



(19)
 Bundesrepublik Deutschland
 Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 048 807 B3** 2006.11.16

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 048 807.2**
 (22) Anmeldetag: **10.10.2005**
 (43) Offenlegungstag: –
 (45) Veröffentlichungstag
 der Patenterteilung: **16.11.2006**

(51) Int Cl.⁸: **G01N 21/35** (2006.01)
G01N 21/00 (2006.01)
G01J 3/42 (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 2 Patentkostengesetz).

(73) Patentinhaber:
**Johann Wolfgang Goethe-Universität, 60325
 Frankfurt, DE**

(74) Vertreter:
BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

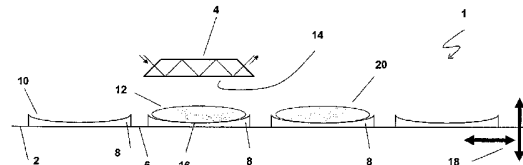
(72) Erfinder:
**Mäntele, Werner, Prof. Dr., 63825 Blankenbach,
 DE; Klein, Oliver, Dipl.-Phys., 65933 Frankfurt, DE;
 Hosafci, Gamze, 63073 Offenbach, DE; Oremek,
 Gerhard, Prof. Dr., 63486 Bruchköbel, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
 gezogene Druckschriften:
DE 199 49 953 C2
DE 103 28 998 A1
DE 44 25 445 A1
US 68 08 934 B2
US2003/01 57 725 A1
US 55 09 025 A
US 51 70 056 A
US 64 69 311 B1
US 61 87 267 B1
EP 06 76 839 A1
WO 96/04 544 A1
WO 00/66 269 A1
Patent Abstracts of Japan:
JP 2005-091 306 A (PAJ-Abstr.);

(54) Bezeichnung: **Vorrichtung für die qualitative und/oder quantitative Bestimmung von IR-aktiven Inhaltsstoffen in Flüssigkeiten sowie ein Verfahren zur qualitativen und/oder quantitativen Bestimmung von IR-aktiven Inhaltsstoffen in Flüssigkeiten**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung für die quantitative und qualitative Bestimmung von IR-aktiven Inhaltsstoffen in wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeiten, umfassend a) mindestens einen ersten ATR-Körper in Form eines Lichtleiters, der eine mit der zu vermessenden Flüssigkeit in Kontakt tretende Meßfläche umfaßt, der für die Meßstrahlung transparent oder teilweise transparent ist und der eine Brechzahl aufweist, die größer ist als die der bei der Messung an die Meßfläche angrenzende Flüssigkeit, mindestens einen zweiten ATR-Körper mit mindestens einer ebenen Begrenzungsfläche, die eine mit der zu vermessenden Flüssigkeit in Kontakt tretende Meßfläche umfaßt, der für die Meßstrahlung transparent oder teilweise transparent ist und der eine Brechzahl aufweist, die größer ist als die der bei der Messung an die Meßfläche angrenzende Flüssigkeit, b) mindestens einen Probenhalter, enthaltend mindestens eine Aufnahmevorrichtung für die zu vermessende Flüssigkeit mit einer Auflagefläche für diese Flüssigkeit und einem Rand, die dimensioniert ist, um einen Kontakt der Meßfläche des ersten oder zweiten ATR-Körpers mit der Oberfläche der in der Aufnahmevorrichtung vorliegenden, zu vermessenden Flüssigkeit zu gewährleisten, und c) mindestens eine Positioniervorrichtung, um die Oberfläche der

Flüssigkeit und die Meßfläche des ersten oder zweiten ATR-Körpers reversibel in Kontakt zu bringen. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur quantitativen und/oder ...



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung für die qualitative und/oder quantitative Bestimmung von IR-aktiven Inhaltsstoffen in Flüssigkeiten sowie ein Verfahren zur qualitativen und/oder quantitativen Bestimmung von IR-aktiven Inhaltsstoffen in Flüssigkeiten.

Stand der Technik

[0002] Insbesondere in der medizinischen Analytik wird stetig versucht, die Probenmenge, die für eine Analyse erforderlich ist, zu verringern. Gleichzeitig sollen aus einer solchen Probe möglichst viele Meßparameter in möglichst kurzer Zeit bestimmbar sein. Aus der DE 103 28 998 A1 ist eine IR-ATR basierte Vorrichtung zur Analyse geringster Probemengen zu entnehmen, bei der eine Dosiereinrichtung für Mengen im nL-Bereich und eine ATR-Vorrichtung in einem einzigen Instrument kombiniert werden. Bestandteile des Blutes wie Glukose, Cholesterin, Triglyceride, Albumin, Gesamtprotein und Harnstoff lassen sich jedoch mit dieser Vorrichtung nur dann bestimmen, wenn vor dem Messen des ATR-IR-Spektrums die Probe auf der Meßfläche getrocknet wird. Mit dem Trocknen der zu vermessenden Probe geht regelmäßig eine erhebliche Nichtlinearität bei der Konzentrationsbestimmung einher.

[0003] ATR-Tauchsonden zur Vermessung von Vollblut werden in der US 5,170,056 beschrieben. Über einen Lichtleiter werden Meßlösungen entfernt vom eigentlichen Spektrometer vermeßbar.

[0004] Eine auf optischen Messungen basierende Analysevorrichtung für den Massendurchsatz ist in der US 6,469,311 offenbart. Eine Vielzahl von flüssigen Proben wird beispielsweise in einer Mikrotiterplatte vorliegend berührungslos mittels optischer Analysemethoden, umfassend die Messung der Absorption, der Photolumineszenz und der Chemielumineszenz bestimmt.

[0005] Auch die WO 96/04544 A1 geht ein auf ein automatisiertes Verfahren zur Bestimmung von Blutinhaltsstoffen. Die flüssige Probe wird in eine Aufnahmeeinrichtung eingetragen, um winkelabhängig gestreutes Licht sowie Fluoreszenzsignale zu detektieren. Auf diese Weise sind Informationen über die roten und weißen Blutkörperchen im Blut erhältlich. Die in der WO 98/04544 A1 vorgestellte Vorrichtung umfaßt im wesentlichen eine Kombination aus einer konventionellen Hematologie-Analysevorrichtung und einer Fluoreszenzcyometrie-Analysevorrichtung.

[0006] Die WO 00/66269 A1 hat ein integriertes Probenverarbeitungssystem zum Gegenstand, um Proben aufzubereiten und für die Analyse verfügbar zu machen. Die in der WO 00/66269 A1 vorgeschlagene

Vorrichtung hat eine Flüssigkeitsquelle, eine damit verbundene Pumpe, eine Ausgabereinheit sowie eine Leitung von der Pumpe zu der Ausgabereinheit zu umfassen, wobei die Leitung geöffnet bleibt zwischen aufeinander folgenden, kontaktlosen Flüssigkeitsgaben mit einem Volumen von weniger als 5 µl. Hierzu wird bevorzugt auf eine Ausgabespitze aus einem hydrophoben Material zurückgegriffen. Weitergehende Angaben, beispielsweise in Richtung auf spezifische Analyseverfahren, sind der WO 00/66269 A1 nicht entnehmbar.

[0007] Die US 6,187,267 beschreibt eine Vorrichtung, mit der die Chemielumineszenz von flüssigen Proben vermessen wird. Diese Analysevorrichtung ist derart konzipiert, daß ein hoher Probendurchsatz gewährleistet wird.

[0008] Die US 6,808,934 stellt ab auf eine Vorrichtung und ein Verfahren, mit dem Reservoir mit Flüssigkeitsmengen kleiner 100 µl befüllt werden können, um sodann Schallwellen ausgesetzt zu werden, die das Ausfällen von gelösten Inhaltsstoffen forcieren sollen.

[0009] Die verwendeten Vorrichtungen zur Vermessung einer Vielzahl an Proben bei einem hohen Durchsatz sind noch stets apparativ sehr aufwendig und in ihren Ergebnissen mit relativ großen Fehlertoleranzen verbunden, insbesondere wenn nur sehr kleine Probenmengen zur Verfügung stehen.

Aufgabenstellung

[0010] Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zur Verfügung zu stellen, die nicht mehr mit den Nachteilen des Standes der Technik behaftet ist und insbesondere, auch bei hohem Probendurchsatz, aus sehr kleinen Flüssigkeitsprobenvolumina die simultane Bestimmung einer Vielzahl an Parametern bzw. Inhaltsstoffen gestattet sowie zudem einfach zu bedienen und zu beladen und ohne weiteres, und ohne daß es besonderer Methoden oder Materialien bedürfte, zu reinigen ist.

[0011] Demgemäß wurde eine Vorrichtung für die quantitative und/oder qualitative Bestimmung von IR-aktiven Inhaltsstoffen von wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeiten gefunden, umfassend mindestens einen ersten ATR-Körper in Form eines Lichtleiters, der eine mit der zu vermessenden Flüssigkeit in Kontakt tretende Meßfläche umfaßt, der für die Meßstrahlung transparent oder teilweise transparent ist und der eine Brechzahl aufweist, die größer ist als die der bei der Messung an die Meßfläche angrenzende Flüssigkeit, mindestens einen zweiten ATR-Körper, der mindestens eine ebene Begrenzungsfläche, insbesondere mindestens zwei ebene, im wesentlichen parallele Begrenzungsflächen

chen umfaßt, von denen eine die mit der zu vermessenden Flüssigkeit in Kontakt tretende Meßfläche darstellt, und der für die Meßstrahlung transparent oder teilweise transparent ist und der eine Brechzahl aufweist, die größer ist als die der bei der Messung an die Meßfläche angrenzende Flüssigkeit, mindestens einen Probenhalter, enthaltend mindestens eine Aufnahmevorrichtung für die zu vermessende Flüssigkeit mit einer Auflagefläche für diese Flüssigkeit und einem Rand, die dimensioniert ist, um einen Kontakt der Meßfläche des ersten oder zweiten ATR-Körpers mit der Oberfläche der in der Aufnahmevorrichtung vorliegenden, zu vermessenden Flüssigkeit zu gewährleisten, und mindestens eine Positionier Vorrichtung, um die Oberfläche der Flüssigkeit und die Meßfläche des ersten oder zweiten ATR-Körpers reversibel in Kontakt zu bringen.

[0012] Die Meßfläche des Lichtleiters und die vorzugsweise ebene Meßfläche des zweiten ATR-Körpers verfügen über eine durchgehende, einheitliche Meßstrecke, innerhalb der ein Meßstrahl vorzugsweise mindestens zweimal, vorzugsweise mindestens viermal, abgeschwächt totalreflektierbar ist, d.h. mit einem angrenzenden, insbesondere die Meßfläche nur durchgehend benetzten, flüssigen Medium wechselwirken kann. Im allgemeinen sind 2 bis 20 Totalreflexionen entlang einer Meßstrecke ausreichend, um genügend Daten für die Auswertung zu sammeln. Vorzugsweise ist die Brechzahl des ersten und zweiten ATR-Körpers größer oder gleich 1,5. Die in der erfindungsgemäßen Analysevorrichtung zum Einsatz kommenden ATR-Körper werden im Stand der Technik auch als ATR-Kristalle bezeichnet, wenngleich diese Systeme nicht notwendigerweise in Kristallform vorliegen. Demgemäß stellt z.B. auch gesintertes Silberchlorid einen funktionstüchtigen ATR-Körper dar. Als Material für den verwendeten ATR-Körper kommt jedes beliebige Material in Frage, das für die verwendete Strahlung, insbesondere für elektromagnetische Strahlung im Mittel-Infrarotbereich, transparent ist und das darüber hinaus stark lichtbrechend bzw. hochbrechend ist und über eine Brechzahl verfügt, die größer ist als die von Luft und/oder als die eines mit der erfindungsgemäßen Infrarotmeßvorrichtung zu analysierenden bzw. analysierbaren Mediums. Geeignete Materialien für den ATR-Körper umfassen Diamant, Saphir, Cadmiumtellurid, Thalliumbromid-Jodid, Silizium, Germanium, Zinkselenid, Zink-sulphid, Magnesiumdifluorid, Cäsiumjodid, Silberchlorid, Kalziumdifluorid, Kaliumbromid oder Natriumchlorid. Für den Fachmann ist ersichtlich, daß bestimmte der vorgehend genannten Materialien, solange nicht mit einer geeigneten Beschichtung versehen, aufgrund ihrer Wasserlöslichkeit für die Vermessung wässriger Systeme nicht in Betracht kommen, z.B. ein ATR-Körper aus Natriumchlorid. In einer weiteren Ausführungsform wird auf ATR-Körper aus einem für Infrarotstrahlung transparenten Werkstoff, insbesondere einem Polymerwerkstoff, mit einer

Brechzahl vorzugsweise ≥ 1.5 , insbesondere aus Polyethylen, zurückgegriffen.

[0013] Unter der Maßgabe, daß der zweite ATR-Körper über mindestens eine, insbesondere mindestens zwei ebene, im wesentlichen parallele Begrenzungsflächen verfügt, kann dieser ATR-Körper ansonsten in beliebiger Geometrie vorliegen, solange diese zuläßt, daß ein einfallender Strahl derart justiert werden kann, daß dieser vor seinem Austritt aus dem ATR-Körper insgesamt mindestens zweimal abgeschwächt totalreflektiert worden ist. Das gleiche trifft auf den ersten ATR-Körper zu. In einer Ausführungsform der Erfindung werden mit sechs oder sieben solcher Totalreflexionen bereits optimale Analyseergebnisse hinsichtlich Empfindlichkeit, Genauigkeit und Schnelligkeit auch für wäßrige Mehrkomponentensysteme erzielt. Unter Meßstrecke wird vorliegend derjenige Abschnitt des ATR-Körpers verstanden, der in Kontakt mit dem zu analysierenden Medium tritt und der insgesamt für abgeschwächte Totalreflexionen zur Verfügung steht.

[0014] Mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung wird bevorzugt ein Probenhalter mit einer Aufnahmevorrichtung eingesetzt, die ausgelegt ist, um mindestens einen, insbesondere genau einen, Flüssigkeitstropfen aufzunehmen. Insbesondere ist diese Aufnahmevorrichtung ausgelegt, um eine Flüssigkeitsmenge mit einem Volumen im Bereich von 0,1 bis 400 μl , insbesondere von 1 bis 50 μl , aufzunehmen.

[0015] Flüssigkeitsmengen im nl- und sowie μl -Bereich sind über geeignete Pipettier Vorrichtungen ohne weiteres in die Aufnahmevorrichtungen applizierbar. Hierzu sei beispielsweise auf die in der WO 00/66269 A1 beschriebene Ausgabeeinheit verwiesen. Dem Fachmann stehen zudem automatische Pipettierroboter zur Verfügung, mit denen ein hoher Massendurchsatz ohne weiteres erreichbar ist. Ebensovienig ist es von besonderer Schwierigkeit, eine exakt definierte Menge bzw. eine vorgegebene Tropfenzahl, beispielsweise 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 Tropfen, in die Aufnahmevorrichtung zu applizieren.

[0016] In dem Probenhalter ist vorzugsweise eine Aufnahmevorrichtung vorgesehen, bei der die der Auflagefläche gegenüberliegende Seite der zu vermessenden Flüssigkeit bei im wesentlichen vertikaler Ausrichtung des Probenhalters zumindest bereichsweise oberhalb des Randes der Aufnahmevorrichtung liegt. Diese Konstellation läßt sich für den Fachmann ohne weiteres in Abhängigkeit von z.B. dem Fassungsvermögen und dem Durchmesser der Aufnahmevorrichtung sowie der Polarität von Flüssigkeit und Innenwandungsmaterial der Aufnahmevorrichtung einstellen. Die Oberflächenspannung der in der Aufnahmevorrichtung vorliegenden, zu vermessenden Flüssigkeitsmenge bewirkt in diesem Fall, daß Flüssigkeit auch über den Rand der Aufnahmevor-

richtung hinaus ragt und damit selbst für eine solche Meßfläche eines ATR-Körpers zugänglich wird, die größer dimensioniert ist als der Umfang der Aufnahmevorrichtung. Die vorangehend beschriebene Ausführungsform findet insbesondere Anwendung bei sehr klein dimensionierten Aufnahmevorrichtungen, beispielsweise mit einem Volumen im Bereich von 1 bis 100 µl. Selbstverständlich kann die in der Aufnahmevorrichtung vorliegende Flüssigkeitsmenge auch derart bemessen sein, daß sie nicht über den Rand dieser Aufnahmevorrichtung hinaus ragt. In diesem Fall wird der ATR-Körper so lange an die Oberfläche die in der Aufnahmevorrichtung vorliegenden Flüssigkeit herangeführt, oder umgekehrt die Aufnahmevorrichtung an den ATR-Körper, bis die Meßfläche des ATR-Körpers von der Flüssigkeit benetzt wird. Der Rand der Aufnahmevorrichtung ist somit derart dimensioniert in Höhe und/oder Ausdehnung bzw. Umfang, daß Flüssigkeit aufgrund von Oberflächenspannungsphänomenen über den Rand hinaus ragt und für den Kontakt mit der Meßfläche eines ATR-Körpers zur Verfügung steht oder daß der ATR-Körper eine kleinere Ausdehnung hat als der Rand und somit in die Aufnahmevorrichtung eingeführt werden kann.

[0017] Besonders vorteilhaft ist ferner eine Meßfläche des ATR-Körpers im Bereich von 1 bis 10 mm², insbesondere im Bereich von 3 bis 20 mm². Die erfindungsgemäße Vorrichtung erlaubt demgemäß den Einsatz eines kleinstmöglich dimensionierten ATR-Körpers, mit dem eine IR-Messung noch möglich ist. Hierdurch lassen sich einerseits die Materialkosten erheblich reduzieren und andererseits sehr kleindimensionierte Anlagen konzipieren, die ohne weiteres für z.B. point of care-Messungen eingesetzt werden können. Indem bei Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung nur noch sehr geringe Flüssigkeitsmengen erforderlich sind, kann beispielsweise bei der Blutuntersuchung die benötigte Blutmenge drastisch reduziert werden. Sind bislang für übliche Blutuntersuchungen etwa 5 ml an Blut erforderlich, kommt man jetzt für die gleiche Untersuchung mit nur etwa 5 µl aus. Überdies kann die Menge an Abfallprodukten, die bei der Entnahme von größeren Mengen an Blut regelmäßig anfällt, erheblich reduziert werden. So ist es beispielsweise für herkömmliche Kliniken nicht ungewöhnlich, etwa 1.200 Proben pro Tag zu nehmen.

[0018] Eine sehr zweckmäßige Weiterentwicklung zeichnet sich dadurch aus, daß die Meßfläche zumindest partiell eine, insbesondere hydrophobe, Beschichtung aufweist, die für die Meßstrahlung transparent ist.

[0019] Insbesondere wenn die Beschichtung eine Stärke aufweist, die geringer ist als die Wellenlänge der verwendeten Meßstrahlung, kann auf jedwedes für die Meßstrahlung transparente Beschichtungs-

material zurückgegriffen werden. Die Dicke bzw. Stärke der Beschichtung ist dagegen unkritisch, wenn es sich bei dem Beschichtungsmaterial um ein solches für einen ATR-Körper handelt, d.h. in etwa eine Brechzahl aufweist, die der des jeweils eingesetzten ATR-Körpers entspricht. Beispielsweise kann ein ATR-Material wie Zinksulfid oder Zinkselenid, das besonders bevorzugt für die erfindungsgemäß eingesetzten ATR-Körper verwendet wird, mit einer Schicht aus Diamant versehen werden. Man erhält auf diese Weise einen mit einer äußerst widerstandsfähigen und inerten Beschichtung versehenen ATR-Körper. Besonders bevorzugt wird die Diamantschicht nach einem von H. J. Neubert in Optics, Februar 2002, Seite 11, beschriebenen Verfahren aufgetragen. Danach wird mit Hilfe eines Kohlendioxidlasers mit einer Leistung von etwa 6 bis 7 kW in der Nähe einer Oberfläche eine Temperatur im Bereich von 15.000 bis 20.000°C erzeugt. Durch Einleiten von Argon in diesen Bereich wird ein Plasma erzeugt. Gibt man gasförmige Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Methan, in dieses Plasma, so werden freie Kohlenstoffatome gebildet, die sich auf einem Substrat, im vorliegenden Fall beispielsweise auf einer ebenen Begrenzungsfläche des zweiten ATR-Körpers, unter Ausbildung einer Diamantschicht sehr geringer Stärke niederschlagen lassen. Von Vorteil ist die vorangehend beschriebene Beschichtung insbesondere bei Materialien für ATR-Körper, die toxisch, löslich, z. B. im Probenmedium, und/oder empfindlich gegenüber mechanischer Beanspruchung sind. Besonders geeignet für die erfindungsgemäße Meßvorrichtung sind ATR-Körper aus Zinksulfid oder Zinkselenid, die mit einer Beschichtung, insbesondere einer Diamantbeschichtung, versehen sind.

[0020] In einer bevorzugten Ausgestaltung verfügt die Beschichtung des ATR-Körpers der erfindungsgemäßen Vorrichtung über eine Stärke, die geringer ist als die, vorzugsweise halbe, Wellenlänge der verwendeten Infrarot-Meßstrahlung, insbesondere über eine Stärke im Bereich von etwa 2 nm bis etwa 250 nm. Die Dicke der Beschichtung liegt besonders bevorzugt in einem Bereich von etwa einem Viertel der Meßwellenlänge. Ferner empfiehlt es sich, eine Beschichtung einzusetzen, die hinsichtlich Dicke und Zusammensetzung homogen ist und eine möglichst glatte Oberfläche aufweist. Dabei ist es von Vorteil, wenn die Unebenheiten in der Beschichtung das Ausmaß von etwa einem Viertel der Meßwellenlänge im Durchschnitt nicht überschreiten. Geeigneterweise wird auf solche Beschichtungen zurückgegriffen, die die Meßstrahlung nicht, auch nicht partiell, reflektieren. Die Beschichtung erfüllt eine Doppelfunktion, indem sie einerseits das Meßmedium vor einer Kontamination mit, gegebenenfalls toxischem, ATR-Körper-Material sowie andererseits den ATR-Körper vor mechanischer Beschädigung schützt. Bei der Untersuchung von wäßrigen Systemen haben sich insbesondere Beschichtungen bewährt, die eine Diffusion

von Wassermolekülen durch diese Schicht zu dem ATR-Körper nicht zulassen.

[0021] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann an Stelle einer Diamantbeschichtung auch eine Schicht aus einem transparenten oder transluzenten Kunststoff, insbesondere Polyethylen eingesetzt werden.

[0022] In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung werden die mit einer Beschichtung versehenen ATR-Körper-Materialien ausgewählt aus Saphir, Cadmiumtellurid, Thalliumbromid-Jodid, Silizium, Germanium, Zinksulphid, Zinkselenid Magnesiumdifluorid, Cäsiumjodid, Silberchlorid, Kalziumdifluorid, Kaliumbromid und Natriumchlorid, wobei Zinkselenid und Zinksulfid bevorzugt sind.

[0023] In aller Regel liegen die Aufnahmevorrichtungen in Form von Mulden vor und sind vorzugsweise in einem Feld bzw. Array von Aufnahmevorrichtungen zusammengefaßt.

[0024] Die Aufnahmevorrichtung kann beispielsweise ebenfalls Bestandteil einer Vorrichtung zur Blutentnahme, enthaltend mindestens einen Kapillarspalt, sein oder eine solche darstellen. Derartige Blutentnahmevorrichtungen sind beispielsweise als sogenannte Teststreifen für Diabetiker bekannt.

[0025] Dabei kann vorgesehen sein, daß der Probenhalter einen Träger, beispielsweise in Form einer Platte, z.B. ähnlich einer Mikrotiterplatte, mit mindestens zwei, bevorzugt mindestens acht und insbesondere einer Vielzahl an Aufnahmevorrichtungen umfaßt.

[0026] Als praktikabel hat sich z.B. erwiesen, wenn mindestens acht Aufnahmevorrichtungen in einer Reihe angeordnet sind.

[0027] Vorteilhafterweise liegen in oder auf dem Probenhalter mehrere Reihen an Aufnahmevorrichtungen aufeinander folgend vor und bilden beispielsweise ein Array an Aufnahmemulden, wie es beispielsweise von Mikrotiterplatten bekannt ist. Alternativ können die Reihen an Aufnahmevorrichtungen auch sternförmig, kreisförmig, spiralförmig oder linear auf der Probenplatte angeordnet sein. Vorzugsweise sind bei einer sternförmigen Anordnung in jeder Reihe die korrespondierenden Aufnahmevorrichtungen in etwa gleich weit vom Zentrum entfernt angeordnet und liegen demgemäß auf demselben Kreisumfang. Auf diese Weise kann durch Drehung des Probenhalters der ATR-Körper schnell, unproblematisch und zuverlässig über einer neuen Aufnahmevorrichtung positioniert werden.

[0028] Für eine lineare Anordnung der Aufnahmevorrichtungen reichen bereits nur zwei solcher Auf-

nahmevorrichtungen aus. Diese können beispielsweise im Wechsel mit einer Probenflüssigkeit und anschließend mit einer Spülflüssigkeit befüllt werden. In Kombination mit einem geeigneten Pipettierroboter erlaubt bereits ein solcher Probenhalter eine kontinuierliche Probenmessung bei hohem Durchsatz.

[0029] Der Probenhalter verfügt vorzugsweise über eine planare Geometrie, kann aber z.B. auch stufenförmig konstruiert sein. Die Aufnahmevorrichtungen können auf dem Probenhalter aufgesetzt bzw. befestigt werden oder können integraler Bestandteil desselben sein. Gemäß einer weiteren Ausführungsform verfügt der Probenhalter über Öffnungen oder Einlässe, in die jeweils eine Aufnahmevorrichtung, insbesondere reversibel, eingesetzt oder eingelassen werden kann. Beispielsweise können in einen solchen Probenhalter solche Aufnahmevorrichtungen aufgenommen werden, die eine Vorrichtung zur Blutentnahme, enthaltend mindestens einen Kapillarspalt, darstellen oder Bestandteil einer solchen Vorrichtung sind.

[0030] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung ist vorgesehen, daß die Positioniervorrichtung ausgelegt ist, um die Meßfläche des ATR-Körpers in Richtung auf eine in einer Aufnahmevorrichtung des Probenhalters vorliegende Flüssigkeitsmenge oder von dieser weg und/oder um den Probenhalter in Richtung auf die Meßfläche oder von dieser weg zu bewegen, insbesondere um einen Kontakt herzustellen bzw. aufzuheben.

[0031] Zufriedenstellende Resultate stellen sich insbesondere dann ein, wenn die Infrarotlichtquelle einen oder mehrere Quantenkaskadenlaser umfaßt.

[0032] Quantenkaskadenlaser, die für die erfindungsgemäße Vorrichtung geeignet sind, sind z.B. aus der EP 0 676 839 A sowie aus der US 5,509,025 bekannt, in denen deren grundsätzliche Funktionsweise sowie deren Aufbau beschrieben werden. Bevorzugt wird auf Quantenkaskadenlaser zurückgegriffen, die elektromagnetische Strahlung im mittleren Infrarotbereich abstrahlen. Für die erfindungsgemäße Vorrichtung kommen z.B. solche Quantenkaskadenlaser in Betracht, die nur eine definierte Frequenz, insbesondere aus dem Mittel-Infrarotbereich, abstrahlen, wie auch solche, die zwei, drei, vier, fünf oder mehrere Frequenzen, insbesondere aus dem Mittel-Infrarotbereich, abstrahlen können. Ferner kann auch auf solche Quantenkaskadenlaser zurückgegriffen werden, die definierte Frequenzbänder abstrahlen. Selbstverständlich können diese Infrarotmeßvorrichtungen auch nicht nur mit einem, sondern mit zwei oder mehreren der vorhergehend beschriebenen Quantenkaskadenlaser ausgerüstet sein. Sofern in einer erfindungsgemäßen Vorrichtung ein Quantenkaskadenlaser zum Einsatz kommt, der in der Lage ist, elektromagnetische Strahlung mindes-

tens zweier unterschiedlicher Frequenzen, insbesondere aus dem Mittel-Infrarotbereich, abzustrahlen oder sofern mehrere Quantenkaskadenlaser in einer solchen Meßvorrichtung nebeneinander zum Einsatz kommen, kann die elektromagnetische Strahlung, insbesondere wenn sie unterschiedliche Frequenzen aufweist, zeitgleich oder nahezu zeitgleich oder auch in zeitlicher Abfolge abgestrahlt werden. Auf diese Weise ist es möglich, das spektrometrische Verhalten einer Substanz in einer Probe umfassend zu charakterisieren. Des weiteren ist es möglich, mehrere in einer Probe vorliegende Inhaltsstoffe in kürzester Zeit, d.h. gleichzeitig oder nahezu gleichzeitig, zu untersuchen. Nahezu zeitgleich bzw. gleichzeitig im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet, daß Signale so geringfügig zeitlich versetzt abgestrahlt werden, daß aus den jeweils detektierten Absorptionssignalen keine signifikanten Unterschiede gegenüber den bei absolut gleichzeitig ausgesendeter Strahlung detektierten Absorptionssignalen zu erkennen sind.

[0033] In einer bevorzugten Ausführungsform wird von dem eingesetzten Quantenkaskadenlaser elektromagnetische Strahlung in Form von Pulsen mit definierter Zeitdauer und/oder Intensität emittiert. Diese Pulsdauer und/oder Intensität ist in weiten Bereichen frei wählbar und kann dazu benutzt werden, um für jeden zu untersuchenden Inhaltsstoff optimierte spektrometrische Untersuchungsbedingungen zu erzeugen. So können, wenn mehrere Inhaltsstoffe in einer Probe vermessen werden sollen, je nach Frequenz der emittierten elektromagnetischen Strahlung unterschiedlich lange Pulsdauern und/oder unterschiedlich starke Intensitäten gewählt werden. Beispielsweise können Inhaltsstoffe mit schwach absorbierenden Chromophoren Pulsen längerer Pulsdauer ausgesetzt werden, während bei stark absorbierenden Substanzen sehr kurze Pulsdauern ausreichen, um ein zufriedenstellendes Signal detektieren zu können. Bereits dieses unterschiedliche Absorptionsverhalten kann für die Analyse verwendet werden und in einer in Wirkverbindung mit einem Detektor stehenden Auswerteeinheit zwecks sofortigen Abgleichs abgespeichert bzw. in geeignete Analyseprogramme eingebunden werden. Demgemäß ist es mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung möglich, elektromagnetische Strahlung unterschiedlicher Frequenz, entweder ausgehend von nur einem Quantenkaskadenlaser oder aber durch Verwendung mehrerer Quantenkaskadenlaser, in beliebiger Abfolge, beispielsweise in sequentieller Folge abzustrahlen. Dieses trifft insbesondere auch auf die vorhergehend beschriebene gepulste Strahlung zu.

[0034] Über die freie Wahl der Pulsfolge der abgestrahlten Frequenzen der elektromagnetischen Strahlung können erfindungsgemäß Pulsmuster und/oder Intensitätsmuster verwendet werden, die auf das jeweilige Analyseproblem zugeschnitten sind. Beispielsweise können bei Kenntnis oder be-

gründeter Vermutung der in einer Flüssigkeit vorliegenden bzw. möglicherweise vorliegenden Inhaltsstoffe die Frequenzen, Pulsdauern und/oder Intensitäten derart vorgegeben werden, daß sich über die Art und den Umfang der detektierten Signale mit Hilfe einer Auswerteeinheit, insbesondere einer computergestützten Auswerteeinheit, ohne weiteres ermitteln läßt, welche Inhaltsstoffe in welchen Konzentrationen, in der untersuchten Probe vorliegen. Diese Muster an Pulsabfolge, Pulslänge und/oder Pulsintensität von zwei oder mehreren Frequenzen können wiederum dazu genutzt werden, bestimmte Muster an Antwortsignalen zu erzeugen, die für bestimmte Zusammensetzungen charakteristisch sind. Auf diese Weise ist es möglich, innerhalb von kürzester Zeit festzustellen, ob bzw. in welcher Konzentration bestimmte Inhaltsstoffe in einer Probe vorliegen. Besonders bevorzugt wird demgemäß elektromagnetische Strahlung unterschiedlicher Frequenz und/oder Intensität nach einem Multiplex-Muster, insbesondere pulsweise, abgestrahlt. Hierbei kann zum einen auf bekannte Multiplex-Spektrometer oder elektrische Multiplexer, die vorrangig detektorseitig zum Einsatz kommen, zurückgegriffen werden. Zum anderen werden bevorzugt auch solche Multiplexer eingesetzt, die nicht nur den Detektor beeinflussen bzw. wellenlängenspezifisch steuern, sondern die auch die zu emittierenden Wellenlängen und/oder Intensitäten auswählen und die Ausstrahlungsabfolge bzw. das Ausstrahlungsmuster steuern. Der erfindungsgemäß zum Einsatz kommende Multiplexer steuert bzw. regelt gemäß einer weiteren Ausführungsform zusätzlich auch die Intensität der jeweiligen Meßstrahlung, insbesondere in Abhängigkeit vom jeweiligen Meßproblem. Diese sogenannten optischen Multiplexer koordinieren somit die Strahlungsquelle und den Detektor und stimmen diese aufeinander ab. Derartige Multiplexer schalten dabei unter anderem Meßstrahlung nach einer auf das Meßproblem zugeschnittenen Pulsfolge ein und aus, insbesondere unter wellenlängenabhängiger Modulation der Intensität, und steuern folglich die Lichtquelle. Die detektierten Signale werden vorzugsweise mit Hilfe bekannter Methoden wie der Faktoranalyse, den Multiple Least Square Algorithmen oder der neuronalen Netzwerk-Analyse ausgewertet. Hierfür wird regelmäßig auf computergestützte Auswerteeinheiten zurückgegriffen.

[0035] Darüber hinaus ist es unter Verwendung von Quantenkaskadenlasern möglich, nicht nur Strahlung unterschiedlicher Frequenzen und/oder Intensitäten in bestimmter zeitlicher Abfolge durch den ATR-Körper zu senden. Vielmehr kann man ebenfalls unterschiedliche Frequenzen zeitgleich abstrahlen, wobei insbesondere Anzahl und Frequenz der emittierten Strahlung fortwährend variiert werden können. Auf diese Weise lassen sich Frequenzmuster zusammenstellen, die charakteristische Absorptionssignale für zu untersuchende Zusammensetzungen generieren, wodurch Vielkomponentenmischungen, insbe-

sondere auch in wäßrigen Systemen, in kurzer Zeit analysiert werden können. Die vorhergehend beschriebene Analysemethode kann auch mit Matrix-Codierung/Matrix-Dekodierung bezeichnet werden. Ein charakteristisches Merkmal, das mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung einhergeht, ist, daß in Vielkomponentenmischungen mehrere Inhaltsstoffe gleichzeitig nebeneinander qualitativ und quantitativ bestimmt werden können.

[0036] Alternativ kann selbstverständlich auch auf Infrarotlichtquellen zurückgegriffen werden, die ein kontinuierliches Spektrum emittieren.

[0037] Derartige Lichtquellen sind dem Fachmann zum Beispiel als Nernst-Stifte, welche im wesentlichen aus Zirkonoxid und Zusätzen an Seltenen Erden bestehen, sowie als sogenannte Globare, im wesentlichen bestehend aus Siliciumcarbid, bekannt. Ferner kommt als Lichtquelle eine elektrisch leitende Keramik in Frage. Grundsätzlich können Lichtquellen eingesetzt werden, die über den gesamten spektralen Infrarot-Bereich oder nur über bestimmte Bereiche dieses Spektrums emittieren. Zur Bestimmung von Inhaltsstoffen mit der erfindungsgemäßen FT-IR-Meßvorrichtung kommen bevorzugt solche Lichtquellen zum Einsatz, die im mittleren Infrarotbereich elektromagnetische Strahlung emittieren, also im Bereich von etwa 1 µm bis etwa 25 µm.

[0038] Idealerweise ist die Positioniervorrichtung ausgelegt, um einen Abstand zwischen der Meßfläche und dem Rand der Aufnahmevorrichtung herzustellen, der kleiner 1 mm, vorzugsweise kleiner 15 µm ist, insbesondere ohne daß die Meßfläche den Rand berührt. Der ATR-Körper und Flüssigkeitsprobe in der Aufnahmevorrichtung werden in Regel nur solange relativ zueinander aufeinander zu bewegt, bis mittels Kapillareffekt eine Benetzung der Meßfläche des ATR-Körpers mit der Flüssigkeit erfolgt. Der Abstand zwischen Meßfläche und Rand kann im allgemeinen in weiten Grenzen variiert werden. Allerdings hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den Abstand in Abhängigkeit von der Flüchtigkeit der zu vermessenden Flüssigkeit, der Meßtemperatur und/oder der Meßdauer nicht zu groß einzustellen, damit während der Meßphase nicht soviel Flüssigkeit verdampfen kann, daß sich die Konzentration der Inhaltsstoffe merklich ändert. Positioniervorrichtungen, die in der Lage sind, Aufnahmevorrichtung, Pipettiervorrichtung und/oder den ersten oder zweiten ATR-Körper mit sehr hoher Genauigkeit in die gewünschte Position zu bringen, sind dem Fachmann bekannt. Genauigkeiten im µm-Bereich sind ohne weiteres möglich.

[0039] Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist regelmäßig ausgestattet mit einer Infrarotmeßvorrichtung, umfassend den ATR-Körper, mindestens eine Infrarotlichtquelle, mindestens einen Detektor und mindestens eine Auswerteeinheit. Integriert in die Aus-

werteeinheit oder separat hierzu kann eine Anzeigeeinheit vorliegen.

[0040] Als Detektoren für die Registrierung der Meßstrahlung kann auf alle gängigen, in Infrarotmeßvorrichtungen zum Einsatz kommenden Systeme zurückgegriffen werden.

[0041] Soweit die detektierten Signale noch weiter aufbereitet bzw. ausgewertet werden sollen, kommen hierfür dem Fachmann hinlänglich bekannte Auswerteeinheiten, insbesondere computergestützte Auswerteeinheiten in Betracht. Eine Auswerteeinheit im Sinne der vorliegenden Erfindung kann auch einen Datenspeicher und/oder eine Anzeigeeinheit, z.B. einen Schreiber oder einen Bildschirm, umfassen. Diese Elemente können selbstverständlich auch separat vorliegen.

[0042] Eine Ausführungsform der Erfindung sieht vor, daß die Auswerteeinheit geeignet ist, um die vom Detektor aufgezeichneten Signale mittels Fourier-Transformation auszuwerten. Das im Detektor der FT-IR-Spektrometrievorrichtung aufgezeichnete Interferogramm, das eine Überlagerung aller im Spektrum auftretenden Wellenlängen aufzeichnet, wird in der Auswerteeinheit rechnergestützt durch Fourier-Transformation in die Frequenzen der einzelnen Schwingungen zerlegt. Einzelheiten zur Fourier-Transformation sind z.B. bei N.B. Colthup, L.H. Daly, S.E. Wiberley, Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy, Academic Press, San Diego, 1990, zu finden, worauf hiermit Bezug genommen wird. Mit der FT-IR-Meßvorrichtung lassen sich mehrere Inhaltsstoffe im wesentlichen zeitgleich mit hoher Empfindlichkeit, Schnelligkeit und Wellenzahlenpräzision bestimmen.

[0043] Des weiteren kann die erfindungsgemäße Vorrichtung mindestens eine Befüllvorrichtung zum Befüllen und/oder Spülen mindestens einer, insbesondere sämtlicher Aufnahmevorrichtungen, und/oder mindestens eine Trockenvorrichtung zum Trocknen von mindestens einer entleerten und/oder gespülten Aufnahmevorrichtung umfassen.

[0044] Hierbei ist es ohne weiteres möglich, die Positioniervorrichtung so auszulegen, um eine Vielzahl an auf dem Probenhalter vorliegenden Aufnahmevorrichtungen bzw. die darin vorliegende, zu vermessende Flüssigkeit sukzessive, insbesondere automatisch, an die Meßfläche des ATR-Körpers heran und nach erfolgter Messung wieder weg zu führen.

[0045] Die erfindungsgemäße Vorrichtung eignet sich zur, insbesondere gleichzeitigen, qualitativen und/oder quantitativen Bestimmung von IR-aktiven Inhaltsstoffen in wäßrigen oder nicht wäßrigen Flüssigkeiten.

[0046] Als zu vermessende wäßrige Flüssigkeiten kommen z.B. in Frage Körperflüssigkeiten wie Blut, Serum, Speichel, Schweiß, Sperma, Urin, Lymphe, Spinalflüssigkeit und interstitielle Körperflüssigkeit sowie Getränke wie Bier, Wein, Milch, Milchprodukte, Fruchtsaft, Spirituosen oder Softdrinks.

[0047] In Körperflüssigkeiten wie Blut, Serum, Urin, Speichel, Schweiß, Sperma oder interstitieller Körperflüssigkeit können mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung z.B. medizinisch relevante Bestandteile wie Glukose, Albumin, Gesamtprotein, Harnstoff, Cholesterin und/oder Triglyceride sowie deren Konzentrationen gleichzeitig nebeneinander mit hoher Genauigkeit und bei hohem Durchsatz bestimmt werden.

[0048] Des weiteren können auch nicht-wäßrige Flüssigkeiten, beispielsweise Systeme enthaltend mindestens einen in einem organischen Lösungsmittel gelösten IR-aktiven Stoff, mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung vermessen werden. In diesem Zusammenhang kann die erfindungsgemäße Vorrichtung beispielsweise bei der Untersuchung von Farb- oder Lackmustern eingesetzt werden.

[0049] Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe wird ferner gelöst durch ein Verfahren zur quantitativen und/oder qualitativen Bestimmung von IR-aktiven Inhaltsstoffen in wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeiten unter Einsatz einer erfindungsgemäßen Vorrichtung, umfassend die Schritte

- a) Einführen einer Flüssigkeitsprobe, insbesondere mindestens eines Tropfens, der zu vermessenden Flüssigkeitsprobe in eine erste Aufnahmevorrichtung des Probenhalters,
- b) Inkontaktbringen der Meßfläche des ersten oder zweiten ATR-Körpers mit der Oberfläche der in einer ersten Aufnahmevorrichtung vorliegenden, zu vermessenden Flüssigkeitsprobe, so daß eine Fläche bedeckt ist, die so groß ist wie oder größer ist als die optisch aktive ATR-Fläche,
- c) Vermessen der Flüssigkeitsprobe, enthaltend mindestens einen IR-aktiven Inhaltsstoff unter Verwendung einer Infrarotmeßvorrichtung, umfassend das Durchleiten von von einer Infrarotlichtquelle ausgehenden IR-Strahlung durch den ATR-Körper und Detektieren der von dem ATR-Körper ausgehenden Signale in mindestens einer Detektiereinheit, und
- d) Entfernen der Meßfläche des ATR-Körpers von der Oberfläche der Flüssigkeit, wobei nach Schritt c) und/oder d) die detektierten Signale in einer Auswerteeinheit zwecks qualitativer und/oder quantitativer Bestimmung mindestens eines Inhaltsstoffs der Flüssigkeitsprobe ausgewertet werden.

[0050] Dabei werden bevorzugt eine Vielzahl an in der Flüssigkeitsprobe vorliegenden IR-aktiven In-

haltsstoffen simultan vermessen und im wesentlichen simultan qualitativ und/oder quantitativ bestimmt. Beispielsweise lassen sich ohne weiteres fünf, zehn oder sogar 20 Inhaltsstoffe im wesentlichen gleichzeitig qualitativ und/oder quantitativ bestimmen.

[0051] Die Schritte a) bis d) können selbstverständlich beliebig oft hintereinander geschaltet bzw. wiederholt werden, wobei bei jedem neuen Schritt a) vorzugsweise eine bestimmte Flüssigkeitsmenge einer neuen zu untersuchenden Probe aufgegeben wird.

[0052] Demgemäß zeichnet sich eine Weiterentwicklung durch die nachfolgenden, zusätzlichen Schritte aus:

- e) Reinigen der Meßfläche des ATR-Körpers,
- f) Inkontaktbringen der gereinigten Meßfläche des ATR-Körpers mit der Oberfläche einer in einer zweiten Aufnahmevorrichtung vorliegenden Flüssigkeit,
- g) Vermessen der Flüssigkeitsprobe, enthaltend mindestens einen IR-aktiven Inhaltsstoff unter Verwendung einer Infrarotmeßvorrichtung, umfassend das Durchleiten von von einer Infrarotlichtquelle ausgehenden IR-Strahlung durch den ATR-Körper und Detektieren der von dem ATR-Körper ausgehenden Signale in mindestens einer Detektiereinheit, und
- h) Entfernen der Meßfläche des ATR-Körpers von der Oberfläche der Flüssigkeit, wobei nach Schritt g) und/oder h) die detektierten Signale in einer Auswerteeinheit zwecks qualitativer und/oder quantitativer Bestimmung mindestens eines Inhaltsstoffs der Flüssigkeitsprobe ausgewertet werden.

[0053] Praktischerweise werden die Schritte e) bis h) mindestens zweimal und bei Meßreihen mit hohem Probendurchsatz mehrmals durchlaufen, wobei in der Aufnahmevorrichtung jeweils eine neue zu vermessende Flüssigkeitsprobe vorliegt.

[0054] Der Reinigungsschritt e) kann beispielsweise in der Weise vonstatten gehen, daß in einem ersten Schritt e₁) eine Aufnahmevorrichtung auf einem Probenhalter mit einer Spül- bzw.

[0055] Reinigungsflüssigkeit gefüllt wird, die anschließend in einem zweiten Schritt e₂) mit der Meßfläche des ATR-Körpers reversibel in Kontakt gebracht wird.

[0056] Gemäß einem weiteren Aspekt des erfindungsgemäßen Verfahrens sind zusätzliche Verfahrensschritte vorgesehen, die sich beispielsweise an die Schritte d), e) und/oder h) anschließen können:

- i) Einführen einer Referenzflüssigkeit, insbesondere mindestens eines Tropfens der Referenzflüssigkeit, in eine dritte Aufnahmevorrichtung des Probenhalters,

j) Inkontaktbringen der Meßfläche des ersten oder zweiten ATR-Körpers mit der Oberfläche der in der dritten Aufnahmevorrichtung vorliegenden, zu vermessenden Referenzflüssigkeit, so daß vorzugsweise eine Fläche bedeckt ist, die so groß ist wie oder größer ist als die optisch aktive ATR-Fläche,

k) Vermessen der Referenzflüssigkeit, enthaltend mindestens einen IR-aktiven Referenzinhaltsstoff unter Verwendung einer Infrarotmeßvorrichtung, umfassend das Durchleiten von von einer Infrarotlichtquelle ausgehenden IR-Strahlung durch den ATR-Körper und Detektieren der von dem ATR-Körper ausgehenden Signale in mindestens einer Detektiereinheit, und

l) Entfernen der Meßfläche des ATR-Körpers von der Oberfläche der Referenzflüssigkeit, wobei nach Schritt k) und/oder 1) die detektierten Signale in einer Auswerteeinheit zwecks qualitativer und/oder quantitativer Bestimmung mindestens eines Referenzinhaltsstoffs der Flüssigkeitsprobe ausgewertet werden.

[0057] Der Detektionsvorgang im Sinne der vorliegenden Erfindung umfaßt in allgemeinen ebenfalls das Speichern der aufgenommenen Signale bzw. des aufgenommenen Rohdatensatzes in einem geeigneten Datenspeicher, so daß diese Daten fortan zur weiteren Auswertung zur Verfügung stehen. Geeignete Detektionseinheiten sowie Vorrichtungen zur Speicherung von größeren Datenmengen sind dem Fachmann hinlänglich bekannt.

[0058] Selbstverständlich ist es ebenfalls möglich, insbesondere bei einem Probenhalter, umfassend eine Vielzahl an Aufnahmevorrichtungen, diese Aufnahmevorrichtungen zunächst mit Meßflüssigkeit sowie gegebenenfalls Reinigungs- und/oder Referenzflüssigkeit zu füllen. Anschließend kann die Meßfläche des ATR-Körpers mit der Oberfläche der zu vermessenden Flüssigkeitsproben nacheinander in Kontakt gebracht werden. Vorzugsweise wird die Meßfläche des ATR-Körpers nach jedem Kontakt mit einer zu vermessenden Flüssigkeit zunächst gereinigt, vorzugsweise durch Inkontaktbringen mit der in einer Aufnahmevorrichtungen vorliegenden Reinigungs- bzw. Spülflüssigkeit.

[0059] Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird die Meßfläche des ATR-Körpers vor der Aufnahme der Vermessung von in den Aufnahmevorrichtungen vorliegenden Flüssigkeitsproben und/oder im Verlauf der Vermessung einer Vielzahl solcher Flüssigkeitsproben mindestens ein mal mit einer Referenzflüssigkeit in Kontakt gebracht. Auf diese Weise kann eine Kalibrierung bzw. Rekalibrierung vorgenommen werden. In einer bevorzugten Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens dient die Referenzflüssigkeit gleichzeitig als Spülflüssigkeit, wodurch sowohl der Material- wie auch der Verfahrensaufwand

nochmals verringert werden können.

[0060] In einer bevorzugten Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die auf einem Probenhalter vorliegenden Aufnahmevorrichtungen zunächst mit den zu vermessenden Flüssigkeitsproben sowie gegebenenfalls der Spül- und/oder Referenzflüssigkeit befüllt, d.h. die Schritte a) sowie gegebenenfalls e₁) und/oder i) werden vorgeschaltet. Anschließend kommen dann die Schrittfolgen b)-c)-d) sowie gegebenenfalls f)-g)-h) und/oder j)-k)-l) zum Einsatz. Diese Abfolgen können beliebig wiederholt bzw. miteinander kombiniert werden.

[0061] In einem Probenhalter können beispielsweise Aufnahmevorrichtungen nach dem folgenden Muster alternierend befüllt sein: Meßflüssigkeit, Spülflüssigkeit, ..., Meßflüssigkeit, Spülflüssigkeit, etc. Alternativ kann die Abfolge vorsehen: Referenzflüssigkeit, Spülflüssigkeit, Meßflüssigkeit, Spülflüssigkeit, ..., Referenzflüssigkeit, Meßflüssigkeit, Spülflüssigkeit, etc.

[0062] Grundsätzlich können die jeweiligen Flüssigkeiten in beliebiger Weise in ihrer Abfolge kombiniert werden.

[0063] Das Meßergebnis läßt sich nochmals dadurch optimieren, daß die Meßfläche des ATR-Körpers nach der Kontaktierung mit der in einer Aufnahmevorrichtung vorliegenden, zu vermessenden Flüssigkeit mit einer Reinigungsflüssigkeit, die einer weiteren, insbesondere benachbarten, Aufnahmevorrichtung auf dem Probenhalter vorliegt, in Kontakt gebracht wird.

[0064] Von besonderem Wert ist ferner, daß die Meßflüssigkeit im allgemeinen nur für eine Dauer von 1 bis 60 Sekunden zu vermessen ist. Regelmäßig reichen für eine Probe auch Meßzeiten von 2 bis 30 Sekunden bereits völlig aus, wobei sogar Meßzeiten im Bereich von 1 bis 3 Sekunden ohne weiteres zugänglich sind. Aufgrund der geringen Probenmengen und der sehr geringen Meßzeit pro Probe können ohne weiteres Probenhalter zum Einsatz kommen, die über mehr als 100, beispielsweise 500 bis 1000 oder 1000 bis 2000 Aufnahmevorrichtungen verfügen.

[0065] Besonders zuverlässige Meßresultate stellen sich ein, wenn eine Vielzahl von auf einem Probenhalter in Aufnahmevorrichtungen vorliegenden Flüssigkeitstropfen sukzessive, insbesondere automatisch, vermessen werden. Von besonderem Vorteil ist ferner, daß mindestens eine zu vermessende Flüssigkeit eine Referenzprobe darstellt. Überdies kann vorgesehen sein, daß die Meßfläche des ATR-Körpers nach einem Meßschritt und/oder einem Reinigungsschritt einem Trocknungsschritt unterzogen wird.

[0066] Der vorliegenden Erfindung lag die überraschende Erkenntnis zugrunde, daß sich auch mit einer nicht-berührungslosen optischen Meßmethode zur Bestimmung von Inhaltsstoffen in Flüssigkeiten ein sehr hoher Massendurchsatz erzielen läßt, und zwar auch bei Verwendung von Probenvolumina in µl-Bereich, ohne daß die Genauigkeit darunter leidet. Von Vorteil ist ferner, daß eine Probenaufbereitung oder ein Eindampfen bzw. Eintrocknen der Probe entfällt und man zudem nicht auf den Einsatz von Analysereagenzien angewiesen ist. Durch die Miniaturisierung sowohl der Aufnahmevorrichtung für die zu vermessenden Flüssigkeiten als auch des eigentlichen Meßkörpers selber kann der Material- und Kostenaufwand erheblich reduziert werden. Des weiteren ist man nicht mehr auf eine regelmäßige Rekalibrierung angewiesen, um zuverlässige Meßresultate zu gewährleisten. Überdies erlaubt das erfindungsgemäße Verfahren eine lineare Kalibrierung über einen sehr breiten Meßbereich. Auch entfallen die im allgemeinen notwendigen Verdünnungsreihen. Die ansonsten häufig anzutreffenden Probleme mit der Turbidität von Lösungen bei photometrischen Bestimmungen, beispielsweise wie von der Vermessung von Lösungen mit hohen Cholesterinkonzentrationen bekannt, treten mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung nicht auf. Insbesondere ist auch die Anwesenheit von Schwebeteilchen, d.h. partikulären Bestandteilen, in der Meßflüssigkeit für die Güte des Meßergebnisses bei Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung nicht von Relevanz und stören die Messung demgemäß nicht. Beispielsweise können sich keine Schwebeteilchen auf der Meßfläche ablagern und anschließend nicht oder nur schwer entfernbare sein. Von besonderem Vorteil ist ferner, daß in einem einzigen Meßvorgang auch aus einer sehr kleinen Meßprobe, die nur 1 bis 5 µl umfaßt, mehrere Parameter bzw. Inhaltsstoffe gleichzeitig qualitativ und quantitativ bestimmt werden können. Darüber hinaus ermöglichen die miniaturisierte Ausführung der ATR-Einheit und die damit einhergehenden geringen Meßvolumina den Einsatz des erfindungsgemäßen Verfahrens in der Neonatologie und Pädiatrie, wo bislang aufgrund der geringen verfügbaren Blutmengen überwiegend Teststreifenmethoden eingesetzt werden. Diese Methoden sind jedoch viel zu ungenau und zudem nicht sehr zuverlässig. Während beispielsweise bei der Vermessung von Blut nach konventionellen Methoden relativ große Mengen erforderlich sind, reichen nach dem erfindungsgemäßen Verfahren bereits Mengen im unteren µl Bereich für zuverlässige Messungen aus. Von Vorteil hierbei ist ferner, daß auch nur noch sehr geringe Volumina an Referenzlösung erforderlich ist, was gegenüber herkömmlichen Methoden eine erhebliche Kosteneinsparung mit sich bringt. Jedenfalls kann mit dem erfindungsgemäßen Verfahren sichergestellt werden, daß nicht mehr zu Lasten der Genauigkeit, die Anzahl der Referenzmessungen über das erforderliche Maß hinaus verringert wird.

[0067] Von Vorteil ist ferner, daß mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung die zu vermessenden Flüssigkeitsproben äußerst zeitnah zur Probennahme vermessen werden können. Dieses macht sich beispielsweise bei der Bestimmung des Glukosegehalts im Blut signifikant bemerkbar. Wird beispielsweise eine Messung verzögert, wird aufgrund des in der Blutprobe sich fortsetzenden Glukoseabbaus ein zu geringer Glukosewert bestimmt. In der Regel reicht es zur Aufbereitung der zu vermessenden Blutproben aus, diese mit einem gerinnungshemmenden Mittel zu versetzen. Gegebenenfalls können auch Mittel hinzugegeben werden, die den Glukoseabbau hemmen, beispielsweise Natriumfluorid.

Ausführungsbeispiel

[0068] Weitere Ausführungsformen der Erfindung werden anhand der nachfolgenden Abbildungen im Detail beschrieben, ohne daß die Erfindung auf diese besonderen Ausgestaltungen beschränkt sein soll. Es zeigen

[0069] Fig. 1 eine Querschnittsansicht eines Probenhalters und eines ATR-Körpers der erfindungsgemäßen Vorrichtung;

[0070] Fig. 2 eine Querschnittsansicht eines Probenhalters und eines ATR-Körpers einer alternativen Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung;

[0071] Fig. 3 eine Aufsicht auf einen Probenhalter einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung;

[0072] Fig. 4 eine Aufsicht auf einen alternativen Probenhalter für eine erfindungsgemäße Vorrichtung; und

[0073] Fig. 5 eine Aufsicht auf einen alternativen Probenhalter für eine erfindungsgemäße Vorrichtung.

[0074] Die Fig. 1 zeigt einen Probenhalter **2** einer erfindungsgemäßen Vorrichtung **1** sowie einen ATR-Körper **4** im Querschnitt. Der Probenhalter **2** verfügt im wesentlichen über eine ebene Basisplatte **6** auf der muldenförmige Aufnahmevorrichtungen **8** angebracht bzw. integriert sind. Die Aufnahmevorrichtungen **8** heben sich mit ihrem Rand **10** von der von der Basisplatte aufgespannten Ebene ab und bilden vorzugsweise den in vertikaler Ausrichtung höchsten Punkt der Aufnahmevorrichtung. In der muldenförmigen Aufnahmevorrichtung **8** befindet sich ein zu vermessender Flüssigkeitstropfen **12**. Ein ATR-Körper **4** wird in der Weise über der Aufnahmevorrichtung **8** positioniert, daß seine Meßfläche **14** in Kontakt mit dem Flüssigkeitstropfen **12** treten kann. Der Flüssigkeitstropfen **12** liegt auf der Ablagefläche

16 der Aufnahmevorrichtung **8** auf und wird durch den umlaufenden Rand **10** begrenzt. Aufgrund von Oberflächenspannungsphänomenen ragt der Flüssigkeitstropfen **12** in vertikaler Ausrichtung über den Rand **10** hinaus und steht so für den Kontakt mit der Meßfläche **14** des ATR-Körpers **4** zur Verfügung. Vorzugsweise wird der Probenhalter **2** in Pfeilrichtung an einen fixierten ATR-Körper **4** mit Hilfe einer Positionier Vorrichtung **18** heran- und wieder weg geführt. Die Positionier Vorrichtung **18** ist sowohl in der Lage den Probenhalter in vertikaler Richtung auszurichten, als auch nach vollzogener Messung des Tropfens **12**, d.h. nach dem Herunterfahren des Probenhalters **2** diesen horizontal weiterzubewegen, bis die nächste, vorzugsweise benachbarte Aufnahmevorrichtung, enthaltend einen Flüssigkeitstropfen **20** direkt unterhalb der Meßfläche **14** des ATR-Körpers **4** zu liegen kommt. Sodann kann die Positionier Vorrichtung **18** den Probenhalter wieder an die Meßfläche heranfahren, ohne daß es jedoch zu einem Kontakt der Meßfläche **14** mit dem Rand **10** der Aufnahmevorrichtung **8** kommt.

[0075] Die Ausführungsform der erfindungsgemäßen Analysevorrichtung **1** gemäß **Fig. 2** unterscheidet sich von der gemäß **Fig. 1** allein dadurch, daß nicht ein ATR-Körper **4**, sondern eine Vielzahl an ATR-Körpern **4**, **4'**, **4''**, **4'''** vorliegen. Auf diese Weise läßt sich der Massendurchsatz noch einmal beträchtlich erhöhen.

[0076] **Fig. 3** gibt eine Aufsicht auf einen Probenhalter **2** einer erfindungsgemäßen Vorrichtung **1** wieder. Dieser Probenhalter **2** verfügt über eine rechteckige Grundfläche mit insgesamt 96 Aufnahmevorrichtungen **8**, die in einem 8 × 12-Feld (angedeutet) vorliegen. Hierbei sind jeweils acht Aufnahmevorrichtung **8** nebeneinander in einer Reihe auf einer Linie beanstandet angeordnet. In einer bevorzugten Ausführungsform kann dasjenige Feld, das als erstes an die Meßfläche des ATR-Körpers herangefahren wird einen Tropfen einer Referenzflüssigkeit KA enthalten, mit der die Vorrichtung zunächst kalibriert wird. Die in der Reihe folgende Aufnahmevorrichtung enthält sodann eine Reinigungsflüssigkeit R, auf die in der folgenden Aufnahmevorrichtung eine erste zu vermessende Flüssigkeit M folgt. Hiernach schließen sich im Wechsel Reinigungs- und zu vermessende Flüssigkeitsproben an bis zum Ende der ersten Reihe. Abschließend bewegt die Positionier Vorrichtung den Probenhalter zu der benachbarten ersten Aufnahmevorrichtung der zweiten Reihe, die beispielsweise wiederum zunächst mit einer Referenzflüssigkeit KA zwecks Kalibrierung befüllt sein kann. Anschließend wechseln sich wieder Aufnahmevorrichtungen mit Reinigungs- und zu vermessender Flüssigkeit ab. Nach diesem Muster kann der gesamte Probenhalter beschickt werden.

[0077] **Fig. 4** zeigt einen alternativen Probenhalter

2, auf dem die Aufnahmevorrichtungen **8** auf einem Kreisumfang angeordnet sind. Für die Fortbewegung der Aufnahmevorrichtungen in die gewünschte Position reicht ein Winkelmotor ohne weiteres aus. Bei dieser Variante ist von besonderem Vorteil, daß sie ohne weiteres voll- oder halbautomatisch für einen Endlosbetriebsmodus verwendet werden kann. So können beispielsweise in Bereichen, die beabstandet sind von dem fixierten ATR-Körper, bereits vermessene Meßflüssigkeit oder die einmal benutzte Reinigungs- bzw. Referenzflüssigkeit aus ihren Aufnahmevorrichtungen entsorgt und gegebenenfalls gereinigt sowie anschließend wieder mit zu vermessender Flüssigkeit bzw. Reinigungs- bzw. Referenzflüssigkeit befüllt werden.

[0078] In **Fig. 5** ist eine alternative Ausführungsform eines Probenhalters **2** wiedergegeben. Auf dem Probenhalter sind Reihen an Aufnahmevorrichtungen **8** im wesentlichen sternförmig angeordnet. Bei dieser Ausführungsform kann eine Positionierung eine Aufnahmevorrichtung durch Rotation des Probenhalters unter einem ATR-Körper bewirkt werden.

[0079] Selbstverständlich sind zahlreiche weitere Varianten an Probenhaltern in beliebiger Geometrie und Anordnung der einzelnen Aufnahmevorrichtungen für die erfindungsgemäße Vorrichtung einsetzbar.

[0080] Die in der vorstehenden Beschreibung, in den Ansprüchen sowie in den Zeichnungen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in jeder beliebigen Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen wesentlich sein.

Patentansprüche

1. Vorrichtung (1) für die quantitative und/oder qualitative Bestimmung von IR-aktiven Inhaltsstoffen von wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeiten, umfassend

a) mindestens einen ersten ATR-Körper in Form eines Lichtleiters, der eine mit der zu vermessenden Flüssigkeit in Kontakt tretende Meßfläche umfaßt, der für die Meßstrahlung transparent oder teilweise transparent ist und der eine Brechzahl aufweist, die größer ist als die der bei der Messung an die Meßfläche angrenzenden Flüssigkeit, mindestens einen zweiten ATR-Körper (4) mit mindestens einer ebenen Begrenzungsfläche, die eine mit der zu vermessenden Flüssigkeit in Kontakt tretende Meßfläche (14) umfaßt, der für die Meßstrahlung transparent oder teilweise transparent ist und der eine Brechzahl aufweist, die größer ist als die der bei der Messung an die Meßfläche angrenzenden Flüssigkeit,

b) mindestens einen Probenhalter (2), enthaltend mindestens eine Aufnahmevorrichtung (8) für die zu vermessende Flüssigkeit mit einer Auflagefläche (16)

für diese Flüssigkeit und einem Rand (10), die dimensioniert ist, um einen Kontakt der Meßfläche (14) des ersten oder zweiten ATR-Körpers (4) mit der Oberfläche der in der Aufnahmevorrichtung (8) vorliegenden, zu vermessenden Flüssigkeit zu gewährleisten, und

c) mindestens eine Positioniervorrichtung (18), um die Oberfläche der Flüssigkeit und die Meßfläche (14) des ersten oder zweiten ATR-Körpers (4) reversibel in Kontakt zu bringen.

2. Vorrichtung (1) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufnahmevorrichtung (8) ausgelegt ist, um mindestens einen Tropfen aufzunehmen.

3. Vorrichtung (1) nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufnahmevorrichtung (8) ausgelegt ist, um eine Flüssigkeitsmenge mit einem Volumen im Bereich von 0,1 bis 400 µl, insbesondere von 1 bis 50 µl, aufzunehmen.

4. Vorrichtung (1) nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die in der Aufnahmevorrichtung (8) der Auflagefläche (16) gegenüberliegende Seite der zu vermessenden Flüssigkeit bei im wesentlichen vertikaler Ausrichtung des Probenhalters (2) oberhalb des Randes (10) der Aufnahmevorrichtung (8) liegt.

5. Vorrichtung (1) nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßfläche (14) des ATR-Körpers (4) eine Fläche im Bereich von 1 bis 100 mm², insbesondere im Bereich von 2 bis 20 mm² aufweist.

6. Vorrichtung (1) nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßfläche (14) zumindest partiell eine, insbesondere hydrophobe, Beschichtung aufweist.

7. Vorrichtung (1) nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufnahmevorrichtung (8) muldenförmig ausgestaltet ist.

8. Vorrichtung (1) nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufnahmevorrichtung eine Vorrichtung zur Blutentnahme, enthaltend mindestens einen Kapillarspalt, darstellt oder Bestandteil derselben ist.

9. Vorrichtung (1) nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Probenhalter (2) einen Träger mit einer Vielzahl an Aufnahmevorrichtungen (8) umfaßt.

10. Vorrichtung (1) nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufnahmevorrichtungen (8) auf dem Probenhalter (2) linear oder spiralförmig an-

geordnet sind.

11. Vorrichtung (1) nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Probenhalter mindestens zwei, insbesondere eine Vielzahl an aufeinander folgenden linearen Reihen an Aufnahmevorrichtungen (8) umfaßt.

12. Vorrichtung (1) nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß auf dem Probenhalter eine Vielzahl an Reihen an Aufnahmevorrichtungen zueinander sternförmig ausgerichtet sind.

13. Vorrichtung (1) nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Probenhalter eine Vielzahl an Öffnungen oder Einlässen enthält, in denen jeweils eine Vorrichtung zur Blutentnahme, enthaltend mindestens einen Kapillarspalt, oder ein Bestandteil derselben vorliegt.

14. Vorrichtung (1) nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Positioniervorrichtung (18) ausgelegt ist, um die Meßfläche (14) des ATR-Körpers (4) in Richtung auf eine in einer Aufnahmevorrichtung (8) des Probenhalters (2) vorliegende Flüssigkeitsmenge oder von dieser weg und/oder um den Probenhalter (2) in Richtung auf die Meßfläche (14) oder von dieser weg zu bewegen, insbesondere um einen Kontakt herzustellen bzw. aufzuheben.

15. Vorrichtung (1) nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Positioniervorrichtung (18) ausgelegt ist, um einen Abstand zwischen der Meßfläche (14) und dem Rand (10) der Aufnahmevorrichtung (8) herzustellen, der kleiner 1 mm, vorzugsweise kleiner 15 µm ist, ohne daß die Meßfläche (14) den Rand (10) berührt.

16. Vorrichtung (1) nach einem der vorangehenden Ansprüche, ferner gekennzeichnet durch eine Infrarotmeßvorrichtung, umfassend den ATR-Körper (4), mindestens eine Infrarotlichtquelle, mindestens einen Detektor und mindestens eine Auswerteeinheit.

17. Vorrichtung (1) nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Infrarotlichtquelle einen oder mehrere Quantenkaskadenlaser umfaßt.

18. Vorrichtung (1) nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Infrarotlichtquelle ein kontinuierliches Spektrum emittiert.

19. Vorrichtung (1) nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Auswerteeinheit geeignet ist, um die vom Detektor aufgezeichneten Signale mittels Fourier-Transformation auszuwerten.

20. Vorrichtung (1) nach einem der vorangehen-

den Ansprüche, ferner umfassend mindestens eine Befüllvorrichtung zum Befüllen und/oder Spülen mindestens einer, insbesondere sämtlicher Aufnahmevorrichtungen, und/oder mindestens eine Trockenvorrichtung zum Trocknen von mindestens einer entleerten und/oder gespülten Aufnahmevorrichtung.

21. Vorrichtung (1) nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Positioniervorrichtung (18) ausgelegt ist, um eine Vielzahl an auf dem Probenhalter (2) vorliegenden Aufnahmevorrichtungen (8) bzw. die darin vorliegende, zu vermessende Flüssigkeit sukzessive, insbesondere automatisch, an die Meßfläche (14) des ATR-Körpers (4) heran und nach erfolgter Messung wieder weg zu führen.

22. Verwendung der Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche zur, insbesondere gleichzeitigen, qualitativen und/oder quantitativen Bestimmung von Inaktiven Inhaltsstoffen in wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeiten.

23. Verwendung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die zu vermessenden wäßrigen Flüssigkeiten Blut, Serum, Speichel, Schweiß, Sperma, Urin, Lymphe, Spinalflüssigkeit, interstitielle Körperflüssigkeit, Bier, Milch, Milchprodukte, Wein, Fruchtsaft, Spirituosen oder Softdrinks umfassen und daß die nichtwäßrigen Flüssigkeiten organische Lösungsmittel umfassen.

24. Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 21 zur quantitativen Bestimmung von Glukose, Albumin, Gesamtprotein, Harnstoff, Cholesterin und/oder Triglyceriden in Blut, Serum, Urin, Speichel, Schweiß, Sperma oder interstitieller Körperflüssigkeit.

25. Verfahren zur quantitativen und/oder qualitativen Bestimmung von IR-aktiven Inhaltsstoffen in wässerigen oder nicht-wässerigen Flüssigkeiten unter Einsatz einer Vorrichtung gemäß den Ansprüchen 1 bis 21, umfassend die Schritte

a) Einführen einer Flüssigkeitsprobe, insbesondere mindestens eines Tropfens, der zu vermessenden Flüssigkeitsprobe in eine erste Aufnahmevorrichtung des Probenhalters,

b) Inkontaktbringen der Meßfläche des ersten oder zweiten ATR-Körpers mit der Oberfläche der in einer ersten Aufnahmevorrichtung vorliegenden, zu vermessen den Flüssigkeit, so daß eine Fläche bedeckt ist, die so groß ist wie oder größer ist als die optisch aktive ATR-Fläche,

c) Vermessen der Flüssigkeitsprobe, enthaltend mindestens einen IR-aktiven Inhaltsstoff unter Verwendung einer Infrarotmeßvorrichtung, umfassend das Durchleiten von von einer Infrarotlichtquelle ausgehender IR-Strahlung durch den ATR-Körper und Detektieren der von dem ATR-Körper ausgehenden Si-

gnale in mindestens einer Detektiereinheit, und d) Entfernen der Meßfläche des ATR-Körpers von der Oberfläche der Flüssigkeit, wobei nach Schritt c) und/oder d) die detektierten Signale in einer Auswerteeinheit zwecks qualitativer und/oder quantitativer Bestimmung mindestens eines Inhaltsstoffs der Flüssigkeitsprobe ausgewertet werden.

26. Verfahren nach Anspruch 25, ferner umfassend die Schritte

e) Reinigen der Meßfläche des ATR-Körpers,

f) Inkontaktbringen der gereinigten Meßfläche des ATR-Körpers mit der Oberfläche einer in einer zweiten Aufnahmevorrichtung vorliegenden zu vermessenden Flüssigkeitsprobe,

g) Vermessen der Flüssigkeitsprobe, enthaltend mindestens einen IR-aktiven Inhaltsstoff unter Verwendung einer Infrarotmeßvorrichtung, umfassend das Durchleiten von von einer Infrarotlichtquelle ausgehender IR-Strahlung durch den ATR-Körper und Detektieren der von dem ATR-Körper ausgehenden Signale in mindestens einer Detektiereinheit, und

h) Entfernen der Meßfläche des ATR-Körpers von der Oberfläche der Flüssigkeit; wobei nach Schritt g) und/oder h) die detektierten Signale in einer Auswerteeinheit zwecks qualitativer und/oder quantitativer Bestimmung mindestens eines Inhaltsstoffs der Flüssigkeitsprobe ausgewertet werden

27. Verfahren nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Schritte e) bis h) mindestens zweimal, insbesondere mehrmals, durchlaufen werden.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 25 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßfläche des ATR-Körpers nach der Kontaktierung mit der in einer Aufnahmevorrichtung vorliegenden, zu vermessen den Flüssigkeit mit einer Reinigungsflüssigkeit, die in einer weiteren, insbesondere benachbarten, Aufnahmevorrichtung auf dem Probenhalter vorliegt, in Kontakt gebracht wird.

29. Verfahren nach einem der Ansprüche 25 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Flüssigkeit in der Aufnahmevorrichtung für eine Dauer von 1 bis 60 Sekunden vermessen wird.

30. Verfahren nach einem der Ansprüche 25 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß eine Vielzahl von auf dem Probenhalter in den Aufnahmevorrichtungen (8) vorliegenden Flüssigkeitsmengen sukzessive, insbesondere automatisch, vermessen wird.

31. Verfahren nach einem der Ansprüche 25 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine in einer Aufnahmevorrichtung des Probenhalters vorliegende, zu vermessende Flüssigkeit eine Referenzprobe darstellt.

32. Verfahren nach einem der Ansprüche 25 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßfläche des ATR-Körpers nach einem Meßschritt und/oder einem Reinigungsschritt einem Trocknungsschritt unterzogen wird.

33. Verfahren nach einem der Ansprüche 25 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufnahmevorrichtungen auf oder in dem Probenhalter umlaufend auf mindestens einem Kreisumfang angeordnet sind.

34. Verfahren nach einem der Ansprüche 25 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß die in der Aufnahmevorrichtung vorliegende Meßflüssigkeit ein Volumen im Bereich von 0,1 bis 400 µl, insbesondere 1 bis 50 µl, aufweist.

35. Verfahren nach einem der Ansprüche 25 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßfläche zumindest abschnittsweise eine, insbesondere hydrophobe, Beschichtung aufweist, insbesondere mit einer Dicke im Bereich von 2 nm bis 250 nm.

36. Verfahren nach einem der Ansprüche 25 bis 35, dadurch gekennzeichnet, daß eine Vielzahl an in der Flüssigkeitsprobe vorliegenden IR-aktiven Inhaltsstoffen simultan vermessen und im wesentlichen simultan qualitativ und/oder quantitativ bestimmt wird.

37. Verfahren nach einem der Ansprüche 25 bis 36, ferner umfassend die Schritte

i) Einführen einer Referenzflüssigkeit, insbesondere mindestens eines Tropfens der Referenzflüssigkeit, in eine dritte Aufnahmevorrichtung des Probenhalters,

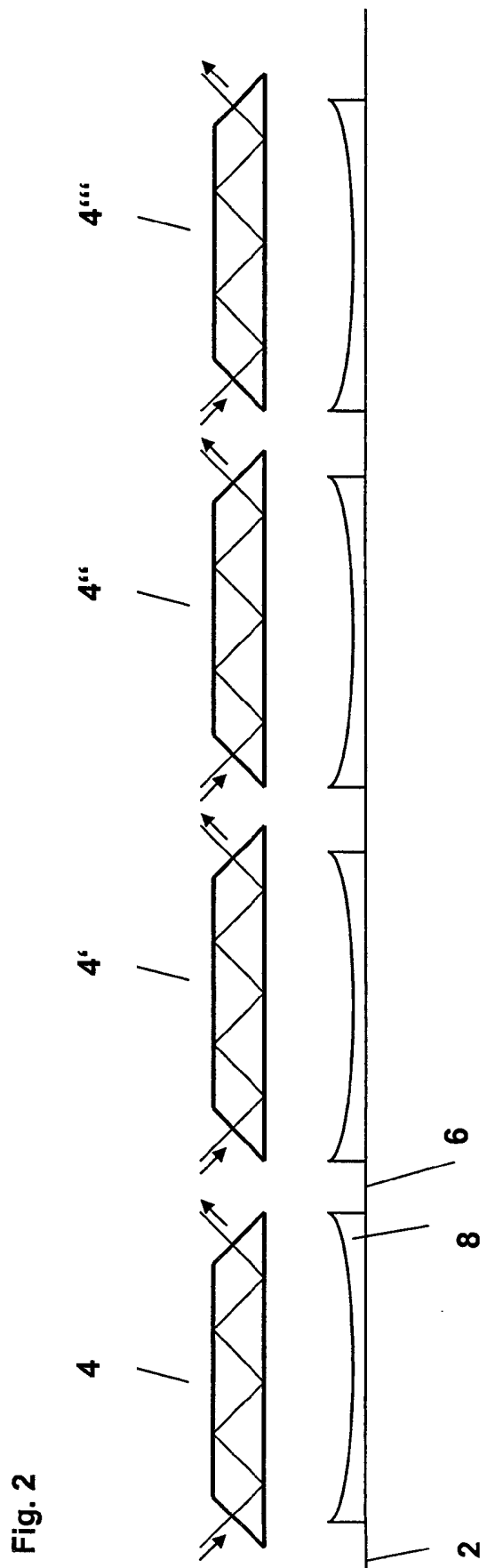
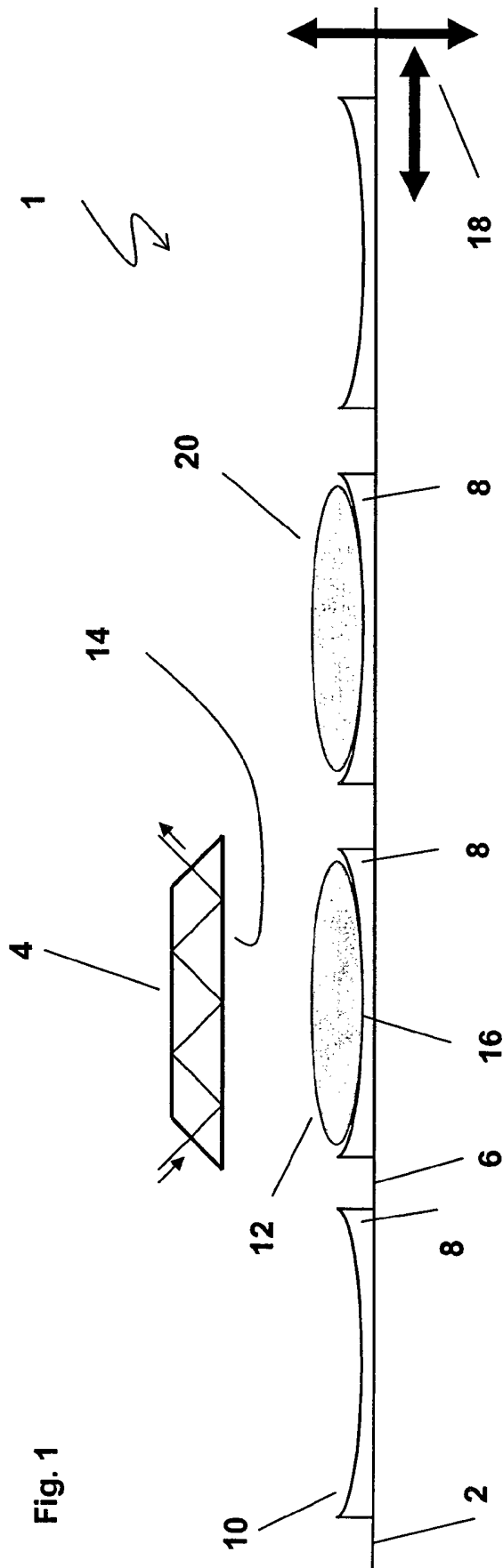
j) Inkontaktbringen der Meßfläche des ersten oder zweiten ATR-Körpers mit der Oberfläche der in der dritten Aufnahmevorrichtung vorliegenden, zu vermessenden Referenzflüssigkeit, so daß vorzugsweise eine Fläche bedeckt ist, die so groß ist wie oder größer ist als die optisch aktive ATR-Fläche,

k) Vermessen der Referenzflüssigkeit, enthaltend mindestens einen IR-aktiven Referenzinhaltsstoff unter Verwendung einer Infrarotmeßvorrichtung, umfassend das Durchleiten von von einer Infrarotlichtquelle ausgehender IR-Strahlung durch den ATR-Körper und Detektieren der von dem ATR-Körper ausgehenden Signale in mindestens einer Detektiereinheit, und

l) Entfernen der Meßfläche des ATR-Körpers von der Oberfläche der Referenzflüssigkeit, wobei nach Schritt k) und/oder 1) die detektierten Signale in einer Auswerteeinheit zwecks qualitativer und/oder quantitativer Bestimmung mindestens eines Referenzinhaltsstoffs der Flüssigkeitsprobe ausgewertet werden.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



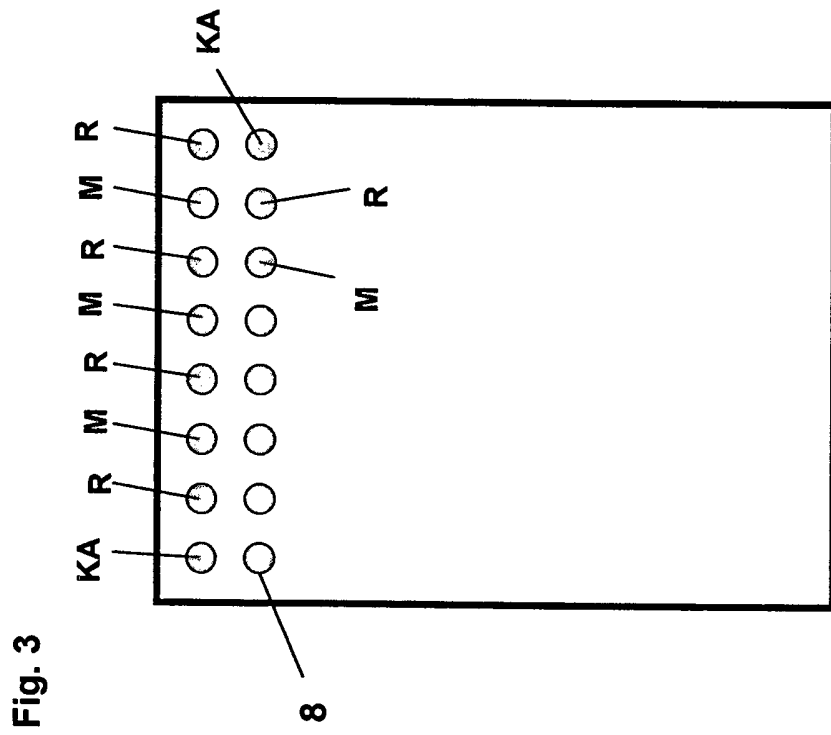
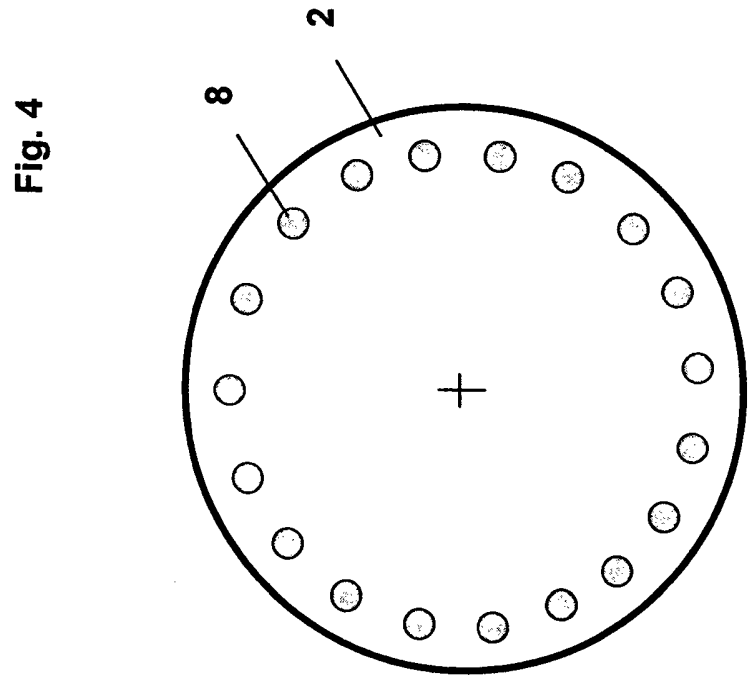


Fig. 5

