdünnter Patientenprobe bzw. unverdünnter Patientenprobe gefüllt ist. Bei der Geschwindigkeit, mit welcher das Gerät arbeitet, können beide Reihen in weniger als 4 Minuten gefüllt sein. Die Platten werden daher alle 4 Minuten entlang der Verfahrensstraßen 24 bzw. 26 in Schritten weitergeführt, die dem Zentrumsabstand zwei nebeneinander liegender Reaktionsmulden entsprechen. Dadurch ist genügend Zeit, jede aufeinanderfolgende Reihe zu füllen, bevor die Reihen um den nächsten Schritt
 25 weitergeführt werden.

Wie in Fig. 4 dargestellt, weist jede Plattenbearbeitungsstraße 24, 26 zwei Führungsschienen 370, 372 auf, die jeweils ein Paar von einander gegenüberliegenden sich in Längsrichtung erstreckenden seitlichen Schlitzen 374,378 besitzen, die zur Aufnahme von sich außenseitig erstreckenden Seitenflanschen 378 an der Basis der Platten 216,218 geeignet sind. Jede Führungsschiene hat nach oben offene Teile 380 bzw.
 30 382 am Beginn der Schiene, die weggeschnitten sind, um die Schlitze 374, 378 freizulegen, sodaß die Platten von oben in die Schlitze eingesetzt werden können. Jede Plattenbearbeitungsstraße 24, 26 weist ein Endlosband 410 bzw. 412 auf, das durch Riemenscheiben 414 bzw. 416 angetrieben wird, um die Platten in der Bearbeitungsrichtung weiterzubewegen. Die Bänder 410 , 412 haben Antriebsnasen 417, die im Abstand voneinander auf der Plattenlänge angeordnet sind, um die Platten in Bezug auf die Bänder in die
 35 richtige Lage zu bringen. Die Riemenscheiben 414, 416 haben periphere Zähne, um zu verhindern, daß die Bänder auf ihnen gleiten.

Die Riemenscheiben sind an kraftbetriebenen Wellen 418, 419 befestigt, die durch AC-Antriebsmotore 420, 421, ähnlich dem AC-Antriebsmotor 252, in Rotation versetzt werden. Die Rotation der Antriebswellen 418, 419 wird durch Rückkopplungseinrichtungen 422 und 423, ähnlich der Rückkopplungseinrichtung 156,
 40 überwacht. Die Kreisbogenlänge zwischen den Zähnen der Zahnscheibe am Detektor ist gleich dem Mittenabstand zweier Reihen auf der Platte. Daher gibt die Feststellung eines Zahns durch den Sensor an, daß sich die Platte um eine Reihe weiterbewegt hat. Sobald die Platten 216, 218 an den offenen Schienenteilen 380, 382 der Führungsschienen 370, 372 vorbeibewegt wurden, können sie allein durch Umkehr der Richtung der Endlosbänder 410 und 412 zurückgeführt werden, um die Platten zu den offenen
 45 Schienenteilen zurückzuführen oder weiter zu rotieren, bis sie am entferneren Ende austreten.

Optische Emitter 424,426 senden Strahlen aus, die von optischen Detektoren 428, 430 festgestellt werden. Die Emitter und Detektoren werden so angeordnet, daß eine Unterbrechung der emittierten Lichtstrahlen durch die Platten 216, 218 auf die Anwesenheit der ersten Reihe in jeder Platte an einer Stelle unterhalb des Pipettenrohres 230 durch geeignete seitliche Bewegung der sich bewegenden automatischen
 50 Pipette 214 hinweist.

Nachdem die verdünnte Patientenprobe zu einer Reihe der Platte 216 und unverdünnte Patientenprobe zu einer Reihe der Platte 218 zugesetzt wurde, werden beide Platten in der Regel gleichzeitig durch die Endlosbänder 410, 412 um einen Schritt weitergeführt bis zum ersten Ende 48 der längs sich erstreckenden Inkubationsfläche 50 der entsprechenden Plattenbehandlungsstraße 24, 26, wie oben angegeben wurde.
 55 Es sei festgehalten, daß die schrittweise Bewegung die nächste Reihe der Mulden zum Füllen durch das Pipettenrohr in die richtige Lage bringt.

Inkubationsflächen 50 sind jeweils aus einer 1,27 cm dicken länglichen Aluminiumplatte hergestellt. Eine Silicongummi-Widerstandsheizung 436 ist an der Unterseite der längs sich erstreckenden Inkubations-

fläche gebunden. Die Heizung wird durch eine übliche Schaltung im elektronischen Servicemodul 16 nach den vorprogrammierten Angaben des Computerregelsystems 14 geregelt. Für diese Tests werden die Thermostate so eingestellt, daß eine Temperatur von etwa 37°C eingehalten wird. Die Heizung wird proportional betrieben, sodaß bei größerer Temperaturdifferenz zwischen der thermostatisch gemessenen

5 Temperatur und der gewünschten Temperatur die Heizung länger angestellt bleibt.

Die ersten Inkubationszeiten für jede Plattenbehandlungsstraße 24, 26 werden durch die für die schrittweisen Bewegungen der Platten über die Distanz zwischen dem ersten Ende 48 der längserstreckten Inkubationsflächen 50 und der ersten Bearbeitungsstationen 54 erforderliche Zeit bestimmt. Für den LAV-Antikörper-Assay und dem Hepatitis B-Oberflächenantigen-Assay sollte die erste Inkubationsperiode für

10 jede Verfahrensstraße 1 Stunde betragen. Wie oben angegeben, sind die ersten und zweiten Behandlungsstationen 54,56 in Bezug aufeinander und in Bezug auf die Inkubationsflächen bewegbar, um die Länge der gewünschten Inkubationszeit auswählen zu können. Zur Erstellung einer einstündigen Inkubationszeit sollten die ersten Behandlungsstationen in einem ausreichendem Abstand von den ersten Enden 48 angeordnet sein, sodaß jede Reaktionsmuldenreihe fünfzehn 4 Minuten lange Abschnitte für die Inkubation durchmacht.

15 Sobald eine Reihe am Ende der Inkubationszeit ankommt, wird sie eine Stelle unterhalb der ersten Behandlungsstation erreichen.

Die erste und die zweite Behandlungsstation 54,56 sind in ihrem Aufbau im wesentlichen ident. Wie am besten aus den Fig. 3,5 und 13 zu ersehen, sind die erste und die zweite Behandlungsstation in einer vertikalen Ebene entlang der Behandlungsstraße bewegbar. Jede Behandlungsstation hat einen Rahmen

20 440, der von vertikalen Ständern 444 gehalten wird, deren Enden in Gleitblöcken 446 aufgenommen werden. Die Ständer reichen durch Muffenblöcke 448, die gleitend in horizontale Flansche 450 eingreifen, wie aus Fig. 4 ersichtlich. Die Muffenblöcke 448 haben Muffen, durch die die Ständer hin- und hergehen können. Die Flansche sind mit gebohrten Positionslöchern oder Feststellvorrichtungen in bestimmten Intervallen ausgestattet, die dem Mittenabstand zwischen den Reaktionsmuldenreihen entsprechen, um die

25 Muffenblöcke in eine relative Position dazu zu bringen. Auf diese Weise ist es möglich, die Behandlungsstationen an verschiedenen Stellen anzuordnen.

Die Gleitblöcke 446 sind jeweils gleitbar an einem Verbindungsstab 454 montiert, wie am besten in Fig. 3 zu sehen, und haben ein exzentrisch an der Peripherie eines Kurbelrades 458 montiertes Ende 456 und ein anderes Ende 457, das exzentrisch an einem zweiten Kurbelrad 459 befestigt ist. Die Kurbelräder

30 werden durch eine Antriebswelle 460 in Rotation versetzt, die ihrerseits durch einen AC-Antriebsmotor 462 in gleicher Art wie der AC-Antriebsmotor 152 angetrieben wird. Die Kurbelräder 458, 459 können in Drehung versetzt werden, um den Verbindungsstab 454 anzuheben und zu senken und auf diese Weise gleichzeitig die erste und die zweite Behandlungsstation 54,56, die durch die Gleitblöcke 446 daran befestigt ist, zwischen einer oberen und einer unteren Position zu bewegen. Eines der Kurbelräder 458 hat

35 zwei Zähne 464 (vgl. Fig. 5) in ähnlicher Weise wie der periphere Rand 298 an der Rückkopplungseinrichtung 290 des Scherventils 280 mit dem kleinen Totvolumen. Die Zähne 464 sind um etwa 80° voneinander versetzt angeordnet. Somit geben die mit den Zähnen 464 kombinierten Detektoren an das Computerregelsystem 14 die Information, wann die Gleitblöcke 446 und somit die erste und zweite Behandlungsstation 54 und 56 sich in vollständig angehobener oder vollständig abgesenkter Position befinden.

Wie am besten aus Fig. 14 ersichtlich, hat jede Behandlungsstation einen Absaugverteiler 466 mit 8 vertikalen Absaugrohren. Jedes Absaugrohr hat einen Auslaß 470 etwa im Mittelpunkt des Verteilers, um die durch die laminare Strömung auftretenden Druckdifferenzen herabzusetzen. Jedes Absaugrohr hat auch einen Fluideinlaß 472, der oberhalb des Niveaus des oberen Randes 474 der Reaktionsmulden angeordnet ist, wenn sich die Behandlungsstationen in angehobener Position befinden. Die Länge des vertikalen Weges

45 der Behandlungsstationen reicht aus, den Fluideinlaß 472 in den Bereich des transparenten Muldenbodens 476 zu bringen, wenn die Behandlungsstationen in der abgesenkten Position sind.

Im Absaugverteiler 466 wird durch die Absaugleitungen 58, 74 ein teilweises Vakuum errichtet. Durch die Vakuumpumpe 62 wird, wie oben angegeben, ein Teilvakuum erstellt. Die Vakuumpumpe 62 ergibt ein ziemlich schwaches Vakuum. Die Absaugleitungen 58, 74 können unabhängig voneinander durch das

50 Computerregelsystem 14 über bekannte solenoidbetriebene Ventile 474 bzw. 478 geregelt werden.

Standardnadeln der Größe 18 werden vorzugsweise als Absaugrohre verwendet. Der innere Durchmesser der Absaugrohre liegt bei etwa 0,084 cm. Die Geschwindigkeit, mit welcher der AC-Antriebsmotor 462 rotiert, wird geregelt, sodaß die Absaugrohre in die Reaktionsmulden mit einer Geschwindigkeit angesenk

55 werden, die gleich der Geschwindigkeit ist, mit welcher das Flüssigkeitsniveau in den Mulden absinkt. So bleibt der Flüssigkeitseinlaß 472 immer knapp vor dem fallenden Flüssigkeitsspiegel. Dadurch wird ein Meniskus 480 gebildet, der durch die Oberflächenspannung der Flüssigkeit verursacht wird und alle verbleibenden Flüssigkeitströpfchen von den Wänden 482 der Reaktionsmulde abzieht, wenn der Flüssigkeitsspiegel sinkt. Die Zeit für den vertikalen Weg der Absaugrohre beträgt etwa 1 Sekunde. Nachdem die

Patientenprobe und der ungebundene Analyt (oder die verdünnte Patientenprobe und der ungebundene Analyt) durch die Absaugrohre entfernt wurden, werden die Absaugrohre und die Reaktionsmulden durch Waschröhre 484 heftig mit Hochdruckstrahlen von Waschlösung aus der Waschleitung 66 für die erste Behandlungsstation und aus der zweiten Waschstation 78 für die zweite Behandlungsstation gewaschen.

5 Jede Behandlungsstation hat einen Waschverteiler 486, der mit einem Hochdruckstrom von Waschlösung über eine solenoidbetriebene Flüssigkeitspumpe 68 oder eine zweite solenoidbetrie-
 10 tungsbetriebene Flüssigkeitspumpe 76 beaufschlagt wird. Eine geeignete Pumpe wird von Valcor Engineering Corp., Springfield, New Jersey, hergestellt. Jeder Waschverteiler hat 8 Waschröhre 484 aus Standardnadeln 19, deren innerer Durchmesser bei etwa 0,069 cm liegt. Die Waschröhre sind gegen die Absaugrohre in einem relativen
 15 Winkel von etwa 15° abgewinkelt und haben Fluidauslässe 488, die so angeordnet sind, daß sie einen Hochdruckstrom von Waschlösung auf die danebenliegenden Absaugrohre richten. Die Waschlösung trifft auf das Absaugrohr auf, reinigt das Absaugrohr und verteilt die Waschlösung in die entsprechende darunter befindliche Reaktionsmulde. So kann, im Gegensatz zum Stand der Technik, die in die Reaktionsmulden eingespritzte Waschlösung unmittelbar abgesaugt werden, da es nicht notwendig ist, auf eine Diffusion zur
 20 Reinigung der Mulden zu warten. Der Spray der dispergierten Waschlösung schafft eine Scheuerwirkung und setzt die zur Behandlung einer Muldenreihe und des entsprechenden Absaugrohres erforderliche Zeit herab.

Um den gewünschten Druck zu erreichen, haben die solenoidbetriebenen Pumpen 68, 76 eine Verdrängung von etwa 1 ml pro Hub, wobei die Hubperiode etwa 100 - 200 Millisekunden beträgt. Pro
 20 Waschvorgang werden 3 Hübe verwendet. Es hat sich herausgestellt, daß die Fluidverdrängung in diesem Ausmaß und in diesem Zeitintervall bei Verwendung von Waschröhren mit einem Innendurchmesser von 0,069 cm eine zufriedenstellende Scheuerwirkung erzeugt. Drei Wasch- und Absaugzyklen werden für die erste LAV-Testbearbeitungsstraße 24 durchgeführt. Fünf solche Zyklen werden für die zweite Hepatitis B-
 25 Test-Bearbeitungsstraße 26 verwendet. Das Computerregelsystem 14 ist für die vom Testhersteller empfohlene Anzahl von Waschzyklen programmiert. Bevorzugt ist es, wie oben angegeben, vor jeder Absaugung nach der anfänglichen Absaugung drei Ströme von Waschflüssigkeit einzuleiten. Der Waschröhrenwinkel in Verbindung mit drei kurzen Hochdruckströmen von Waschlösung dürfte in den Reaktionsmulden eine verbesserte Reinigungswirkung geschaffen haben. Die endgültige Absaugung sollte jedoch einige Sekunden dauern, um alle zurückbleibenden Tröpfchen von Waschlösung zu entfernen.

30 Sowohl die erste als auch die zweite Bearbeitungsstation 54, 56 weisen eine Nadel 492, 483 der Standardgröße 21 auf, die mit einem Innendurchmesser von 0,051 cm in einem seitlich beweglichen Support 490, 491 befestigt ist. Nach Beendigung des ersten Waschzyklus an der ersten Bearbeitungsstation 54 gibt die Nadel 492 an jede Reaktionsmulde in der darunter liegenden Muldenreihe ein Reporter-Konjugat/zweites Reagenz (im folgenden "auch Konjugat" genannt) ab. Im Fall des LAV-Tests ist das
 35 Konjugat ein Peroxidase-markiertes Ziegen-anti-Humanimmunoglobulin, das sich an den Antikörper-Antigen-Komplex, wenn er vorhanden ist, binden wird. Im Falle des Hepatitis B-Tests besteht das Konjugat aus einem Schimpansen-Antigen-HB_s-Peroxidasekonjugat. Die Nadel hat ein fluidabgebendes Ende 494, das im ausreichenden Abstand oberhalb der Oberkante der Reaktionsmulde 474 liegt, sodaß eine Störung derselben durch die Bearbeitungsstationen 54,56, wenn sich diese zu der abgesenkten Stellung bewegen,
 40 vermieden wird. Die Nadel ist ausreichend abgewinkelt und das Konjugat wird unter ausreichendem Druck angeliefert, sodaß es, ohne daneben zu tropfen, in die Reaktionsmulde eingebracht wird.

Wie oben angegeben, sind die Konjugate in einer Konjugatflasche 70 enthalten, die durch eine Luftpumpe 496 mit Druck beaufschlagt und durch einen Regulator 498 reguliert wird. Der Flüssigkeitsstrom wird durch ein zeitgeregeltes Konjugatventil 500 in einem üblicherweise als "druckgesteuertes Abgabesystem" bekannten System geregelt. In diesem System läuft die Pumpe kontinuierlich und der Regler hält
 45 einen kontrollierten Druck in der Flasche aufrecht. Das Ventil 500 ist ein Druckventil, das sich für einen relativ kurzen Zeitraum öffnet. Daher wird der Druck in der Flasche im wesentlichen nicht verändert. Die Konjugatabgabe wird daher genau gemessen.

Der bewegliche Support 490 hat einen sich seitlich erstreckenden, innen mit einem Gewinde versehenen Teil 510, der eine Gewindeschraube 512 (vgl. Fig. 14) aufnimmt, die sich seitlich durch die ganze
 50 Breite der Bearbeitungsstation erstreckt. Die Gewindeschraube wird durch einen AC-Antriebsmotor 514 mit Triac-Regelschaltkreis (vgl. Fig. 4), der ähnlich dem Motor 152 ist, in Rotation versetzt. Die Stellung des beweglichen Supports wird durch ein Lichtquelle Detektor-Paar 516 überwacht. Der dazwischen errichtete Lichtstrahl wird von einer Vielzahl von Zähnen 514 unterbrochen. Ein Zahn befindet sich an der Stelle jeder
 55 Kolonne von Reaktionsmulden in den Platten 216,218. Das Computerregelsystem 14 sucht die Anwesenheit eines Zahns in dem Lichtstrahl als Signal, um den Support 490 zu stoppen und Konjugat in die Reaktionsmulden abzugeben. Bei Verwendung dieses Systems kann das Konjugat zu einer Reihe von 8 Reaktionsmulden in etwa 10 Sekunden zugesetzt werden. Der Support ist auch mit einem Anschlagdetektor

versehen, der nicht dargestellt ist. Der Anschlagdetektor ist an einer solchen Stelle vorgesehen, daß er angibt, ob der Support in einer der Plattenkante benachbarten Stellung ist, um das Absenken der Behandlungsstationen 54,56 ohne Störung durch die Nadeln 492, 493 zu erlauben.

Bei Durchführung des LAV-Tests werden an der ersten Behandlungsstation etwa 100 Mikroliter Konjugat in jede Reaktionsmulde eingebracht, unabhängig davon, ob sie eine Patientenprobe oder einen Vergleichsansatz enthält. Bei der Durchführung des Hepatitis-Tests werden an der ersten Behandlungsstation 200 Mikroliter des Konjugats in die Reaktionsmulden eingebracht.

Nach dem Zusatz des Konjugats in jede Reaktionsmulde in einer Reihe transportieren die Endlosbänder 410, 412 diese Reihe über die erste Behandlungsstation 54 hinaus und die zweite Inkubationszeit ist durch jene Zeit definiert, die die Reihe braucht, um den Abstand zwischen der ersten Behandlungsstation 54 und der zweiten Behandlungsstation 56 zu überschreiten. Sowohl für den LAV- als auch den Hepatitis-Test beträgt die Inkubationszeit 1 Stunde, was 15 Reihenschritten entspricht. Die Schienen 372, 374 können mit unterteilten Plexiglas®-Abdeckungen 519 (vgl. Fig. 3) versehen sein, die oberhalb der Platten 216,218 angeordnet sind, um jene Teile der länglichen Inkubationsfläche 50 zu bedecken, die nicht durch die Behandlungsstationen besetzt sind.

Wie aus Fig. 4 ersichtlich, grenzt das zweite Ende 51 der länglichen Inkubationsfläche 50 an die zweite Behandlungsstation. Auf diese Weise findet die dritte Inkubationsperiode bei Raumtemperatur statt. Die Länge der Inkubationsfläche sollte entsprechend den vom Testhersteller angegebenen Inkubationsperioden ausgewählt werden.

Am Ende der zweiten Inkubationsperiode (nachdem die Platten 216, 218 15 Schritte vorangeschritten sind) wird sich die erste Reihe jeder Platte an einer Stelle unterhalb der entsprechenden zweiten Behandlungsstationen 56 befinden. An diesen Stationen werden die Absaug- und Waschvorgänge, wie oben für das Ende der ersten Inkubationsperiode beschrieben, durchgeführt. Die zweite vertikale 21-Standardnadel 493 gibt dann das chromogene Substrat (chromogene Reagenz) aus der Chromogensubstratflasche 80 in jede Reaktionsmulde ab. Die Reaktionsmuldenreihen werden so in die dritte Inkubationsperiode transportiert.

Der bewegliche Support 491 der zweiten Bearbeitungsstation 56 trägt eine dritte 21-Standardnadel 520, die in eine Öffnung 522 (vgl. Fig. 4 und 15) zur Abgabe der Unterbrecherlösung eingesetzt ist. Die Öffnung 522 ist eine einer Vielzahl paralleler Öffnungen. Diese Öffnungen sind quer zu der zweiten 21-Standardnadel 493 in der zweiten Bearbeitungsstation 56 orientiert. Wie in den Fig. 14 und 15 gezeigt, sind die fluidabgebenden Endstellungen 527 der dritten 21-Standardnadel, wenn sie in den verschiedenen Öffnungen 522 angeordnet sind, colinear mit der Kolonne von Reaktionsmulden, die durch die zweite 19-Standardnadel 92 versorgt werden. Die fluidabgebenden Endteile 527 der dritten 21-Standardnadel 520 sind im Abstand angeordnet, sodaß sie um 4,5,6 oder 7 Reihenbreiten gegenüber dem zweiten fluidabgebenden Enden 494 der 21-Standardnadel versetzt sind, je nachdem in welche Öffnung 522 die dritte Nadel eingeführt wird. Dieser Abstand definiert die Dauer der dritten Inkubationszeit für das chromogene Substrat.

Die dritte Nadel ist mit der Unterbrecherlösungsflasche 84 über die Unterbrecherlösungsleitung 86 verbunden. Der Druck in der selben wird in gleicher Weise reguliert, wie in der Chromogen-Substratflasche 80 und der Konjugatflasche 70.

Sowohl für den LAV- als auch für den Hepatitis-Test wird die Unterbrecherlösung etwa 30 Minuten (8 Schritte) nach der Zugabe der chromogenen Substanz in die Reaktionsmulden eingebracht. Während der dritten Inkubationszeit für das chromogene Substrat entwickelt sich eine Farbe im Verhältnis zu der Menge des Analyten, der an das erste Reagenz gebunden wurde. Die Unterbrecherlösung unterbricht die Reaktion und ergibt eine weitere Farbänderung.

Wie oben angegeben, befindet sich das vertikale Photodensitometer 88 am zweiten Ende 90 der länglichen Inkubationsfläche 50. Das Photodensitometer ist in der Bearbeitungsrichtung in ähnlicher Weise, wie oben für die erste und zweite Bearbeitungsstation 54,56 beschrieben, bewegbar. Eine schematische Darstellung des Photodensitometers ist in den Fig. 16 und 17 gezeigt. Vorzugsweise werden etwa 100 Mikroliter chromogenes Substrat am Ende der zweiten Inkubationsperiode und 50 - 100 Mikroliter Unterbrecherlösung am Ende der dritten Inkubationsperiode zugesetzt, sodaß alle Reaktionsmulden in der Platte etwa 150 - 200 Mikroliter Lösung enthalten. Dadurch entsteht ein Flüssigkeitsmeniskus in jeder Reaktionsmulde im wesentlichen an der gleichen Stelle.

Wie in Fig. 16 gezeigt, hat das Photodensitometer eine Lichtquelle 528, vorzugsweise eine Quarz-Halogen-Lampe. Ein bekanntes Linsensystem 530 fokussiert das Bild der Lichtquelle 528 auf einem Lichtleitbündel 532. Das Lichtleitbündel in Fig. 16 enthält, wie gezeigt ist, nur 8 Fasern. Tatsächlich weist das System 16 Fasern auf. 8 davon gehen jeweils zu ersten und zur zweiten Bearbeitungsstraße 24,26. Die einzelnen Lichtleitfasern 534 enden mit einem polierten Ende 536. Der davon ausgehende Lichtstrahl gelangt durch eine erste Öffnung 538, die ein Streulicht zurückwirft. Dann gelangt der Lichtstrahl durch eine

Fokussierungslinse 540, die den Strahl zur Konvergenz bringt und bedingt, daß er seinen engsten Teil 542 im wesentlichen im Zentrum des in der Reaktionsmulde gebildeten Fluidmeniskus 480 hat. Eine zweite Öffnung 544 beschränkt den Lichtstrahl weiterhin so, daß Streulicht nicht durch den transparenten Boden 476 der Reaktionsmulde gelangt.

5 Die optische Achse, die durch die Fokussierungslinse 540 definiert wird, ist im wesentlichen rechtwinklig auf den Fluidmeniskus in dessen Zentrum. Es hat sich herausgestellt, daß durch Fokussierung eines Lichtstrahls in der Weise, daß die optische Achse im wesentlichen rechtwinklig auf den Meniskus steht und der engste Teil des Lichtstrahls den Meniskus im wesentlichen in seinem Zentrum durchsetzt, die durch die Meniskuskrümmung verursachte Refraktion minimal ist. Bei Messungen der Absorption ist die Refraktion
10 besonders unerwünscht, da gebrochene Lichtstrahlen nicht in einen Detektor eintreten können und daher ungenau interpretiert werden, als wären sie durch die Fluidprobe absorbiert worden. Bei der vorliegenden Erfindung ist der Detektor 546 direkt oberhalb des offenen Oberendes der Reaktionsmulde angeordnet und hat einen doppelt so großen Durchmesser als der erwartete Lichtstrahl an dem Detektor.

Das Meniskus-Fokussierungssystem ist in einem unteren optischen Gehäuse 548 unterhalb der längs-
15 streckten Inkubationsfläche 50 enthalten. Acht Öffnungen 550 sind darin enthalten, um den Lichtstrahl den Durchgang zu erlauben. Die Detektoren 546 sind in einer oberen Einheit 552 untergebracht, die, wie am besten aus Fig. 3 ersichtlich, im ausreichenden Abstand von der längsgerstreckten Inkubationsfläche 50 angeordnet ist, um das Fortschreiten der Platte dazwischen zu ermöglichen.

Das Photodensitometer hat auch eine Vielzahl von Filtern 554 mit verschiedenen Transmissionseigen-
20 schaften. Die Filter sind an einem sich drehenden Band angeordnet, das durch einen triacgeregelten AC-Antriebsmotor 558, ähnlich dem Antriebsmotor 251, angetrieben ist. Der Antriebsmotor 558 verwendet eine Rückkopplungseinrichtung ähnlich der Rückkopplungseinrichtung 156, um es dem Computerregelsystem 14 zu ermöglichen, die geeigneten Filter für die durchzuführenden Tests auszuwählen.

Der elektronische Servicemodul 16 enthält 8 arbeitende Schaltbretter. Das erste und zweite Schaltbrett
25 570 enthält den Triac-Regelkreis für alle AC-Antriebsmotoren im Hauptgerät 12. Das dritte und vierte Schaltbrett 572 enthält die Hewlett-Packard HCTL-1000 DC-Regelkreise für die DC-Motoren im Hauptgerät. Das fünfte Schaltbrett 574 enthält die Analog-zu-Digitalumwandler für jeden der sechzehn optischen Detektoren 546 in dem vertikalen Photodensitometer 88. Das siebente Schaltbrett 578 enthält Öffnungen und Verbindungselemente zur Verbindung der Haupteinheit 12 mit dem elektronischen Servicemodul 16.
30 Der Computer und der elektronische Servicemodul verwenden Stromzuführungen, die nicht dargestellt sind.

Verschiedene Modifikationen der Erfindungen können in Betracht gezogen werden. Daher ist die obige Beschreibung nicht als Beschränkung aufzufassen. Beispielsweise kann das Hauptgerät 12 eine einzige Verdünnungsmulde 582 aufweisen, deren Ablauf mit der Absaugleitung 348 der Waschstation in Flüssig-
35 keitsverbindung steht. Die Verdünnungen können für jedes Testrohr statt in getrennten Verdünnungsschalen 348 auf der Verdünnungsschalenschablone 346 in dieser einen Schale allein vorgenommen werden. Ohne den Rahmen der Erfindung zu verlassen, können auch verschiedene andere Änderungen an den Pumpen und Motoren vorgenommen werden, die die verschiedenen Bestandteile des Hauptgerätes 12 antreiben. Beispielsweise können andere Einrichtungen als druckempfindliche Membranen in der Ladestation zur
40 Feststellung der vertikalen Plazierung eines identifizierten Testrohrs verwendet werden. Für den Fachmann wird es auch ein leichtes sein, andere Änderungen der allgemein beschriebenen prinzipiellen Einrichtung zu finden und zu verwenden.

Patentansprüche

- 45
1. Automatisches Analysegerät für Patientenproben mit einer Vielzahl von in einzelnen Probengefäßen enthaltenen Patientenproben und einem Gefäßhalter mit einer Vielzahl von Aufnahmeeinrichtungen zum lösbaren Einsetzen von Probengefäßen an getrennten Stellen, **dadurch gekennzeichnet**, daß zur eindeutigen Identifizierung und Identitätsbewahrung von Probengefäßen eine Identifizierungseinrichtung
50 vorgesehen ist, die ein mit einem Patienten identifiziertes Probengefäß einer ausgewählten Aufnahmeeinrichtung zuordnet und weiters eine Sensoreinrichtung zur Erfassung eines Probengefäßes in einer ausgewählten Aufnahmeeinrichtung und eine mit der Identifizierungseinrichtung und der Sensoreinrichtung in Verbindung stehende Verhinderungseinrichtung vorgesehen sind, welche letztere eine Identifizierung eines weiteren Probengefäßes sperrt, bis das letzte identifizierte Probengefäß in der vorgesehe-
55 nen Aufnahmeeinrichtung als dort vorhanden erfaßt ist.
 2. Gerät nach Anspruch 1, bei welchem der Gefäßhalter Einrichtungen, die eine relative vertikale Abwärtsbewegung der aufgenommenen Probengefäße erlauben, und eine Vielzahl druckempfindlicher

Schalter aufweist, von denen jeweils einer unterhalb jeder Aufnahmeeinrichtung in dem Gefäßhalter angeordnet ist, sodaß die vertikale Abwärtsbewegung eines identifizierten Probengefäßes den darunter liegenden Schalter betätigt.

- 5 **3.** Gerät nach Anspruch 2, bei welchem der Gefäßhalter Indexierungsteile aufweist und die Sensoreinrichtungen Anordnungen besitzen, um die Indexierungsteile des Gefäßhalters aufzunehmen, wodurch eine wiederholbare Orientierung des Gefäßhalters auf den Sensoreinrichtungen möglich wird.
- 10 **4.** Gerät nach Anspruch 1, welches zur automatischen Vorwahl der gewählten Aufnahmeeinrichtung Vorwahleinrichtungen aufweist, die mit den Identifizierungseinrichtungen zusammenarbeiten.
- 15 **5.** Gerät nach Anspruch 1 zum Einsatz mit Reaktionsplatten jener Art, die eine Vielzahl von oben offenen Reaktionsmulden in einer regelmäßigen Matrixanordnung von Reihen und Kolonnen aufweist, welches Übertragungseinrichtungen zur automatischen Übertragung eines Teils jeder Patientenprobe von jedem aufgenommenen Probengefäß in eine entsprechende Reaktionsmulde sowie Speichereinrichtungen aufweist, die mit den Übertragungseinrichtungen zusammenarbeiten, um die Matrixstellung jeder entsprechender Reaktionsmulde, die einen Teil der übertragenen Patientenprobe enthält, zu speichern.
- 20 **6.** Gerät nach Anspruch 5, bei welchem die Probenübertragungseinrichtungen umfassen:
 - eine Pipette mit einem offenen Spitzenende und einem Ende zur Aufnahme des Verdünnungsmittels;
 - Pipettenbeaufschlagungseinrichtungen, die mit dem das Verdünnungsmittel aufnehmenden Ende verbunden sind, die Pipette mit genauen Verdünnungsmittelmengen beaufschlagen, und einen Luftspalt zwischen dem Verdünnungsmittel in der Pipette und der Patientenprobe oder einer Verdünnung einer Patientenprobe, die durch das offene Spitzenende der Pipette aufgesaugt wurde, errichten und
 - 25 bewahren;
 - Pipettenregleinrichtungen, die mit den Speichereinrichtungen zusammenarbeiten, um die gesamte Patientenprobe mit einer ersten gemessenen Verdünnungsmittelmenge in eine Verdünnungsschale abzugeben und eine erste Verdünnung zu bilden, einen gemessenen Teil der ersten Verdünnung aufzuziehen und die gesamte erste aufgezogene Verdünnung mit einer zweiten gemessenen Verdünnungsmittelmenge in die entsprechende Reaktionsmulde abzugeben; und
 - 30 automatische Einrichtungen zur Waschung des offenen Spitzenendes, bevor die Pipette eine weitere Patientenprobe aufsaugt.
 - 35 **7.** Gerät nach Anspruch 6, welches weiters eine Verdünnungsschalenschablone aufweist, die an dem Gefäßhalter anbringbar ist und eine Vielzahl von Öffnungen aufweist, die mit den Gefäßaufnahmeeinrichtungen übereinstimmen und den Durchgang der Probengefäße erlauben, wobei die Schablone eine Vielzahl von Verdünnungsschalen, jeweils eine Verdünnungsschale für jede Gefäßaufnahmeeinrichtung, enthält und die Verdünnungsschalen oben offen und unten geschlossen und in den Zwischenräumen
 - 40 zwischen den Öffnungen angeordnet sind und die Probenübertragungseinrichtung so arbeitet, daß sie die aufgezogene Patientenprobe und die erste gemessene Verdünnungsmittelmenge in eine Verdünnungsschale abgibt, die an das Probengefäß angrenzt, aus welchem die Patientenprobe zur Herstellung der ersten Verdünnung aufgezogen wurde.
 - 45 **8.** Gerät nach Anspruch 6, bei welchem die Verdünnungsschale eine Ableitung hat.
 - 9.** Gerät nach Anspruch 5, welches Einrichtungen zur Bestimmung der Anordnung des Gefäßhalters in Bezug auf die Übertragungseinrichtungen aufweist.
 - 50 **10.** Gerät nach Anspruch 1, zum Einsatz mit Reaktionsplatten jener Art, die eine Vielzahl oben offener Reaktionsmulden in einer regelmäßigen Matrixanordnung von Reihen und Kolonnen aufweist wobei die Reaktionsmulden ein erstes Reagenz enthalten, das zur Bindung mit einem Analyten, von dem man annimmt, daß er in den Patientenproben vorliegt, befähigt ist, und wobei das Gerät weiters eine Behandlungsstraße zur aufeinanderfolgenden Behandlung der Reihen der Reaktionsplatten aufweist, um
 - 55 Druckänderungen zwischen den Reaktionsplattenreihen minimal zu halten, welches Gerät enthält:
 - Führungseinrichtungen zur Führung der Reaktionsplatte mit deren Fortschreiten entlang eines Wegs;
 - Antriebsmittel zur schrittweisen Fortbewegung der Reaktionsplatte entlang des Wegs in einer

Bearbeitungsrichtung, wobei die Reihen quer zum Weg liegen, in bestimmten Zeitintervallen, wobei jede schrittweise Vorwärtsbewegung einer Länge entspricht, die praktisch dem Abstand der nebeneinanderliegenden Reaktionsplattenreihen gleicht,

5 eine temperaturgeregelte Inkubationsfläche mit einem Eintritts- und einem Ausgangsende, die entlang des Wegs direkt unterhalb der Reaktionsplatte beim Fortschreiten derselben angeordnet ist und deren Breite etwa der Länge einer Reaktionsplattenreihe entspricht, worauf die Reaktionsplattenreihen beim schrittweisen Fortschreiten der Platte inkubiert werden;

10 Übertragungseinrichtungen zur automatischen Übertragung eines Teils einer Patientenprobe aus zumindest einem Teil der aufgenommenen Probengefäße in eine entsprechende Reaktionsmulde in einer an das Eintrittsende der Inkubationsfläche angrenzenden Reaktionsmuldenreihe mit Patientenproben oder Verdünnungen derselben innerhalb des zeitlichen Intervalls, wobei die Stellung der einen, an das Eintrittsende der Inkubationsfläche angrenzenden Reihe den Beginn des Behandlungsweges definiert;

15 Speichereinrichtungen, die mit den Übertragungseinrichtungen zusammenarbeiten und die Matrixstelle jeder entsprechenden Reaktionsmulde in der einen, einen übertragenen Teil der Patientenprobe enthaltenden Reihe speichern;

20 eine erste, entlang des Weges angeordnete Bearbeitungsstation mit ersten Entfernungseinrichtungen zur gleichzeitigen Entfernung von Patientenprobe und ungebundenem Analyten für jede Reaktionsmulde in der einen Reihe, ersten Wascheinrichtungen zur gleichzeitigen Waschung jeder Reaktionsmulde in der Reihe und ersten Zugabeeinrichtungen zur raschen Zugabe einer vorherbestimmten Menge eines Reporter-Konjugats (zweites Reagenz) in jede Reaktionsmulde in der einen Reihe;

25 eine zweite, entlang des Weges im Abstand von der ersten Bearbeitungsstation in Bearbeitungsrichtung angeordnete Bearbeitungsstation mit zweiten Entfernungseinrichtungen zur gleichzeitigen Entfernung von ungebundenem Reporter-Konjugat (zweites Reagenz) aus jeder Reaktionsmulde in der einen Reihe, zweiten Wascheinrichtungen zur gleichzeitigen Waschung jeder Reaktionsmulde in der einen Reihe und zweiten Zugabeeinrichtungen zur raschen Zugabe einer vorherbestimmten Menge eines chromogenen Substrats zu jeder Reaktionsmulde in der einen Reihe;

Zugabeeinrichtungen für die Unterbrecherlösung zur raschen Zugabe einer Unterbrecherlösung in jede Mulde in der einen Reihe;

30 Bestimmungseinrichtungen angrenzend an das Austrittsende der Inkubationsfläche zur Bestimmung eines Merkmals jeder bearbeiteten Reaktionsmulde in der einen Reihe, wobei die Stellung der Bestimmungseinrichtungen das Ende des Behandlungsweges definiert; und

35 Übermittlungseinrichtungen, die mit den Speichereinrichtungen zusammenarbeiten und an eine Anzeigevorrichtung ein Signal übermitteln, das für das bestimmte Merkmal jeder Reaktionsmulde in der einen Reihe und die Identität des entspre-Probengefäßes repräsentativ ist.

11. Gerät nach Anspruch 10, welches weiters Einrichtungen zur selektiven Anordnung der ersten und zweiten Bearbeitungsstation entlang des Wegs in Bezug auf die Eingangs- und Ausgangsenden der Inkubationsfläche aufweist, sodaß ein erster variabler Abstand zwischen dem Eingangsende der Inkubationsfläche und der ersten Bearbeitungsstation eine erste variable Inkubationsperiode und ein zweiter variabler Abstand zwischen der ersten Bearbeitungsstation und der zweiten Bearbeitungsstation eine zweite variable Inkubationsperiode definiert.

45 12. Gerät nach Anspruch 11, welches weiters Einrichtungen zur selektiven Anordnung der Unterbrecherlösungszugabeeinrichtungen entlang des Wegs in Bezug auf die zweite Behandlungsstation aufweist, sodaß ein dritter variabler Abstand zwischen diesen eine variable dritte Inkubationsperiode definiert.

50 13. Gerät nach Anspruch 10, bei welchem die ersten und zweiten Zugabeeinrichtungen jeweils Einrichtungen zur Lokalisierung der Stellung jeder Mulde in einer Reihe und Einrichtungen zur serienweisen Zugabe von Reporter-Konjugat (zweites Reagenz) bzw. chromogenem Substrat zu jeder der lokalisierten Reaktionsmulden in der einen Reihe aufweisen.

14. Gerät nach Anspruch 13, bei welchem die zweiten serienmäßig arbeitenden Zugabeeinrichtungen zur Anbringung der Zugabeeinrichtung für die Unterbrecherlösung dienen.

55 15. Gerät nach Anspruch 10, bei welchem die ersten und zweiten Entfernungseinrichtungen jeweils eine Vielzahl länglicher Absaugrohre enthalten, von denen jeweils ein Absaugrohr für jede Reaktionsmulde in einer Reihe dient und die zwischen einer angehobenen und abgesenkten Stellung bewegbar sind.

wobei jedes Absaugrohr einen Fluideinlaß hat, der oberhalb des offenen Endes der Reaktionsmulde angeordnet werden kann, wenn die Absaugrohre in angehobener Stellung vorliegen, und der im Bereich der Böden der Reaktionsmulden angeordnet ist, wenn sich die Absaugrohre in abgesenkter Stellung befinden, wobei die Entfernungseinrichtungen jeweils weite Vakuumeinrichtungen zur Erstellung eines regulierten Partialvakuums in den Absaugrohren und Einrichtungen zur geregelten Bewegung der Absaugrohre zwischen der angehobenen und der abgesenkten Stellung aufweisen, die mit den Vakuumeinrichtungen koordiniert sind, sodaß die Fluideinlässe in Kontakt mit der Fluidoberfläche in den Reaktionsmulden bei Entfernung des Fluids bleiben, wodurch ein Fluidmeniskus, der durch die Oberflächenspannung des Fluids gebildet wird, die Reaktionsmulden trocken scheuert.

16. Gerät nach Anspruch 15, bei welchem die Einrichtungen zur regelbaren Bewegung der Absaugrohre so arbeiten, daß die Geschwindigkeit, mit der sich der Fluidmeniskus in den Reaktionsmulden absenkt, gleich der Geschwindigkeit ist, mit welcher die Absaugrohre zu der abgesenkten Stellung bewegt werden.
17. Gerät nach Anspruch 15, bei welchem die ersten und zweiten Wascheinrichtungen jeweils eine Vielzahl von Waschröhren umfassen, von denen jeweils eines für jede Reaktionsmulde in der einen Reihe dient und jedes einen Fluidauslaß aufweist, der an das angrenzende Absaugrohr einen Hochdruckstrahl von Waschlösung richtet, der auf das angrenzende Absaugrohr auftrifft und die Waschlösung in eine darunter befindliche entsprechende Reaktionsmulde zerteilt, sowie weite Waschröhrbeaufschlagungseinrichtungen vorgesehen sind, die mit den ersten und zweiten Entfernungseinrichtungen zusammenarbeiten und die Waschröhre aufeinanderfolgend mit Hochdruckstrahlen von Waschlösung beaufschlagen, um die Reaktionsmulde und die Absaugrohre heftig zu waschen.
18. Gerät nach Anspruch 17, bei welchem die Absaugrohre im wesentlichen vertikal ausgerichtet und die Waschröhre so angeordnet sind, daß sie mit den Absaugrohren einen Winkel von etwa 15° einschließen.
19. Gerät nach Anspruch 17, bei welchem die Waschröhre einen inneren Durchmesser von etwa 0,069 cm haben und die Waschröhrbeaufschlagungseinrichtung eine solenoidbetriebene Flüssigkeitspumpe aufweisen, deren Verdrängung ausreichend zum Abgeben von etwa 0,125 ml Waschlösung an jedes Waschröhr ist und die eine Verdrängungshubperiode von etwa 100 - 200 Millisekunden zeigt, wenn das Solenoid zur Erzielung eines Hochdruckstromes der Waschlösung unter Spannung steht.
20. Gerät nach Anspruch 10, bei welchem die Bestimmungseinrichtungen ein optisches Photodensitometer umfassen, das eine Vielzahl optischer Filter mit verschiedenen Lichttransmissionseigenschaften aufweist.
21. Automatisches Analysengerät nach Anspruch 1, für Patientenproben zum Einsatz mit Reaktionsplatten jener Art, die eine Vielzahl oben offener Reaktionsmulden in einer regelmäßigen Matrixanordnung von Reihen und Kolonnen aufweisen, wobei die Reaktionsmulden ein erstes, zur Bindung mit einem Analyten, von dem angenommen wird, daß er sich in der Patientenprobe befindet, befähigtes Reagenz enthalten, welches Gerät umfaßt:
- Führungseinrichtungen zur Führung einer Reaktionsplatte beim Fortschreiten entlang eines Behandlungswegs;
- Antriebseinrichtungen zur schrittweisen Vorwärtsbewegung der Reaktionsplatte entlang des Weges in Bearbeitungsrichtung mit quer zum Weg liegenden Reaktionsplattenreihen in Zeitintervallen, wobei jede schrittweise Voranbewegung in einem Ausmaß geschieht, das dem Abstand zwischen den aneinandergrenzenden Reaktionsplattenreihen entspricht;
- eine temperaturgeregelte Inkubationsfläche mit einem Eintritts- und einem Ausgangsende, die so im Behandlungsweg angeordnet ist, daß sie sich unterhalb, der Reaktionsplatte befindet, wenn die Platte voranbewegt wird,
- und eine Breite hat, die in etwa der Länge der Reaktionsplattenreihe entspricht, um die Reaktionsplattenreihe bei ihrem schrittweisen Vorangehen zu inkubieren;
- eine Füllstation mit Einrichtungen zur Beladung einer Reihe von Reaktionsmulden, die an das Eintrittsende der Inkubationsfläche angrenzt, mit Patientenproben oder Verdünnungen derselben, innerhalb des Zeitintervalls, wobei die Position der einen Reihe, die an das Eintrittsende der Inkubationsfläche angrenzt, den Beginn des Behandlungswegs definiert;

- eine erste Bearbeitungsstation entlang des Behandlungswegs mit ersten Entfernungseinrichtungen zur gleichzeitigen Entfernung von Patientenprobe und ungebundenem Analyten aus jeder Reaktionsmulde in der einen Reihe, ersten Wascheinrichtungen zur gleichzeitigen Waschung jeder Reaktionsmulde in der einen Reihe und ersten Zugabeeinrichtungen zur raschen Zugabe einer vorherbestimmten Menge eines Reporter-Konjugats (zweites Reagenz) zu jeder Reaktionsmulde in der einen Reihe;
- eine zweite Behandlungsstation entlang des Behandlungswegs im Abstand von der ersten Behandlungsstation in Behandlungsrichtung mit zweiten Entfernungseinrichtungen zur gleichzeitigen Entfernung vom ungebundenem Reporterkonjugat (zweites Reagenz) aus jeder Reaktionsmulde in der einen Reihe, zweiten Wascheinrichtungen zur gleichzeitigen Waschung jeder Reaktionsmulde in der einen Reihe und zweiten Zugabeeinrichtungen zur raschen Zugabe einer vorherbestimmten Menge eines chromogenen Substrats zu jeder Reaktionsmulde in der einen Reihe;
- Zugabeeinrichtungen für die Unterbrecherlösung zur raschen Zugabe einer Unterbrecherlösung in jede Mulde in der einen Reihe und
- Bestimmungseinrichtungen, angrenzend an das Ausgangsende der Inkubationsfläche zur Bestimmung eines Merkmals jeder behandelten Reaktionsmulde in der einen Reihe, wobei die Stellung der Behandlungseinrichtungen das Ende des Behandlungswegs definiert.
22. Gerät nach Anspruch 21, welches weiters Einrichtungen zur selektiven Anordnung der ersten und zweiten Bearbeitungsstation entlang des Weges unter Bezugnahme auf Ein- und Austrittsende der Inkubationsfläche aufweist, sodaß ein erster variabler Abstand zwischen dem Eintrittsende der Inkubationsfläche und der ersten Bearbeitungsstation eine variable erste Inkubationsperiode definiert und ein zweiter variabler Abstand zwischen der ersten Behandlungsstation und der zweiten Behandlungsstation eine variable zweite Inkubationsperiode definiert.
23. Gerät nach Anspruch 22, welches weiters Einrichtungen zur selektiven Anordnung der Unterbrecherlösungszugabeeinrichtungen entlang des Behandlungsweges unter Bezugnahme auf die zweite Behandlungsstation aufweist, sodaß ein dritter variabler Abstand zwischen diesen eine dritte variable Inkubationsperiode definiert.
24. Gerät nach Anspruch 21, bei welchem die erste und zweite Zugabeeinrichtung jeweils Einrichtungen zum Lokalisieren der Position jeder Mulde in einer Reihe und Einrichtungen zur serienmäßigen Zugabe von Reporter-Konjugat (zweites Reagenz) bzw. chromogenem Substrat zu jeder der lokalisierten Reaktionsmulden in der einen Reihe aufweisen.
25. Gerät nach Anspruch 24, worin die zweiten serienmäßigen Zugabeeinrichtungen zur Befestigung der Unterbrecherlösungszugabeeinrichtungen dienen.
26. Gerät nach Anspruch 21, worin die ersten und zweiten Entfernungseinrichtungen jeweils eine Vielzahl länglicher Absaugrohre, ein Absaugrohr für jede Reaktionsmulde in einer Reihe, enthalten, die bewegbar zwischen einer zurückgezogenen und einer abgesenkten Position sind, wobei jedes Absaugrohr einen Fluideinlaß aufweist, der oberhalb des oben offenen Endes der Reaktionsmulde angeordnet werden kann, wenn die Absaugrohre in angehobener Position sind, und die angrenzend an den Boden der Reaktionsmulden anzuordnen sind, wenn die Absaugrohre in der abgesenkten Stellung sind, wobei die Entfernungseinrichtungen weiterhin Vakuumeinrichtungen zur Erstellung eines regulierten teilweisen Vakuums in den Absaugrohren enthalten sowie Einrichtungen zur regelbaren Bewegung der Absaugrohre zwischen der angehobenen und abgesenkten Stellung in Koordination mit den Vakuumeinrichtungen, sodaß die Fluideinlässe in Kontakt mit dem Fluid in den Reaktionsmulden bleiben, wenn das Fluid entfernt wird, wobei ein Fluidmeniskus, der sich durch die Oberflächenspannung des Fluids bildet, die Reaktionsmulden trocken scheuert.
27. Gerät nach Anspruch 26, bei welchem die Einrichtungen zur regelbaren Bewegung der Absaugrohre so arbeiten, daß die Geschwindigkeit, mit der sich der Fluidmeniskus in den Reaktionsmulden absenkt, gleich der Geschwindigkeit ist, mit welcher die Absaugrohre zu den abgesenkten Stellungen bewegt werden.
28. Gerät nach Anspruch 26, bei welchem die erste und zweite Wascheinrichtung jeweils eine Vielzahl von Waschrohren enthält, wobei für jede Reaktionsmulde in einer Reihe ein Waschrohr vorgesehen ist und jedes Waschrohr einen Fluidauslaß aufweist, der auf ein danebenliegendes Absaugrohr einen Hoch-

- druckstrahl von Waschlösung richtet, um das angrenzende Absaugrohr zu treffen und die Waschlösung in eine darunterliegende entsprechende Reaktionsmulde zu zerteilen, und wobei weiters Waschröhrbe-
ladungseinrichtungen vorgesehen sind, die mit den ersten und zweiten Entfernungseinrichtungen
zusammenarbeiten und die Waschröhre aufeinanderfolgend mit Hochdruckströmen von Waschlösung
beaufschlagen, um die Reaktionsmulden und die Absaugrohre heftig zu waschen.
- 5
29. Gerät nach Anspruch 28, bei welchem die Absaugrohre im wesentlichen vertikal angeordnet und die
Waschröhre in Bezug auf die Absaugrohre in einem Winkel von etwa 15° angeordnet sind.
- 10
30. Gerät nach Anspruch 28, bei welchem die Waschröhre einen inneren Durchmesser von etwa 0,069 cm
aufweisen und die Waschröhrbeaufschlagungseinrichtungen eine solenoidbetriebene Flüssigkeitspumpe
enthalten, deren Verdrängung ausreichend zur Lieferung von etwa 0,125 ml an jedes Waschröhr ist und
deren Verdrängungshubperiode etwa 100 bis 200 Millisekunden beträgt, wenn das Solenoid zur
Erzielung eines Hochdruckstroms der Waschlösung unter Spannung steht.
- 15
31. Gerät nach Anspruch 21, bei welchem die Bestimmungseinrichtungen ein optisches Photodensitometer
aufweisen, das eine Vielzahl optischer Filter mit verschiedenen Lichttransmissionseigenschaften enthält.
- 20
32. Automatisches Analysengerät nach Anspruch 1 zur eindeutigen Identifizierung von Patientenproben und
Bewahrung der Identität einer Vielzahl von in einzelnen Probengefäßen enthaltenen Patientenproben,
welches aufweist:
- einen Gefäßhalter mit Indexierungsteilen und einer Vielzahl von Aufnahmeeinrichtungen zum
lösbaaren Einsetzen von Probengefäßen an getrennten Stellen;
- eine Identifizierungsvorrichtung, die ein Signal abgibt, welches für das identifizierte Probengefäß
bezeichnend ist, wobei das identifizierte Probengefäß in einer gewählten Aufnahmeeinrichtung aufge-
nommen werden soll;
- eine Sensoranordnung mit Indexierungsteilen, die mit den Indexierungsteilen des Gefäßes zusam-
menwirken, um den Gefäßhalter auf der Sensoranordnung zu orientieren, mit einer Vielzahl von an
getrennten Stellen angeordneten Sensoren, um die Aufnahme des identifizierten Probengefäßes in der
ausgewählten Aufnahmeeinrichtung festzustellen; und
- ein Regelsystem, das mit den Identifizierungseinrichtungen und der Sensoranordnung zusamen-
arbeitet und einen Signalprozessor aufweist, der die Signale verarbeitet und die Identifikation einer
weiteren Probe verhindert, bis die identifizierte Probe als in der gewählten Aufnahmeeinrichtung
anwesend wahrgenommen wird, einen Speicher, der die jeweilige Stelle der aufgenommenen Probege-
fäße speichert, und einen Indikator, der dem Bedienungsmann anzeigt, daß das identifizierte Probege-
fäß in die gewählte Aufnahmeeinrichtung aufgenommen wurde.
- 25
- 30
- 35
33. Gerät nach Anspruch 32, zum Einsatz mit Reaktionsplatten jener Art, die eine Vielzahl von oben
offenen Reaktionsmulden an bekannten Stellen aufweisen, wobei das Gerät ein Übertragungssystem für
Patientenproben enthält, das mit dem Regelsystem zusammenarbeitet und einen Teil jeder Patienten-
probe in die entsprechende Reaktionsmulde überträgt, welches Gerät enthält:
- ein lineares Reaktionsplattenförderband mit Reaktionsplattenführungen, die die Reaktionsplatten in
Bearbeitungsrichtung führen, einen Reaktionsförderbandantrieb zur Vorwärtsbewegung der Reaktions-
platte in den Reaktionsplattenführungen und einen Reaktionsplattenpositionssensor, der das Reaktions-
plattenpositionssignal erzeugt;
- ein lineares Gefäßhalterförderband, das im wesentlichen parallel mit dem Reaktionsplattenförder-
band angeordnet ist und eine Gefäßhalterführung aufweist, die den Gefäßhalter führt, sowie ein
Gefäßhalterförderband, um den Gefäßhalter in den Gefäßhalterführungen voranzubewegen, sowie einen
Gefäßhalter-Positionssensor, der ein Gefäßhalter-Positionssignal erzeugt;
- ein horizontales Querglied, das im wesentlichen quer zu den Förderbändern und ausreichend
oberhalb derselben angeordnet ist, um der Reaktionsplatte und dem Gefäßhalter bei ihrer Vorwärtsbe-
wegung ein Passieren unterhalb zu erlauben;
- ein horizontal bewegbarer Pipettenwagen, der bewegbar an dem horizontalen Querglied angeordnet
ist und einen horizontalen Positionssensor aufweist, der ein Pipettenwagen-Positionssignal abgibt, sowie
einen Pipettenwagenantrieb;
- eine vertikal bewegbare automatische Pipette, die an dem horizontal bewegbaren Pipettenwagen
angeordnet ist und ein Ende zur Aufnahme von Verdünnungsmittel sowie ein offenes Spitzenende,
einen Fluidniveausensor im Bereich des offenen Spitzenendes, der ein Fluidniveausignal abgibt, sowie
- 50
- 55

einen automatischen Pipettenantrieb aufweist;

eine Verdünnungsmittelregeleinrichtung mit einer automatischen Präzisionspritze, die mit einem automatischen Zweistellungsventil flüssigkeitsverbunden ist, welches eine Zufuhröffnung in Verbindung mit einer Verdünnungsmittelzuführung und eine Pipettenöffnung in Flüssigkeitsverbindung mit dem das Verdünnungsmittel aufnehmenden Ende der Pipette hat, einen Ventilstellungssensor, der ein Ventilstellungssignal abgibt, und einen Spritzenpositionssensor, der ein Spritzenpositionssignal abgibt; und

einen Übermittler, der das Reaktionsplatten-positionssignal Gefäßhalterpositionssignal, Pipettenwagenpositionssignal und Flüssigkeitsniveausignal an den Signalprozessor sendet, wobei das Regelsystem mit dem Reaktionsplattenförderbandantrieb, dem Gefäßhalterförderbandantrieb, dem Pipettenwagenantrieb, dem automatischen Pipettenantrieb, dem automatischen Zweistellungsventil und der automatischen Präzisionspritze zusammenarbeitet, um einen Teil von zumindest einigen der Patientenproben aus den aufgenommenen Probengefäßen in die entsprechenden Reaktionsmulden an bekannten Stellen zu übertragen, wobei sich der Regelsystemspeicher an die Adresse jeder übertragenen Patientenprobenstelle erinnert.

34. Automatisches Analysegerät nach Anspruch 1, für Patientenproben zum Einsatz mit Reaktionsplatten der Art, die nach außen sich erstreckende Flansche und eine Vielzahl oben offener Reaktionsmulden haben, die in einer regelmäßigen Matrixanordnung von Reihen und Kolonnen angeordnet sind, wobei die Reaktionsmulden ein erstes Reaktionsmittel enthalten, das zu einer Bindung mit einem Analyten befähigt ist, von dem angenommen wird, daß er sich in der Patientenprobe befindet, welches Gerät umfaßt:

ein Reaktionsplattenförderband mit zwei länglichen, im wesentlichen parallelen Führungsschienen, die einen Weg definieren, wobei die Führungsschienen längliche Schlitzlöcher haben, die die Reaktionsplattenflansche gleitbar aufnehmen, sodaß die Reaktionsplattenreihen im wesentlichen rechtwinkelig zum Behandlungsweg liegen;

einen stufenweisen Förderbandantrieb für die Reaktionsplatten, der die Reaktionsplatten in den Schienen entlang des Weges in Bearbeitungsrichtung in Zeitintervallen schrittweise voranführt, wobei jede Fortbewegung ein Ausmaß hat, das in etwa dem Abstand zwischen aneinandergrenzenden Reaktionsplattenreihen entspricht;

eine temperaturgeregeltere Inkubationsplatte mit einem Eingangs- und einem Ausgangsende, welche Platte quer zum Bearbeitungsweg liegt, und eine entlang des Weges liegende Inkubationsfläche, die direkt unterhalb der Reaktionsplatte zu liegen kommt, wenn die Platte in den Schienen vorwärtsbewegt wird, und eine Breite hat, die in etwa der Länge der Reaktionsplattenreihe entspricht, um die Reaktionsplattenreihen zu inkubieren, wenn diese schrittweise voranbewegt werden; und

eine Füllstation mit einer bewegbaren automatischen Pipette, die eine Reihe von Reaktionsmulden angrenzend an das Eingangsende der Inkubationsfläche mit Patientenproben oder Verdünnungen derselben innerhalb des Zeitintervalls belädt, wobei die Position der einen Reihe angrenzend an das Eingangsende der Inkubationsfläche den Beginn des Weges definiert.

35. Gerät nach Anspruch 34, mit einer vertikal bewegbaren ersten Behandlungsstation entlang des Behandlungsweges, die in Abstand vom Eingangsende der Inkubationsfläche in Bearbeitungsrichtung liegt, sodaß der Abstand zwischen ihnen eine erste Inkubationsperiode definiert, wobei vorgesehen sind:

eine Vielzahl länglicher Absaugrohre, mit einem Absaugrohr für jede Reaktionsmulde in der einen Reihe, zum gleichzeitigen Entfernen von Patientenproben und ungebundenem Analyt aus jeder Reaktionsmulde in der einen Reihe, die mit der Bearbeitungsstation zwischen einer angehobenen Position und einer abgesenkten Position bewegbar sind, wobei jedes Absaugrohr einen Fluideinlaß hat, der oberhalb der offenen Enden der Reaktionsmulden angeordnet werden kann, wenn die Absaugrohre in angehobener Stellung sind, und der in den Bereich der Reaktionsmuldenböden anzuordnen ist, wenn die Absaugrohre in abgesenkter Stellung sind, sowie Vakuumeinrichtungen zur Errichtung eines regulierten teilweisen Vakuums in den Absaugrohren;

Eine Vielzahl von Waschröhen, wobei ein Waschröhr für jede Reaktionsmulde in einer Reihe vorgesehen ist, und jedes Waschröhr einen Fluidauslaß aufweist, der einen Hochdruckstrom von Waschlösung auf ein angrenzendes Absaugrohr richtet, um dieses zu treffen und die Waschlösung in einer entsprechenden darunterliegenden Reaktionsmulde zu verteilen, sowie Waschröhrbeaufschlagungseinrichtungen zur gleichzeitigen Beaufschlagung der Waschröhre mit aufeinanderfolgenden Hochdruckströmen von Waschlösung, um die Reaktionsmulden und die Absaugrohre heftig zu waschen;

eine Einrichtung, um die erste Bearbeitungsstation regelbar vertikal zu bewegen, sodaß die

Absaugrohre zwischen der angehobenen und der abgesenkten Stellung bewegt werden, in Koordination mit Vakuumeinrichtungen, sodaß die Fluideinlässe in Kontakt mit dem in den Reaktionsmulden befindlichen Fluid bleiben, wenn das Fluid entfernt wird, wobei ein durch die Fluidoberflächenspannung gebildeter Fluidmeniskus die Reaktionsmulden trockenscheuert; und

5 erste Zugabeeinrichtungen für eine rasche Zugabe einer vorherbestimmten Menge eines Reporter-Konjugats (zweites Reagenz) zu jeder Reaktionsmulde in einer Reihe.

36. Gerät nach Anspruch 35, welches eine zweite Bearbeitungsstation entlang des Wegs enthält, die im Abstand von der ersten Behandlungsstation in Bearbeitungsrichtung vorliegt, sodaß der Abstand dazwischen eine zweite Inkubationsperiode definiert, welches Gerät aufweist:

10 eine Vielzahl länglicher Absaugrohre mit einem Absaugrohr für jede Reaktionsmulde in einer Reihe zur gleichzeitigen Entfernung von ungebundenem Reporterkonjugat (zweites Reagenz) aus jeder Reaktionsmulde in einer Reihe, die mit der Bearbeitungsstation zwischen einer angehobenen Position und einer abgesenkten Position bewegbar sind und jedes einen Fluideinlaß aufweisen, der oberhalb der offenen Reaktionsmulden angeordnet werden kann, wenn die Absaugrohre in angehobener Position vorliegen, und der im Bereich der Reaktionsmuldenböden angeordnet wird, wenn die Absaugrohre in abgesenkter Stellung sind, sowie Vakuumeinrichtungen zur Errichtung eines geregelten Teilvakuums in den Absaugrohren;

20 Eine Vielzahl von Waschröhren, jeweils ein Waschröhr für jede Reaktionsmulde in einer Reihe, von denen jedes einen Fluidauslaß aufweist, der einen Hochdruckstrom von Waschlösung gegen ein benachbartes Absaugrohr richtet, um dieses zu treffen und Waschlösung in eine entsprechende darunterliegende Reaktionsmulde zu verteilen, sowie Waschröhrbeaufschlagungseinrichtungen zur gleichzeitigen Beaufschlagung der Waschröhre mit aufeinanderfolgenden Hochdruckströmen von Waschlösung, um die Reaktionsmulden und die Absaugrohre heftig zu waschen;

25 Einrichtungen, um die zweite Behandlungsstation vertikal kontrollierbar zu bewegen, so daß die Absaugrohre zwischen der angehobenen und der abgesenkten Stellung bewegbar sind in Koordination mit Vakuumeinrichtungen und die Fluideinlässe in Kontakt mit dem in den Reaktionsmulden befindlichen Fluid bleiben, wenn das Fluid entfernt wird, wobei ein durch die Fluidoberflächenspannung gebildeter Fluidmeniskus die Reaktionsmulden trocken wischt; und

30 zweite Zugabeeinrichtungen zur raschen Zugabe einer vorbestimmten Menge eines chromogenen Substrats zu jeder Reaktionsmulde in einer Reihe.

37. Gerät nach Anspruch 35, bei welchem die Absaugrohre im wesentlichen vertikal angeordnet sind und die Waschröhre mit den Absaugrohren einen Winkel von etwa 15° einschließen.

35

38. Gerät nach Anspruch 35, bei welchem die Waschröhre einen inneren Durchmesser von etwa 0,069 cm aufweisen und die Waschröhrbeaufschlagungseinrichtungen eine solenoidbetriebene Flüssigkeitspumpe enthalten, deren Verdrängung ausreichend zur Abgabe von etwa 0,125 ml Waschlösung in jedes Waschröhr ist und die eine Verdrängungshubperiode von 100 bis 200 Millisekunden hat, wenn das Solenoid zur Erzielung der Hochdruckströme von Waschlösung unter Spannung steht.

40

39. Automatisches Analysegerät nach Anspruch 1 zur eindeutigen Identifizierung von Patientenproben und Bewahrung der Identität einer Vielzahl von in einzelnen Probengefäßen enthaltenen Patientenproben zum Einsatz mit Reaktionsplatten jener Art, die eine Vielzahl von oben offenen Reaktionsmulden in einer regelmäßigen Matrixanordnung von Reihen und Kolonnen enthält, welches aufweist:

45

einen Gefäßhalter mit einer Vielzahl von Aufnahmeeinrichtungen zum lösbaren Einsetzen von Probengefäßen an getrennten Stellen;

Identifizierungseinrichtungen zur Identifizierung eines Probengefäßes mit einem Patienten, wobei das identifizierte Probengefäß in einer ausgewählten Aufnahmeeinrichtung einsetzbar ist;

50

Sensoreinrichtungen zur Feststellung der Anwesenheit des identifizierten Probengefäßes in der ausgewählten Aufnahmeeinrichtung;

Verhinderungseinrichtungen, die mit den Identifikationseinrichtungen und Sensoreinrichtungen zusammenarbeiten und die Identifizierung eines weiteren Probengefäßes verhindern, bis das identifizierte Probengefäß als in der gewählten Aufnahmeeinrichtung anwesend registriert wurde;

55

Zwei unabhängige Behandlungsstraßen mit Einrichtungen zur unabhängigen Aufnahme und unabhängigen Behandlung von zwei Reaktionsplatten;

Übertragungseinrichtungen zur automatischen Übertragung eines Teils jeder Patientenprobe von jedem aufgenommenen Probengefäß in eine entsprechende Reaktionsmulde in jeder der beiden Reak-

AT 401 581 B

tionsplatten; und

Speichereinrichtungen, die mit den Übertragungseinrichtungen zusammenarbeiten und die Matrixstellung jeder entsprechenden Reaktionsmulde jeder der beiden Platten, die einen Teil einer übertragenen Patientenprobe enthalten, speichern.

5

40. Automatisches Analysengerät nach Anspruch 1 mit einer Vorrichtung zur Entnahme von Probenflüssigkeit aus einer oben offenen Reaktionsmulde, enthaltend:

ein längliches Absaugrohr, das zwischen einer zurückgezogenen Stellung und einer ausgestreckten Stellung bewegbar ist und einen Flüssigkeitseinlaß aufweist, welches Absaugrohr oberhalb der Reaktionsmulde angeordnet werden kann, wenn es in einer zurückgezogenen Stellung ist, und im Bereich des Bodens der Reaktionsmulde angeordnet werden kann, wenn es in ausgestreckter Stellung ist, wobei Vakuumeinrichtungen zur Errichtung eines regulierten Teilvakuums in dem Absaugrohr vorgesehen sind;

Einrichtungen zur kontrollierten Bewegung des Absaugrohres in vertikaler Richtung, sodaß dieses zwischen zurückgezogener und ausgestreckter Stellung bewegbar ist, welche Einrichtungen mit Vakuumeinrichtungen koordiniert sind, sodaß die Geschwindigkeit der Absenkung des Absaugrohres der Geschwindigkeit entspricht, mit der der Flüssigkeitsspiegel in der Mulde absinkt, wodurch der Flüssigkeitseinlaß des Absaugrohres mit der Flüssigkeit in der Reaktionsmulde während der Flüssigkeitsentnahme in Kontakt bleibt, wobei ein durch die Oberflächenspannung der Flüssigkeit gebildeter Flüssigkeitsmeniskus die Reaktionsmulde im wesentlichen trocken zurückläßt; und

ein Waschrohr mit einem Flüssigkeitsauslaß, welches Waschrohr so angeordnet ist, daß ein Hochdruckstrom von Waschflüssigkeit auf das Absaugrohr gerichtet wird und auf dieses auftrifft und die Waschflüssigkeit in die darunter befindliche Reaktionsmulde abgegeben wird, sowie Einrichtungen zur Beladung des Waschrohrs mit dem genannten Waschlösungshochdruckstrom, um Reaktionsmulde und Absaugrohr zu waschen.

41. Vorrichtung nach Anspruch 40, bei welcher der Innendurchmesser des Absaugrohres etwa 0,7872 mm (0,033 inch) beträgt.
42. Vorrichtung nach Anspruch 40, bei welcher die Reaktionsmulde eine Mikromulde ist.
43. Vorrichtung nach Anspruch 40, bei welcher die Vakuumeinrichtungen eine Vakuumpumpe enthalten.
44. Vorrichtung nach Anspruch 40, bei welcher das Absaugrohr mit einer Absaugleitung verbunden ist, die weiters mit den genannten Vakuumeinrichtungen verbunden und durch eine solenoidbetriebene Flüssigkeitspumpe gesteuert ist.
45. Vorrichtung nach Anspruch 40, bei welcher das Absaugrohr im wesentlichen vertikal angeordnet und das Waschrohr in bezug auf das Absaugrohr in einem Winkel von etwa 15° angeordnet ist.
46. Vorrichtung nach Anspruch 40, bei welcher das Waschrohr einen Innendurchmesser von etwa 0,6858 mm (0,027 inch) hat.
47. Vorrichtung nach Anspruch 40, bei welcher die Beladungseinrichtungen für das Waschrohr eine solenoidbetriebene Flüssigkeitspumpe enthalten.

Hiezu 7 Blatt Zeichnungen

50

55

FIG. 1

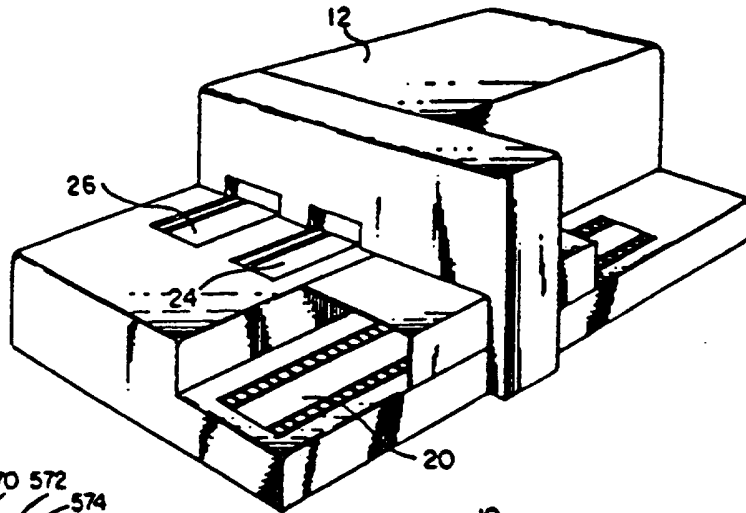
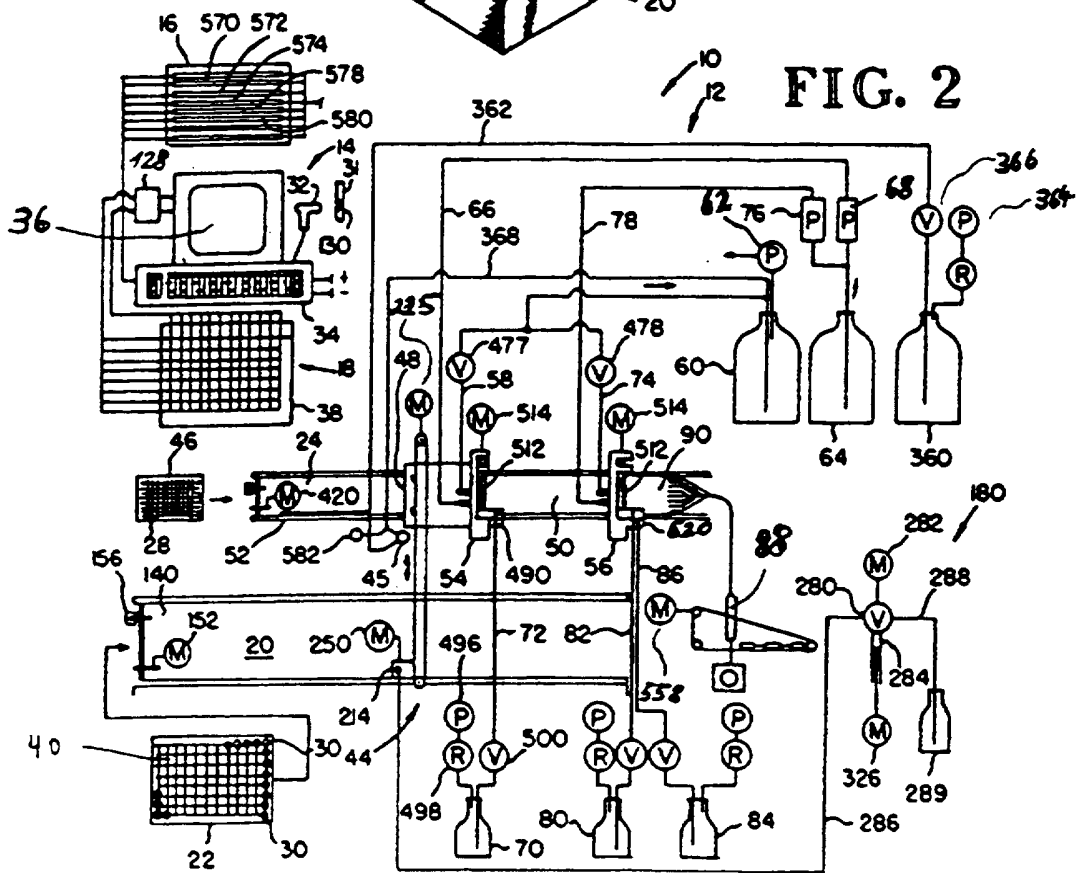


FIG. 2



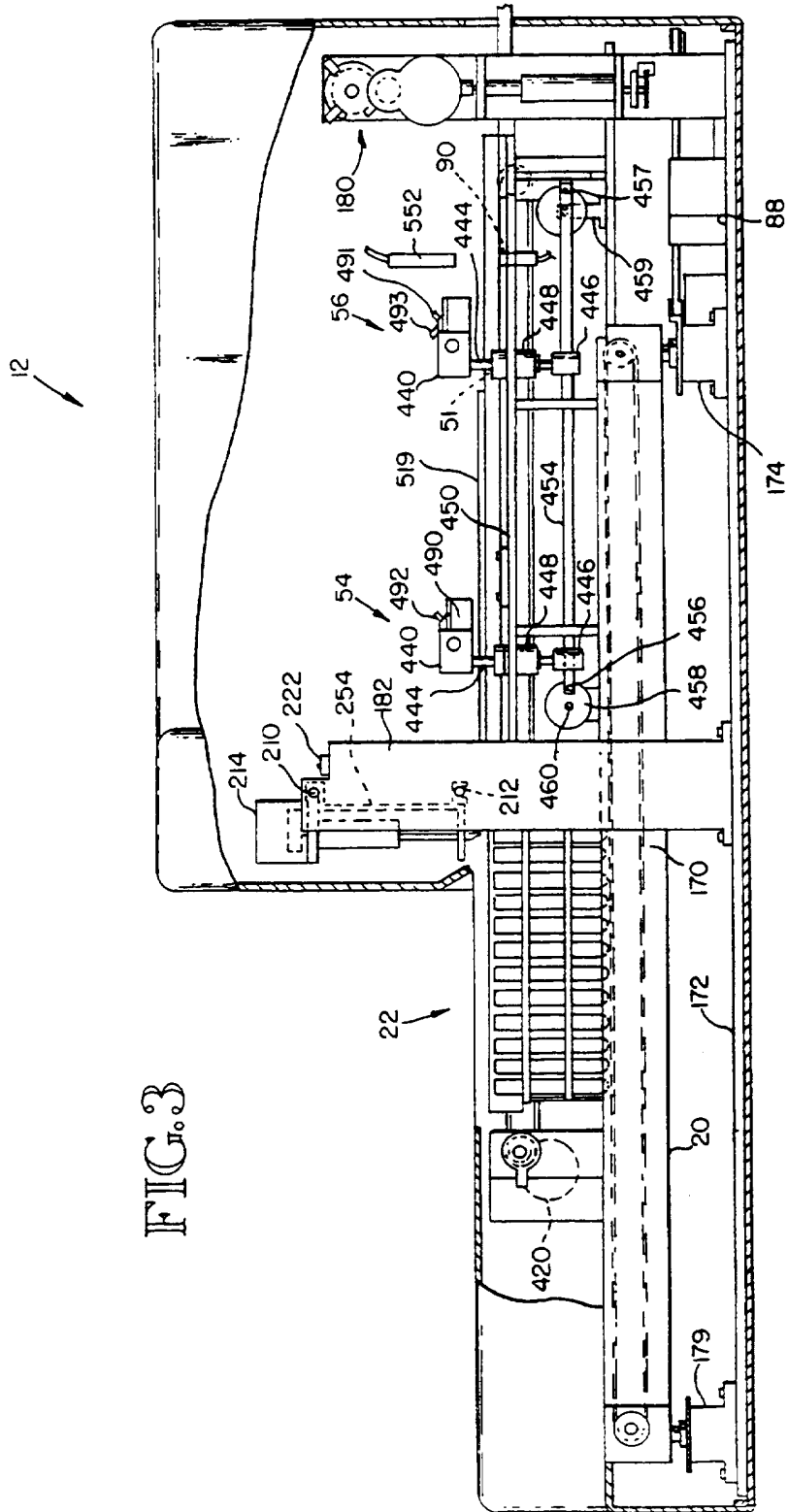


FIG. 5

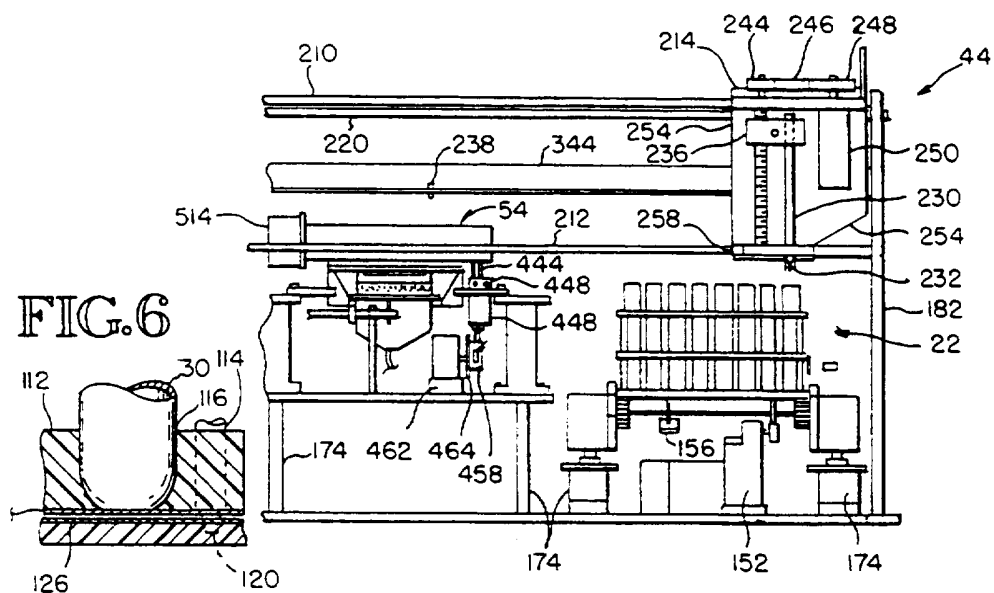


FIG. 6

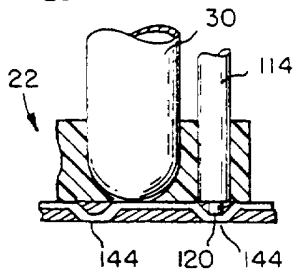
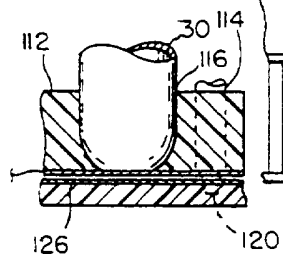


FIG. 7

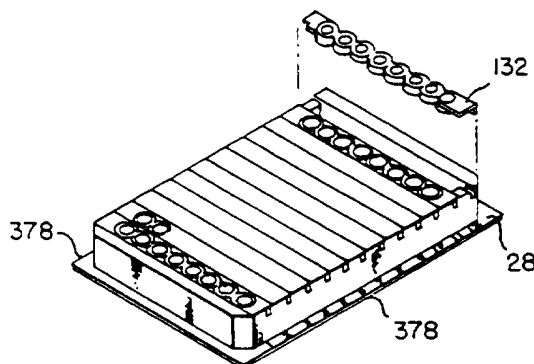


FIG. 8

FIG. 9

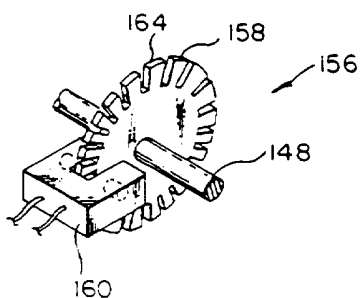
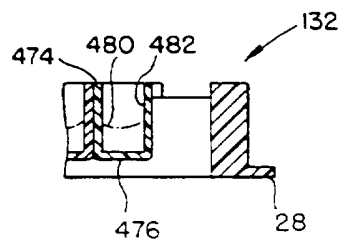


FIG. 10



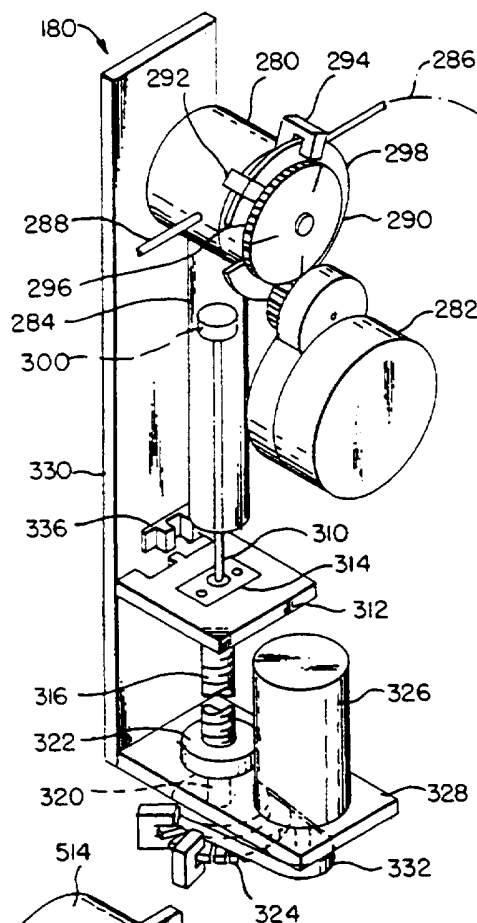


FIG. 11

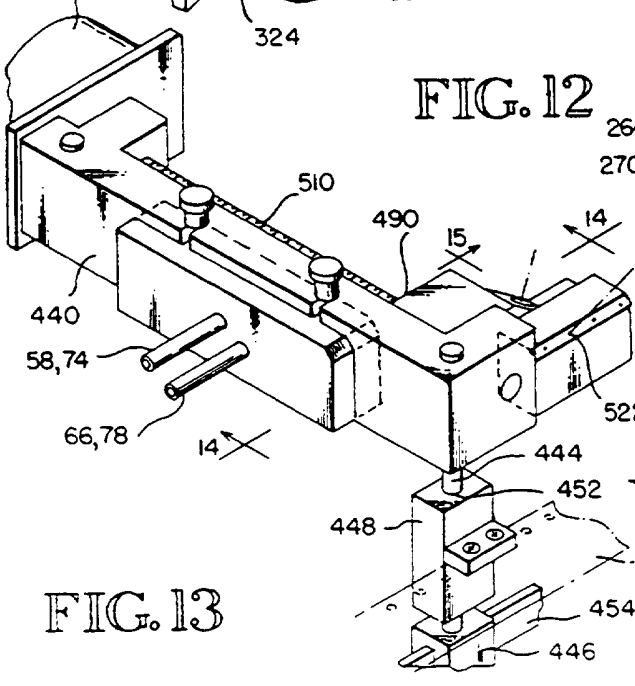
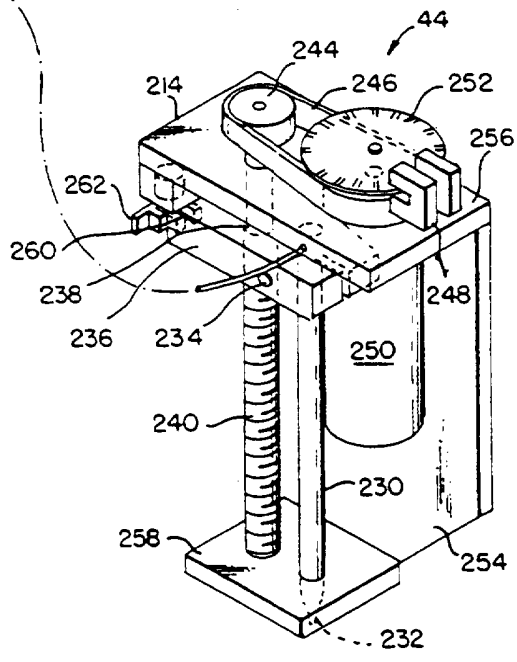
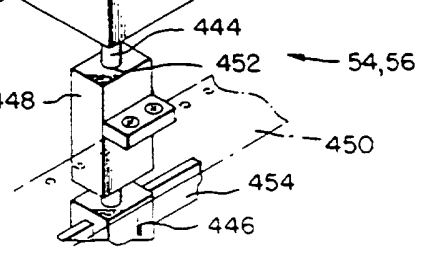


FIG. 12

FIG. 13



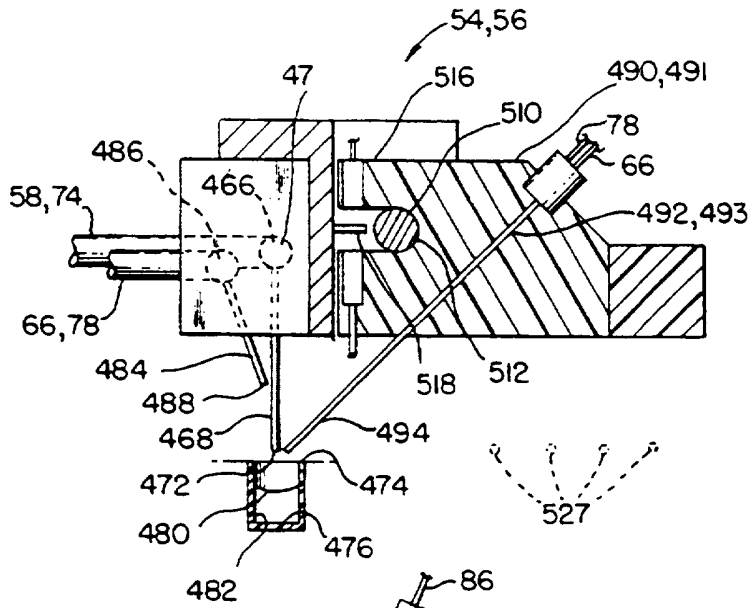


FIG. 14

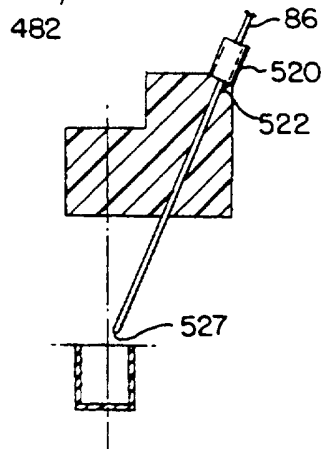


FIG. 15

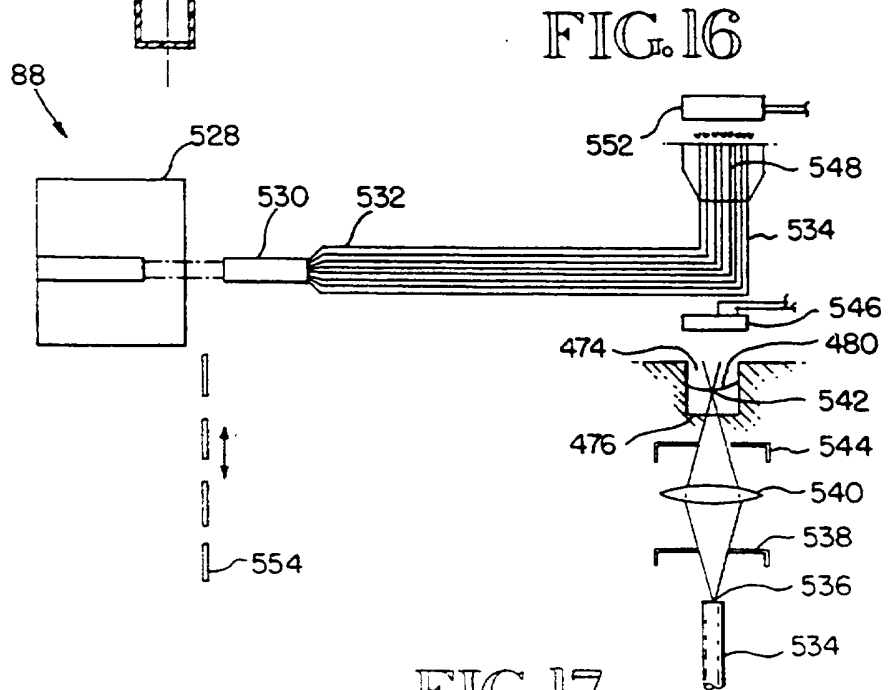


FIG. 16

FIG. 17

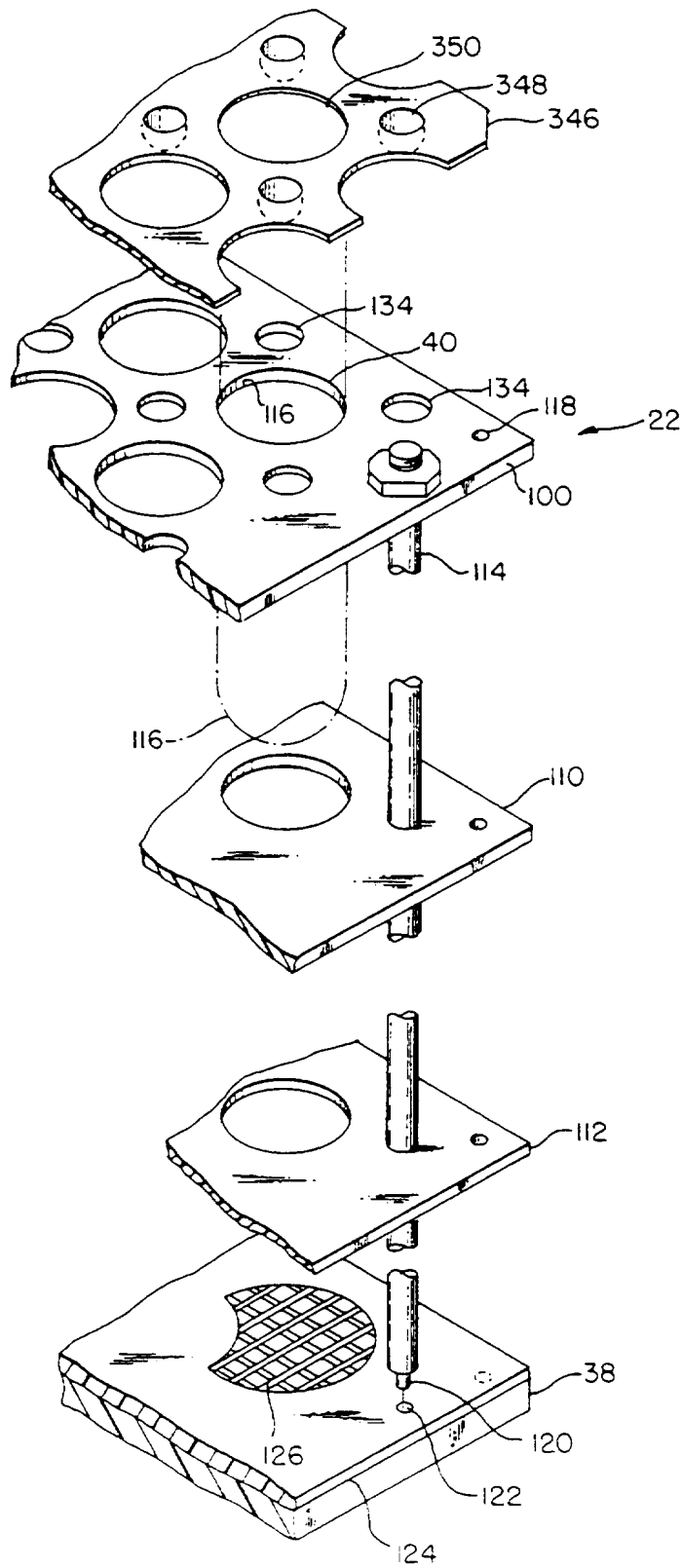


FIG. 18