



(10) **DE 10 2019 128 546 A1** 2021.04.22

(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2019 128 546.1**
(22) Anmeldetag: **22.10.2019**
(43) Offenlegungstag: **22.04.2021**

(51) Int Cl.: **G01N 21/59** (2006.01)
G01N 21/25 (2006.01)
G01N 21/64 (2006.01)
G01N 21/01 (2006.01)

(71) Anmelder:
Byonoy GmbH, 22767 Hamburg, DE

(74) Vertreter:
**Seemann & Partner Patentanwälte mbB, 20095
Hamburg, DE**

(72) Erfinder:
Nazirizadeh, Yousef, 60326 Frankfurt, DE;
Behrends, Volker, 24105 Kiel, DE; Metz,
Sebastian, 20259 Hamburg, DE

(56) Ermittelter Stand der Technik:

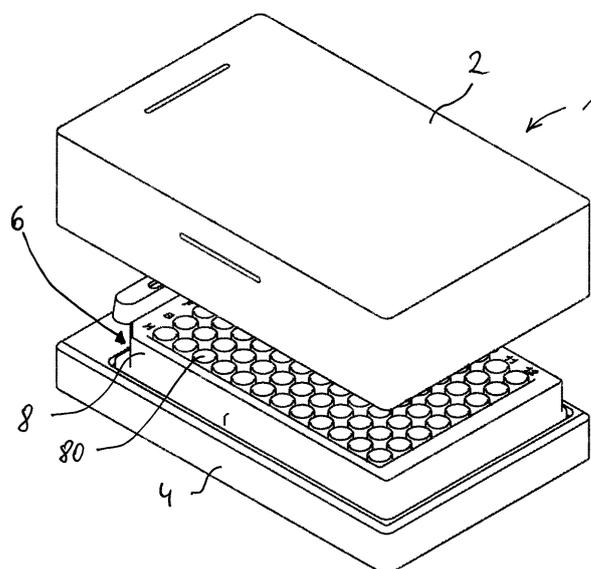
DE	102 46 481	A1
DE	20 2010 018 011	U1
DE	20 2012 103 003	U1
GB	2 014 305	A
US	2013 / 0 228 675	A1
US	2016 / 0 051 982	A1
EP	0 545 673	A1
EP	0 909 947	A2
WO	2016/ 205 736	A1
CN	103 234 960	A
JP	S63- 298 137	A

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

(54) Bezeichnung: **Transmissionsvorrichtung zur Untersuchung von Proben in Kavitäten einer Mikrotiterplatte und Verfahren zum Untersuchen von Proben in Kavitäten einer Mikrotiterplatte mittels Transmission**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Transmissionsvorrichtung (1) zur Untersuchung von Proben in Kavitäten (80) einer Mikrotiterplatte (8), sowie ein entsprechendes Verfahren. Die Transmissionsvorrichtung (1) umfasst eine Beleuchtungseinrichtung (2) und eine mit der Beleuchtungseinrichtung zusammensetzbare Detektionseinrichtung (4), zwischen denen im zusammengesetzten Zustand der Transmissionsvorrichtung (1) ein Zwischenraum (6) ausgebildet ist, der dazu eingerichtet ist, eine Mikrotiterplatte (8) aufzunehmen, wobei die Beleuchtungseinrichtung (2) wenigstens eine Emissionsquelle (20) aufweist, die ausgebildet ist, von der Emissionsquelle (20) erzeugtes Emissionslicht auf mehrere Teilstrahlengänge (25) aufzuteilen, die im zusammengesetzten Zustand der Transmissionsvorrichtung durch den Zwischenraum (6) verlaufen, wobei die Detektionseinrichtung (4) Detektoreinheiten aufweist, die ausgebildet und angeordnet sind, entlang der Transmissionsstrahlengänge einfallende Lichtsignale separat zu messen. Erfindungsgemäß sind die Beleuchtungseinrichtung (2) und die Detektionseinrichtung (4) so ausgebildet, dass die Transmissionsvorrichtung (1) im zusammengesetzten Zustand als geschlossener Messaufbau ausgestaltet ist und der Zwischenraum (6) lichtdicht von der Umgebung abgeschirmt ist.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Transmissionsvorrichtung zur Untersuchung von Proben in Kavitäten einer Mikrotiterplatte, umfassend eine Beleuchtungseinrichtung und eine mit der Beleuchtungseinrichtung zusammensetzbare Detektionseinrichtung, zwischen denen im zusammengesetzten Zustand der Transmissionsvorrichtung ein Zwischenraum ausgebildet ist, der dazu eingerichtet ist, eine Mikrotiterplatte aufzunehmen, wobei die Beleuchtungseinrichtung wenigstens eine Emissionsquelle aufweist, die ausgebildet ist, von der Emissionsquelle erzeugtes Emissionslicht auf mehrere Teilstrahlengänge aufzuteilen, die im zusammengesetzten Zustand der Transmissionsvorrichtung durch den Zwischenraum verlaufen, wobei die Detektionseinrichtung Detektoreinheiten aufweist, die ausgebildet und angeordnet sind, entlang der Transmissionsstrahlengänge einfallende Lichtsignale separat zu messen. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zum Untersuchen von Proben in Kavitäten einer Mikrotiterplatte mittels Transmission.

[0002] Die Erfindung betrifft eine Transmissionsvorrichtung zur Untersuchung von Proben in Kavitäten einer Mikrotiterplatte, umfassend eine Beleuchtungseinrichtung und eine Detektionseinrichtung, zwischen denen ein Zwischenraum ausgebildet ist, der dazu eingerichtet ist, eine Mikrotiterplatte aufzunehmen, wobei die Beleuchtungseinrichtung wenigstens eine Emissionsquelle aufweist, die zur Erzeugung von Emissionslicht ausgebildet ist.

[0003] Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zum Untersuchen von Proben in Kavitäten einer Mikrotiterplatte mittels Transmission, wobei die Mikrotiterplatte in einem Zwischenraum zwischen einer Beleuchtungseinrichtung und einer Detektionseinrichtung angeordnet wird, wobei Emissionslicht während eines ersten Zeitraums in der Beleuchtungseinrichtung mittels einer Emissionsquelle erzeugt wird.

[0004] Zur einfachen Handhabung von Proben werden im medizinischen, biologischen und chemischen Bereich vielfach Mikrotiterplatten verwendet. Solche Mikrotiterplatten weisen eine Anzahl Näpfchen oder Kavitäten auf, in denen die Proben angeordnet werden. Um die Handhabung von Mikrotiterplatten zu vereinfachen, sind die Abmessungen der Mikrotiterplatten gemäß eines ANSI-Standards genormt. Es existieren verschiedene Formate der Mikrotiterplatten, die über eine unterschiedliche Anzahl von Kavitäten verfügen, beispielsweise zwölf, achtundvierzig, sechsundneunzig, dreihundertvierundachtzig und tausendfünfhundertsechunddreißig. Damit kann eine Vielzahl von Untersuchungen innerhalb kurzer Zeit ausgeführt werden.

[0005] Zur weiteren Automatisierung ist es außerdem wünschenswert, das Handling und die Untersuchungen durch ein Roboter- oder Liquid-Handling-System durchführen zu lassen.

[0006] Ein häufig eingesetztes Untersuchungsverfahren für Proben in Mikrotiterplatten sind Transmissionsuntersuchungen, bei denen Licht durch die Kavitäten und die darin enthaltenen Proben geleitet und das transmittierte Licht gemessen wird. Auf diese Weise lässt sich Aufschluss über Eigenschaften der Proben gewinnen. Beispielsweise kommt vielfach bei „Enzyme-Linked Immunosorbent Assay“ (ELISA)-Untersuchungen ein Transmissionsverfahren zum Einsatz. Bei ELISA-Untersuchungen werden Antigene nachgewiesen, indem die Antigene über einen Erstantikörper absorptiv gebunden werden und ein Enzym-gekoppelter Zweitantikörper zu einer Reaktion eines Farbstoffsubstrats führt. Diese Reaktion des Farbstoffsubstrats lässt sich mit der ELISA-Untersuchung nachweisen.

[0007] Außer der Messung der Reaktion eines Farbstoffsubstrats kann beispielsweise auch eine Fluoreszenz gemessen werden, zu der es nach der Einstrahlung des Lichts kommt.

[0008] Vorrichtungen, mit denen Transmissionsuntersuchungen von Proben in Mikrotiterplatten durchgeführt werden, sind zumeist groß, teuer und aufwendig zu bedienen. Dies liegt darin begründet, dass in diesen Vorrichtungen häufig eine Mechanik zum Verfahren einer Emissionsquelle und des Detektors vorgesehen ist. Mit einer solchen Mechanik können alle Kavitäten der Mikrotiterplatte nacheinander angefahren und das transmittierte Licht aus den Kavitäten gemessen werden. Allerdings benötigt eine solche Mechanik zusätzlichen Bauraum und verursacht zusätzliche Kosten bei der Herstellung der Vorrichtung. Fehlfunktionen in der Mechanik führen zudem zu einem Ausfall der Vorrichtung.

[0009] Weiterhin sehen diese Vorrichtungen vielfach eine Abschirmung des Messraums vor, in dem die Mikrotiterplatte während der Messung angeordnet ist. Dadurch wird der Detektor vor dem Einfall von Streulicht geschützt. Nachteilig nimmt diese Abschirmung aber ebenfalls Bauraum in Anspruch, so dass diese Vorrichtungen entsprechend große Abmessungen aufweisen.

[0010] In der nicht vorveröffentlichten deutschen Patentanmeldung Nr. 10 2018 111 033.2 der Anmelderin wird hierzu eine in offener Bauweise ausgeführte Transmissionsvorrichtung zur Untersuchung von Proben in Kavitäten einer Mikrotiterplatte vorgestellt, die eine Beleuchtungseinrichtung und eine Detektionseinrichtung umfasst, zwischen denen ein Zwischenraum ausgebildet ist, der dazu eingerichtet ist, eine Mikrotiterplatte aufzunehmen, die von ei-

ner Seite der Transmissionsvorrichtung durch eine Einschuböffnung eingeschoben und ebenso wieder entnommen wird. Die Beleuchtungseinrichtung weist wenigstens eine Emissionsquelle auf, die zur Erzeugung von Emissionslicht ausgebildet ist und ist dazu eingerichtet, das von der Emissionsquelle erzeugte Emissionslicht auf mehrere Teilstrahlengänge aufzuteilen, wobei mehrere der Teilstrahlengänge als Transmissionsstrahlengänge durch den Zwischenraum zu jeweils einer Detektoreinheit der Detektionseinrichtung verlaufen und wobei die Detektionseinrichtung dazu ausgebildet ist, entlang der Transmissionsstrahlengänge einfallende Lichtsignale mittels der Detektoreinheiten für jeden Transmissionsstrahlengang separat zu messen.

[0011] Zur Lösung des Problems des durch die Einschuböffnung eintretenden Umgebungslichts auf die Messung wird in der ebenfalls nicht veröffentlichten deutschen Patentanmeldung Nr. 10 2018 111 033.2 der Anmelderin bei einer ähnlich ausgestalteten Transmissionsvorrichtung vorgeschlagen, dass die Detektionseinrichtung einen winkelabhängigen Filter umfasst, der zwischen der Beleuchtungseinrichtung und dem wenigstens einen Detektor im Strahlengang des Emissionslichts angeordnet ist und im Wesentlichen nur solche Lichtstrahlen durchlässt, deren Einfallswinkel kleiner als ein vorgegebbarer Grenzwinkel sind. Dies schaltet Umgebungslicht effektiv aus.

[0012] Die Aufgabe der Erfindung besteht demgegenüber darin, eine Transmissionsvorrichtung zur Untersuchung von Proben in Kavitäten einer Mikrotiterplatte und Verfahren zum Untersuchen von Proben in Kavitäten einer Mikrotiterplatte mittels Transmission bereitzustellen, mit denen diese Untersuchungen einfach und genau durchgeführt werden können.

[0013] Diese Aufgabe wird gelöst durch eine Transmissionsvorrichtung zur Untersuchung von Proben in Kavitäten einer Mikrotiterplatte, umfassend eine Beleuchtungseinrichtung und eine mit der Beleuchtungseinrichtung zusammensetzbare Detektionseinrichtung, zwischen denen im zusammengesetzten Zustand der Transmissionsvorrichtung ein Zwischenraum ausgebildet ist, der dazu eingerichtet ist, eine Mikrotiterplatte aufzunehmen, wobei die Beleuchtungseinrichtung wenigstens eine Emissionsquelle aufweist, die ausgebildet ist, von der Emissionsquelle erzeugtes Emissionslicht auf mehrere Teilstrahlengänge aufzuteilen, die im zusammengesetzten Zustand der Transmissionsvorrichtung durch den Zwischenraum verlaufen, wobei die Detektionseinrichtung Detektoreinheiten aufweist, die ausgebildet und angeordnet sind, entlang der Transmissionsstrahlengänge einfallende Lichtsignale separat zu messen, dadurch gekennzeichnet, dass die Beleuchtungseinrichtung und die Detektionseinrichtung so ausgebildet sind, dass die Transmissionsvorrichtung im zu-

sammengesetzten Zustand als geschlossener Messaufbau ausgestaltet.

[0014] Diese Erfindung beruht auf dem Grundgedanken, dass es für die Transmissionsmessung günstig ist, sämtliches Umgebungslicht abzuschirmen. Dies wird mit dem geschlossenen Messaufbau erreicht, in dem auf den winkelabhängigen Filter der vorherigen Lösung verzichtet werden kann. Ein geschlossener Messaufbau kann allerdings keine Einschuböffnung haben, da diese eine Öffnung im Aufbau darstellt, durch die Licht einbringen kann. Die Mikrotiterplatte kann daher nicht seitlich in die Transmissionsvorrichtung eingeschoben werden. Aus diesem Grund ist die Transmissionsvorrichtung zweiteilig zusammensetzbar ausgebildet mit einer Beleuchtungseinrichtung und einer Detektionseinrichtung, die in der bisherigen offenen Bauweise eine Baueinheit bildeten. Die Beleuchtungseinrichtung und die Detektionseinrichtung sind aus diesem Grund so aufeinander zugeschnitten, dass sie beim Zusammensetzen den Zwischenraum lichtdicht von der Umgebung abschirmen. Der, insbesondere lichtdicht, geschlossene Messaufbau ermöglicht eine einfache und genaue Messung.

[0015] Vorteilhafterweise weisen die Beleuchtungseinrichtung und die Detektionseinrichtung wenigstens abschnittsweise zueinander komplementäre Formen auf, die beim Zusammensetzen der Transmissionsvorrichtung eine Selbstzentrierung bewirken. Damit ist das Zusammensetzen sehr einfach und wenig fehleranfällig und garantiert so auf einfache Weise die Lichtdichtigkeit der Transmissionsvorrichtung.

[0016] In Ausführungsformen weisen die Beleuchtungseinrichtung und die Detektionseinrichtung zueinander komplementäre Formen auf, die aufeinandergelegt oder ineinandergreifend einen lichtdichten Abschluss des Zwischenraums bewirken und/oder Mittel zum Ausschluss von Umgebungslicht aufweisen. Die zueinander komplementären Formen können die Selbstzentrierung unterstützen oder verursachen und sorgen als solche für die Lichtdichtigkeit.

[0017] In einer vorteilhaften Weiterbildung weisen die Beleuchtungseinrichtung und die Detektionseinrichtung zueinander passende und/oder komplementäre elektrische, optische und/oder drahtlose Verbindungsmittel auf, wobei die Verbindungsmittel insbesondere als elektrische und/oder optische Steckverbindung oder Steckverbindungen ausgestaltet sind, die beim Zusammensetzen der Transmissionsvorrichtung ineinandergreifen oder aufeinander ausgerichtet werden. Da die Beleuchtungseinrichtung und die Detektionseinrichtung erfindungsgemäß in der zweiteiligen Ausführungsform voneinander getrennt ausgeführt sind, wird durch den Einsatz von Verbindungsmitteln erreicht, dass eine in der Detektionsein-

richtung oder der Beleuchtungseinrichtung angeordnete Steuereinheit im zusammengesetzten Zustand der Transmissionsvorrichtung auch die jeweils andere Einheit steuern kann. Auf diese Weise können gleichzeitig die Beleuchtungseinrichtung mit den verschiedenen Beleuchtungsmitteln und die Detektionseinheit mit den speziellen Detektionsanforderungen für jede einzelne Messung gesteuert werden.

[0018] Vorzugsweise ist die Detektionseinrichtung dazu ausgebildet, die Lichtsignale für jeden Transmissionsstrahlengang simultan zu messen. Vorteilhaft wird durch eine simultane Messung der Lichtsignale aus mehreren Kavitäten einer Mikrotiterplatte die Dauer für eine Untersuchung der Proben reduziert.

[0019] Insbesondere ist für jede Kavität eines vorgebbaren Formats von Mikrotiterplatten jeweils ein Transmissionsstrahlengang vorgesehen. Gemäß einer Ausführungsform ist die Beleuchtungseinrichtung dazu eingerichtet, das von der Emissionsquelle erzeugte Emissionslicht auf wenigstens sechsundneunzig Teilstrahlengänge aufzuteilen, wobei sechsundneunzig der Teilstrahlengänge als Transmissionsstrahlengänge vorgesehen sind und wobei die Detektionseinrichtung sechsundneunzig Detektoreinheiten umfasst. Eine Transmissionsvorrichtung gemäß dieser Ausführungsform kann Proben in allen Kavitäten einer Mikrotiterplatte mit sechsundneunzig Kavitäten simultan untersuchen. Dadurch wird eine Transmissionsvorrichtung bereitgestellt, die raumsparend und kostengünstig ist und Untersuchungen mit geringem Zeitaufwand durchführt.

[0020] Es sind ebenfalls alternative Ausführungsformen der Transmissionsvorrichtung vorgesehen, die beispielsweise zur Untersuchung von Proben in einer Mikrotiterplatte mit sechs, zwölf, vierundzwanzig, achtundvierzig, dreihundertvierundachtzig oder eintausendfünfhundertsechsdreißig Kavitäten ausgestaltet sind. Bei diesen Ausführungsformen entspricht jeweils die Zahl der Transmissionsstrahlengänge und der Detektoreinheiten der Anzahl der Kavitäten der Mikrotiterplatte.

[0021] Gemäß einer Ausführungsform sind alle Teilstrahlengänge Transmissionsstrahlengänge. Gemäß einer alternativen Ausführungsform ist wenigstens einer der Teilstrahlengänge ein Referenzstrahlengang, der dazu eingerichtet ist, das Emissionslicht zu einer Referenzdetektoreinheit, die in der Beleuchtungseinrichtung angeordnet ist, zu leiten. In dieser Ausführungsform sind somit nicht alle Teilstrahlengänge Transmissionsstrahlengänge, sondern wenigstens einer der Teilstrahlengänge ist ein Referenzstrahlengang. Mittels des Referenzdetektors lässt sich beispielsweise die Intensität des Emissionslichts messen, wodurch eine Alterung der Emissionsquelle

und/oder eine Veränderung der Intensität des Emissionslichts nachweisbar sind.

[0022] Der Zwischenraum ist vorzugsweise im Wesentlichen formkomplementär zu der in den Zwischenraum einbringbaren oder befindlichen Mikrotiterplatte. Mit anderen Worten ist der Zwischenraum so ausgestaltet, dass eine Mikrotiterplatte passgenau aufnehmbar ist, so dass die Abmessungen der Transmissionsvorrichtung klein gehalten werden.

[0023] Weiterhin vorzugsweise umfasst die Beleuchtungseinrichtung bevorzugt einen Lichtmischer, der dazu ausgebildet ist, das von der Emissionsquelle erzeugte Emissionslicht zu homogenisieren und mit gleichmäßiger Intensität auf die Teilstrahlengänge zu verteilen, wobei insbesondere der Lichtmischer einen rechteckigen Querschnitt aufweist.

[0024] Der Lichtmischer ist beispielsweise ein längserstreckter Körper mit rechteckigem Querschnitt, in dem das Emissionslicht der Emissionsquelle homogenisiert wird. Dadurch wird erreicht, dass die Intensität des Emissionslichts in jedem Teilstrahlengang gleich ist und es zu keiner Verfälschung der Untersuchung durch unterschiedliche Intensitäten kommt.

[0025] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform verlaufen die Teilstrahlengänge in der Beleuchtungseinrichtung in jeweils einem Lichtleiter, die mit ihren Eintrittsseiten gebündelt an dem Lichtmischer anliegen, wobei die Lichtleiter, in denen die Transmissionsstrahlengänge verlaufen, dazu eingerichtet sind, einen Anteil des Emissionslichts von dem Lichtmischer zu jeweils einer Emissionsöffnung der Beleuchtungseinrichtung zu leiten, wobei insbesondere die Emissionsöffnungen als Aussparungen in einer Halteplatte ausgebildet sind, wobei insbesondere in den Emissionsöffnungen Kugellinsen angeordnet sind.

[0026] Bevorzugt sind die Lichtleiter flexible Kabel, wie beispielsweise Glasfaserkabel oder polymere optische Fasern. Diese Lichtleiter liegen an ihrer Eintrittsseite gebündelt an dem Lichtmischer an, so dass das Emissionslicht gleichmäßig auf alle Lichtleiter übertragen wird. Die Austrittsseiten der Lichtleiter der Transmissionsstrahlengänge liegen an den Emissionsöffnungen an. Diese Emissionsöffnungen sind vorzugsweise zentral oberhalb der Kavitäten angeordnet, so dass das Emissionslicht durch die Lichtleiter geleitet wird und aus den Emissionsöffnungen in die Kavitäten eintritt. Zur Fokussierung des Emissionslichts sind vorzugsweise in den Emissionsöffnungen Kugellinsen vorgesehen.

[0027] Weiterhin umfasst die Emissionsquelle bevorzugt wenigstens zwei, insbesondere wenigstens drei, insbesondere wenigstens vier Leuchtdioden, wobei das Emissionslicht der Leuchtdioden im Lichtmischer zusammengeführt wird, wobei zwischen we-

nigstens einer der Leuchtdioden und dem Lichtmischer ein Interferenzfilter angeordnet ist, wobei insbesondere eine Kugellinse vor und insbesondere eine weitere Kugellinse hinter dem Interferenzfilter angeordnet sind. Beispielhaft kann eine erste Leuchtdiode zur Emission von Emissionslicht mit einer Wellenlänge von 405 nm, eine zweite Leuchtdiode zur Emission von Emissionslicht mit einer Wellenlänge von 450 nm, eine dritte Leuchtdiode zur Emission von Emissionslicht mit einer Wellenlänge von 540 nm und eine vierte Leuchtdiode zur Emission von Emissionslicht mit einer Wellenlänge von 630 nm eingerichtet sein. Die genannten Wellenlängen sind nicht einschränkend zu verstehen. Es können Leuchtdioden verschiedener Wellenlängen benutzt werden, die je nach Messanwendung beispielsweise im ultravioletten, im sichtbaren und/oder im infraroten Bereich liegen können.

[0028] Durch die Interferenzfilter werden die Spektren der Wellenlängen des Emissionslichts der Leuchtdioden begrenzt, so dass die Emissionsspektren jeweils schmalbandig sind. Durch die Kugellinsen, die zwischen den Leuchtdioden und den Interferenzfiltern angeordnet sind, wird das Emissionslicht vor dem Eintritt in die Interferenzfilter parallelisiert. Die zwischen den Interferenzfiltern und dem Lichtmischer angeordneten Kugellinsen koppeln das Licht in dem Lichtmischer ein.

[0029] Durch die Verwendung von vier Leuchtdioden, die bevorzugt über unterschiedliche Wellenlängen ihres Emissionslichts verfügen, können mit der Transmissionsvorrichtung unterschiedliche Untersuchungen an den Proben in der Mikrotiterplatte durchgeführt werden, ohne dass dafür eine weitere Transmissionsvorrichtung benötigt oder die Leuchtdioden ausgetauscht werden müssten.

[0030] Bevorzugt sind die Leuchtdioden horizontal nebeneinander angeordnet. Der Lichtmischer weist bevorzugt für jede Leuchtdiode einen separaten Arm auf, die in Ausbreitungsrichtung des Lichts zusammenlaufen. Alternativ weist die Grundfläche des Lichtmischers eine im Wesentlichen dreieckige Form auf, wobei in diesem Fall eine Seite des Dreiecks zur Einkopplung des Emissionslichts vorgesehen ist und die zwei anderen Seiten in Ausbreitungsrichtung des Lichts zusammenlaufen.

[0031] Weiterhin bevorzugt umfasst die Transmissionsvorrichtung Statusleuchten, die an der Außenseite der Transmissionsvorrichtung angeordnet sind und leuchten, wenn die Leuchtdioden Licht emittieren. Insbesondere wird ein Anteil des Emissionslichts jeder Leuchtdiode zur Beleuchtung von jeweils einer Statusleuchte verwendet.

[0032] Die Aufgabe wird weiterhin gelöst durch ein Verfahren zum Untersuchen von Proben in Kavitätä-

ten einer Mikrotiterplatte mittels Transmission, wobei die Mikrotiterplatte in einem Zwischenraum zwischen einer Beleuchtungseinrichtung und einer Detektionseinrichtung angeordnet wird, wobei Emissionslicht während eines ersten Zeitraums in der Beleuchtungseinrichtung mittels einer Emissionsquelle erzeugt wird, wobei das Emissionslicht in der Beleuchtungseinrichtung auf mehrere Teilstrahlengänge aufgeteilt wird, wobei mehrere der Teilstrahlengänge als Transmissionsstrahlengänge durch jeweils eine Kavität der Mikrotiterplatte zu jeweils einer Detektoreinheit der Detektionseinrichtung verlaufen und wobei während des ersten Zeitraums entlang der Transmissionsstrahlengänge einfallende Lichtsignale mittels der Detektoreinheiten für jeden Transmissionsstrahlengang separat gemessen werden, das dadurch weitergebildet ist, dass zum Anordnen der Mikrotiterplatte in dem Zwischenraum die Beleuchtungseinrichtung von der Detektionseinrichtung getrennt wird und nach dem Einsetzen der Mikrotiterplatte die Beleuchtungseinrichtung mit der Detektionseinrichtung zu einer geschlossenen und lichtdichten Transmissionsvorrichtung, insbesondere einer zuvor beschriebenen erfindungsgemäßen Transmissionsvorrichtung, zusammengesetzt wird.

[0033] Damit werden die mit der zuvor beschriebenen erfindungsgemäßen Transmissionsvorrichtung erzielten Vorteile, Eigenschaften und Merkmale ebenfalls verwirklicht.

[0034] Vorzugsweise verläuft durch jede Kavität der Mikrotiterplatte ein Transmissionsstrahlengang, wobei die Lichtsignale für jeden Transmissionsstrahlengang simultan gemessen werden. Somit werden die Lichtsignale für jede Kavität der Mikrotiterplatte separat und simultan gemessen, wodurch das Verfahren mit geringem Zeitaufwand durchführbar ist. Eine Mechanik zum Verfahren der Emissionsquelle oder eines Detektors ist damit überflüssig.

[0035] Gemäß einer Ausführungsform wird das Emissionslicht in der Beleuchtungseinrichtung auf wenigstens sechsundneunzig Teilstrahlengänge aufgeteilt, wobei sechsundneunzig der Teilstrahlengänge als Transmissionsstrahlengänge vorgesehen sind und wobei während des ersten Zeitraums entlang der Transmissionsstrahlengänge einfallende Lichtsignale mittels sechsundneunzig Detektoreinheiten für jeden Transmissionsstrahlengang separat gemessen werden. Das Verfahren ist besonders vorteilhaft, wenn Proben in einer Mikrotiterplatte mit einer hohen Anzahl von Kavitäten, wie beispielsweise sechsundneunzig, dreihundertvierundachtzig oder eintausendfünfhundertsechsunddreißig, untersucht werden sollen, da durch die Aufteilung des Emissionslichts der Zeitaufwand besonders stark reduziert wird.

[0036] Weiterhin wird vorzugsweise eine Alterung der Emissionsquelle und/oder eine Veränderung der

Wellenlängen der Intensität des Emissionslichts der Emissionsquelle mittels einer Referenzmessung gemessen, wobei das Emissionslicht über einen Referenzstrahlengang zu einer Referenzdetektoreinheit geleitet wird, die in der Beleuchtungseinrichtung angeordnet ist und die Intensität des Emissionslichts erfasst, wobei die Intensität des Emissionslichts mit zuvor gemessenen und/oder vorgegebenen Werten für die Intensität des Emissionslichts verglichen wird. Eine solche Referenzmessung kann beispielsweise vor und/oder nach der Untersuchung der Proben durchgeführt werden, um die Alterung der Leuchtdioden zu überwachen und die Qualität der Untersuchung zu überprüfen. Zusätzlich zu der Intensität des Emissionslichts können mittels der Referenzdetektoreinheit weitere Eigenschaften des Emissionslichts untersucht werden, beispielsweise, ob sich eine mittlere Wellenlänge des Emissionslichts einer Leuchtdiode verändert hat.

[0037] Weiterhin stellen vorzugsweise die während des ersten Zeitraums gemessenen Lichtsignale eine Lichtmessung dar, wobei während eines zweiten Zeitraums kein Emissionslicht durch die Kavitäten geleitet wird und die während des zweiten Zeitraums gemessenen Lichtsignale eine Dunkelmessung darstellen, wobei für jede Detektoreinheit separat jeweils eine Lichtmessung und jeweils eine Dunkelmessung durchgeführt wird, wobei für jede Detektoreinheit die Dunkelmessung von der Lichtmessung subtrahiert wird. Mit anderen Worten wird während des ersten Zeitraums für jede Detektoreinheit eine Lichtmessung und während des zweiten Zeitraums für jede Detektoreinheit eine Dunkelmessung durchgeführt. Die Mikrotiterplatte ist sowohl während des ersten Zeitraums als auch während des zweiten Zeitraums in dem Zwischenraum angeordnet. Da während des zweiten Zeitraums kein Emissionslicht durch die Kavitäten geleitet wird, entsprechen die während des zweiten Zeitraums gemessenen Lichtsignale einem Hintergrund, der beispielsweise durch Streulicht verursacht wird. Durch Subtrahieren der Dunkelmessung von der Lichtmessung wird somit vorteilhaft der Hintergrund aus den Messungen entfernt und die Qualität der Untersuchungen erhöht. Vorzugsweise sind der erste Zeitraum und der zweite Zeitraum gleich lang. Auf diese Weise kann die Dunkelmessung ohne weitere Umrechnung von der Lichtmessung subtrahiert werden.

[0038] Indem die Lichtmessung und die Dunkelmessung für jede Detektoreinheit separat gemessen werden, werden unterschiedliche Streulichtintensitäten am Ort der Detektoreinheiten berücksichtigt. Dadurch kann beispielsweise ausgeglichen werden, dass Detektoreinheiten, die dichter an der Öffnung der Transmissionsvorrichtung angeordnet sind, verstärkt Streulichteinfall ausgesetzt sind.

[0039] Weiterhin werden bevorzugt mehrere Messzyklen durchlaufen, wobei in jedem Messzyklus wenigstens eine Lichtmessung und wenigstens eine Dunkelmessung gemessen werden und von jeder in einem Messzyklus gemessenen Lichtmessung eine im selben Messzyklus von derselben Detektoreinheit gemessene Dunkelmessung subtrahiert wird. Beispielsweise besteht ein Messzyklus aus einer einzelnen Lichtmessung und einer einzelnen Dunkelmessung für jede Detektoreinheit, wobei der erste Zeitraum und der zweite Zeitraum jeweils 5 ms betragen. Dieser Messzyklus wird vielfach wiederholt, wobei jeweils das in einem Messzyklus gemessene Dunkelsignal von dem im selben Messzyklus von derselben Detektoreinheit gemessenen Lichtsignal subtrahiert wird. Auf diese Weise ist es möglich, den Einfluss von sich verändernden Streulichtverhältnissen auszugleichen, beispielsweise durch eine flackernde Zimmerbeleuchtung, eine Veränderung der Helligkeit des einfallenden Tageslichts, den Schatten einer vorbeilaufenden Person oder ähnliches. Vorzugsweise ist die Zeitdauer eines Messzyklus möglichst klein, insbesondere zwischen 5 ms und 50 ms, so dass auch hochfrequente Änderungen des Streulichteinfalls bei der Messung berücksichtigt werden können.

[0040] Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird Emissionslicht mit wenigstens zwei, insbesondere wenigstens drei, insbesondere wenigstens vier unterschiedlichen Wellenlängen mittels jeweils einer Leuchtdiode der Emissionsquelle erzeugt, wobei die Bandbreite des Emissionslichts jeder Leuchtdiode mittels jeweils einem Interferenzfilter beschränkt wird, wobei insbesondere eine erste Leuchtdiode Emissionslicht mit einer Wellenlänge von 405 nm, eine zweite Leuchtdiode Emissionslicht mit einer Wellenlänge von 450 nm, eine dritte Leuchtdiode Emissionslicht mit einer Wellenlänge von 540 nm und eine vierte Leuchtdiode Emissionslicht mit einer Wellenlänge von 630 nm emittiert. Die Untersuchung der Proben erfolgt bevorzugt für jede Wellenlänge sequentiell.

[0041] Beispielsweise ist es vorgesehen, dass zuerst eine Lichtmessung mit einer ersten Wellenlänge gemessen wird, anschließend eine Dunkelmessung durchgeführt wird. Dies wird für jede Wellenlänge wiederholt, so dass bei vier Wellenlängen insgesamt acht Messungen durchgeführt werden, die zusammen einen Messzyklus bilden.

[0042] Ebenso ist es möglich, dass nacheinander jeweils die Lichtmessungen mit unterschiedlichen Wellenlängen vorgenommen werden und anschließend eine einzelne Dunkelmessung vorgenommen wird, so dass die vier Lichtmessungen und die Dunkelmessung einen Messzyklus bilden. Alternativ ist es vorgesehen, dass zunächst ein Messzyklus mit der ersten Wellenlänge und einer Dunkelmessung vielfach wiederholt wird und anschließend die Messzyklen mit

den weiteren Wellenlängen und jeweils einer Dunkelmessung vielfach wiederholt werden. Vorteilhaft wird mit all diesen Methoden die Untersuchung der wenigstens einer Probe mit unterschiedlichen Wellenlängen durchgeführt, wobei gleichzeitig der Einfluss von Streulicht auf die Untersuchung minimiert wird.

[0043] Weitere Merkmale der Erfindung werden aus der Beschreibung erfindungsgemäßer Ausführungsformen zusammen mit den Ansprüchen und den beigefügten Zeichnungen ersichtlich. Erfindungsgemäße Ausführungsformen können einzelne Merkmale oder eine Kombination mehrerer Merkmale erfüllen.

[0044] Im Rahmen der Erfindung sind Merkmale, die mit „insbesondere“ oder „vorzugsweise“ gekennzeichnet sind, als fakultative Merkmale zu verstehen.

[0045] Die Erfindung wird nachstehend ohne Beschränkung des allgemeinen Erfindungsgedankens anhand von Ausführungsbeispielen unter Bezugnahme auf die Zeichnungen beschrieben, wobei bezüglich aller im Text nicht näher erläuterten erfindungsgemäßen Einzelheiten ausdrücklich auf die Zeichnungen verwiesen wird. Es zeigen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung einer Transmissionsvorrichtung zur Untersuchung wenigstens einer Probe in einer Mikrotiterplatte,

Fig. 2 eine schematische Darstellung der Transmissionsvorrichtung in geöffnetem Zustand mit einer Mikrotiterplatte mit sechsendneunzig Kavitäten,

Fig. 3 eine schematische Darstellung einer Beleuchtungseinrichtung,

Fig. 4 eine schematische Darstellung einer Detektionseinrichtung und

Fig. 5 eine schematische Darstellung des inneren Aufbaus einer Beleuchtungseinrichtung umfassend eine Emissionsquelle.

[0046] In den Zeichnungen sind jeweils gleiche oder gleichartige Elemente und/oder Teile mit denselben Bezugsziffern versehen, so dass von einer erneuten Vorstellung jeweils abgesehen wird.

[0047] **Fig. 1** und **Fig. 2** zeigen schematisch eine beispielhafte Ausgestaltung einer Transmissionsvorrichtung **1** in geschlossenem Zustand (**Fig. 1**) bzw. in geöffnetem Zustand (**Fig. 2**). Die Transmissionsvorrichtung **1** umfasst eine Beleuchtungseinrichtung **2** und eine Detektionseinrichtung **4**, zwischen denen sich ein als rechteckige Öffnung ausgebildeter Zwischenraum **6** befindet. Der Zwischenraum **6** ist so ausgestaltet, dass eine Mikrotiterplatte **8**, wie sie in **Fig. 2** dargestellt ist, passgenau eingesetzt werden kann. Die Abmessungen des Zwischenraums **6** entsprechen also im Wesentlichen den Abmessungen der Mikrotiterplatte **8**, wodurch die Transmissionsvor-

richtung **1** einen kompakten Aufbau aufweist. Weiterhin umfasst die Transmissionsvorrichtung **1** Statusleuchten **3**. Diese Statusleuchten **3** sind jeweils einer in der Beleuchtungseinrichtung **2** angeordneten Leuchtdiode zugeordnet, die in **Fig. 1** und **Fig. 2** verdeckt sind. Emittiert eine der Leuchtdioden Licht, so leuchtet auch die zugeordnete Statusleuchte **3**.

[0048] Bei der in **Fig. 2** beispielhaft dargestellten Mikrotiterplatte **8** handelt es sich um ein Format mit sechsendneunzig Kavitäten **80**, von denen nur eine Kavität **80** mit einem Bezugszeichen versehen ist. In diesen Kavitäten **80** werden die zu untersuchenden Proben angeordnet, bevor die Mikrotiterplatte **8** in den Zwischenraum **6** eingeschoben wird. Da die Abmessungen von Mikrotiterplatten **8** einem ANSI-Standard genügen, kann der Zwischenraum **6** formkomplementär zu diesen Abmessungen ausgestaltet werden.

[0049] **Fig. 3** zeigt eine schematische Darstellung der Beleuchtungseinrichtung **2**, wobei in **Fig. 3** eine Darstellung aus einem Blickwinkel von schräg unten gewählt wurde. Direkt oberhalb der eingesetzten Mikrotiterplatte **8** (vgl. **Fig. 2**) ist eine Halteplatte **28** angeordnet, die eine Anzahl von Emissionsöffnungen **27** aufweist, von denen nur eine mit einem Bezugszeichen versehen ist. Die Zahl der Emissionsöffnungen **27** entspricht der Zahl der Kavitäten **80** der Mikrotiterplatte **8**. In dem in **Fig. 3** gezeigten Beispiel sind also sechsendneunzig Emissionsöffnungen **27** vorhanden. Die Emissionsöffnungen **27** sind so angeordnet, dass im eingeschobenen Zustand der Mikrotiterplatte **8** jede Emissionsöffnung **27** zentral über einer Kavität **80** angeordnet ist. Die Erfindung ist nicht auf die genaue Anzahl von Kavitäten und Transmissionskanälen beschränkt.

[0050] In **Fig. 4** ist schematisch eine Detektionseinrichtung **4** dargestellt, die unterhalb der Beleuchtungseinrichtung **2** und der eingesetzten Mikrotiterplatte **8** angeordnet wird. In einem Bereich der Oberfläche der Detektionseinrichtung **4**, der im Wesentlichen der Fläche der eingeschobenen Mikrotiterplatte **8** entspricht, ist eine Detektorplatte **49** angeordnet, die eine Reihe von Detektoröffnungen **41** aufweist, die jeweils zentral unterhalb der Emissionsöffnungen **27** und der Kavitäten **80** angeordnet sind. In jeder dieser Detektoröffnungen **41** ist eine Detektoreinheit mit jeweils wenigstens einem Detektor **40** angeordnet, die durch die Perspektive in **Fig. 4** verdeckt sind. Bei den Detektoren **40** handelt es sich beispielsweise um Photodioden mit Empfindlichkeiten in unterschiedlichen Wellenlängenbereichen. Um das Emissionslicht bzw. die Lichtsignale auf die Detektoren **40** zu fokussieren, können in den Öffnungen jeweils Kugellinsen angeordnet sein oder werden.

[0051] Die in **Fig. 3** dargestellte Beleuchtungseinrichtung **2** und die in **Fig. 4** dargestellte Detektions-

einrichtung **4** weisen mehrere zueinander komplementäre Strukturen auf. Die Gehäuse der Beleuchtungseinrichtung **2** und der Detektionseinrichtung **4** weisen jeweils an ihrem Rand umlaufend komplementäre Randkonturen **10**, **12** auf, die im zusammengesetzten Zustand auf- oder ineinanderpassen und auf diese Weise das Eindringen von Umgebungslicht verhindern. Damit handelt es sich bei der Transmissionsvorrichtung **1** im geschlossenen Zustand um einen geschlossenen Messaufbau, in dem der Zwischenraum **6** lichtdicht von der Umgebung abgeschirmt ist. Ferner weisen die beispielhaft gezeigte Beleuchtungseinrichtung **2** und Detektionseinrichtung **4** zueinander komplementäre Steckverbindungen **44**, **45** auf, mit denen beim Zusammensetzen eine elektrische und/oder optische Verbindung hergestellt wird. Dabei handelt es sich um ein weibliches Steckerteil **45** in der Beleuchtungseinheit **2** und um ein männliches Steckerteil **44** in der Detektionseinheit **4**. Die umgekehrte Konfiguration ist ebenso möglich. Diese Konfiguration aus Stecker und Dose hat einerseits wiederum eine selbstzentrierende Wirkung und bei optischen Verbindungen den Vorteil, dass Streulicht aus den Grenzflächen der optischen Verbindung nicht ungehindert in den Zwischenraum **6** der Transmissionsvorrichtung **1** gelangt und die Messung stört.

[0052] Mit diesem Aufbau ist es möglich, die Transmissionsvorrichtung **1** mittels Roboterarmen und -greifern eines Automated-Liquid-Handling- bzw. Robotersystems handzuhaben und für Transmissionsmessungen vorzubereiten. Dazu können ein oder mehrere Greifarme die obere Beleuchtungseinrichtung **2** ergreifen, von der Detektionseinrichtung **4** trennen und zur Seite stellen, eine vorbereitete Mikrotiterplatte **8** einsetzen, die Transmissionsvorrichtung **1** wieder schließen und in eine Wärmekammer oder einen Messofen einsetzen. Dies alles kann automatisch mittels Robotik erfolgen. Auf diese Weise kann die Messvorrichtung im Automated-Liquid-Handling-System platziert werden, während bislang solche Messvorrichtungen außerhalb des Robotersystems platziert werden mussten, so dass mehr Platz beansprucht wurde.

[0053] Der innere Aufbau der Beleuchtungseinrichtung **2** ist in der **Fig. 5** dargestellt. Die in **Fig. 5** gewählte Ansicht entspricht der Ansicht in **Fig. 1**, so dass die in **Fig. 5** verdeckte Unterseite der Halteplatte **28** der in **Fig. 3** gezeigten Unterseite der Halteplatte **28** entspricht. Die Beleuchtungseinrichtung **2** weist eine Emissionsquelle **20** auf, die in dem in **Fig. 5** gezeigten Beispiel vier Leuchtdioden **21a**, **21b**, **21c**, **21d** umfasst. Beispielsweise hat das Emissionslicht der Leuchtdiode **21a** ein Maximum bei einer Wellenlänge von 405 nm, das Emissionslicht der Leuchtdiode **21b** bei einer Wellenlänge von 450 nm, das Emissionslicht der Leuchtdiode **21c** bei einer Wellenlänge von 540 nm und das Emissionslicht der Leuchtdiode **21d** bei einer Wellenlänge von 630 nm.

Das Vorsehen von mehreren Leuchtdioden mit unterschiedlichen Wellenlängenbereichen ermöglicht es, verschiedene Untersuchungen mit derselben Transmissionsvorrichtung **1** durchzuführen.

[0054] Direkt hinter den Leuchtdioden **21 a** bis **21 d** ist jeweils eine Kugellinse **23** angeordnet, die das austretende Emissionslicht parallelisiert. Hinter jeder Kugellinse **23** ist jeweils ein Interferenzfilter **22** angeordnet, der das Wellenlängenspektrum des Emissionslichts der Leuchtdioden **21a** bis **21 d** einschränkt. Gemäß einer weiteren, nicht in **Fig. 4** gezeigten Ausführungsform, ist hinter jedem Interferenzfilter **22** eine weitere Kugellinse angeordnet, die das Emissionslicht fokussiert.

[0055] Hinter den Interferenzfiltern **22** bzw. den weiteren Kugellinsen ist ein Lichtmischer **24** angeordnet. Dieser Lichtmischer **24** homogenisiert das einfallende Emissionslicht, so dass es sich mit einer gleichmäßigen Intensität im Querschnitt des Lichtmischers **24** verteilt. Dazu weist der Lichtmischer **24** gemäß der in **Fig. 5** gezeigten Ausführungsform vorteilhafterweise einen rechteckigen Querschnitt auf. Ist nur eine einzelne Leuchtdiode **21a** vorgesehen, so hat der Lichtmischer **24** beispielsweise die Form eines Stabes mit rechteckigem Querschnitt. Sind hingegen mehrere Leuchtdioden **21a** bis **21 d** vorgesehen, wie in **Fig. 5** gezeigt, so führt der Lichtmischer **24** das Emissionslicht der Leuchtdioden **21a** bis **21 d** zusammen. Dies kann beispielsweise, wie in **Fig. 5** gezeigt, mittels vier zusammenlaufenden Armen geschehen. Alternativ kann der Lichtmischer **24** eine im Wesentlichen dreieckige Grundfläche aufweisen, bei der im Vergleich zu der in **Fig. 5** gezeigten Ausführungsform die Fläche zwischen den Armen ausgefüllt ist.

[0056] In **Fig. 5** sind auch Teilstrahlengänge **25** schematisch dargestellt, auf die das aus dem Lichtleiter **24** austretende Emissionslicht der Leuchtdioden **21a** bis **21 d** aufgeteilt wird. Dazu ist am Ausgang des Lichtmischers **24** ein Bündel von Lichtleitern **26** angeordnet, in die jeweils ein Anteil des Emissionslichts gleichmäßig eingekoppelt wird. Von dem Ausgang des Lichtmischers **24** führen diese Lichtleiter **26** jeweils zu einer Emissionsöffnung **27**, in denen zur weiteren Fokussierung des Emissionslichts jeweils eine nicht gezeigte Kugellinse angeordnet ist. Diejenigen Teilstrahlengänge **25**, die in den Lichtleitern **26** zu den Emissionsöffnungen **27** verlaufen, sind Transmissionsstrahlengänge. Ein optional vorhandener weiterer Lichtleiter **26** führt als Referenzstrahlengang **30** zurück zu einer Referenzdetektoreinheit **32**, die neben den Leuchtdioden **21a** bis **21 d** angeordnet ist. Mithilfe dieser optionalen Referenzdetektoreinheit **32** lässt sich die Alterung der Leuchtdioden **21a** bis **21 d** und/oder eine Veränderung der Intensität des Emissionslichts untersuchen.

[0057] In einer Gesamtbetrachtung der **Fig. 3, Fig. 4** und **Fig. 5** verlaufen die Transmissionsstrahlengänge jeweils ausgehend von dem Lichtmischer **24** durch einen Lichtleiter **26**, eine Emissionsöffnung **27** und den Zwischenraum **6** bzw. eine Kavität **80** zu einem Detektor **40** bzw. einer Detektoreinheit. Nach dem Austritt aus den Emissionsöffnungen **27** verlaufen die Transmissionsstrahlengänge parallel zueinander.

45
49
80

Steckverbindung
weiblich
Detektorplatte
Kavität

[0058] Alle genannten Merkmale, auch die den Zeichnungen allein zu entnehmenden sowie auch einzelne Merkmale, die in Kombination mit anderen Merkmalen offenbart sind, werden allein und in Kombination als erfindungswesentlich angesehen. Erfindungsgemäße Ausführungsformen können durch einzelne Merkmale oder eine Kombination mehrerer Merkmale erfüllt sein.

Bezugszeichenliste

1	Transmissionsvorrichtung
2	Beleuchtungseinrichtung
3	Statusleuchte
4	Detektionseinrichtung
6	Zwischenraum
8	Mikrotiterplatte
10, 12	komplementäre Randkontur
20	Emissionsquelle
21a, 21b, 21c, 21d	Leuchtdiode
22	Interferenzfilter
23	Kugellinse
24	Lichtmischer
25	Teilstrahlengänge
26	Lichtleiter
27	Emissionsöffnung
28	Halteplatte
30	Referenzstrahlengang
32	Referenzdetektor
40	Detektor
41	Detektoröffnung
44	Steckverbindung männlich

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- DE 102018111033 [0010, 0011]

Patentansprüche

1. Transmissionsvorrichtung (1) zur Untersuchung von Proben in Kavitäten (80) einer Mikrotiterplatte (8), umfassend eine Beleuchtungseinrichtung (2) und eine mit der Beleuchtungseinrichtung zusammensetzbare Detektionseinrichtung (4), zwischen denen im zusammengesetzten Zustand der Transmissionsvorrichtung (1) ein Zwischenraum (6) ausgebildet ist, der dazu eingerichtet ist, eine Mikrotiterplatte (8) aufzunehmen, wobei die Beleuchtungseinrichtung (2) wenigstens eine Emissionsquelle (20) aufweist, die ausgebildet ist, von der Emissionsquelle (20) erzeugtes Emissionslicht auf mehrere Teilstrahlengänge (25) aufzuteilen, die im zusammengesetzten Zustand der Transmissionsvorrichtung durch den Zwischenraum (6) verlaufen, wobei die Detektionseinrichtung (4) Detektoreinheiten aufweist, die ausgebildet und angeordnet sind, entlang der Transmissionsstrahlengänge einfallende Lichtsignale separat zu messen, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Beleuchtungseinrichtung (2) und die Detektionseinrichtung (4) so ausgebildet sind, dass die Transmissionsvorrichtung (1) im zusammengesetzten Zustand als geschlossener Messaufbau ausgestaltet ist.

2. Transmissionsvorrichtung (1) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Beleuchtungseinrichtung (2) und die Detektionseinrichtung (4) wenigstens abschnittsweise zueinander komplementäre Formen aufweisen, die beim Zusammensetzen der Transmissionsvorrichtung (1) eine Selbstzentrierung bewirken.

3. Transmissionsvorrichtung (1) nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Beleuchtungseinrichtung (2) und die Detektionseinrichtung (4) zueinander komplementäre Formen aufweisen, die aufeinandergelegt oder ineinandergreifend einen, insbesondere lichtdichten, Abschluss des Zwischenraums (6) bewirken und/oder Mittel zum Abschluss von Umgebungslicht aufweisen.

4. Transmissionsvorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Beleuchtungseinrichtung (2) und die Detektionseinrichtung (4) zueinander passende und/oder komplementäre elektrische, optische und/oder drahtlose Verbindungsmittel aufweisen, wobei die Verbindungsmittel insbesondere als elektrische und/oder optische Steckverbindung oder Steckverbindungen (44, 45) ausgestaltet sind, die beim Zusammensetzen der Transmissionsvorrichtung (1) ineinandergreifen oder aufeinander ausgerichtet werden.

5. Transmissionsvorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Detektionseinrichtung (4) dazu ausgebildet ist, die Lichtsignale für jeden Transmissionsstrahlengang simultan zu messen.

6. Transmissionsvorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Beleuchtungseinrichtung (2) dazu eingerichtet ist, das von der Emissionsquelle (20) erzeugte Emissionslicht auf wenigstens sechsundneunzig Teilstrahlengänge (25) aufzuteilen, wobei sechsundneunzig der Teilstrahlengänge (25) als Transmissionsstrahlengänge vorgesehen sind und wobei die Detektionseinrichtung (4) sechsundneunzig Detektoreinheiten umfasst.

7. Transmissionsvorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass wenigstens einer der Teilstrahlengänge (25) ein Referenzstrahlengang (30) ist, der dazu eingerichtet ist, das Emissionslicht zu einer Referenzdetektoreinheit (32), die in der Beleuchtungseinrichtung (2) angeordnet ist, zu leiten.

8. Transmissionsvorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Zwischenraum (6) im Wesentlichen formkomplementär zu der in den Zwischenraum (6) einbringbaren oder befindlichen Mikrotiterplatte (8) ist.

9. Transmissionsvorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Beleuchtungseinrichtung (2) einen Lichtmischer (24) umfasst, der dazu ausgebildet ist, das von der Emissionsquelle (20) erzeugte Emissionslicht zu homogenisieren und mit gleichmäßiger Intensität auf die Teilstrahlengänge (25) zu verteilen, wobei insbesondere der Lichtmischer (24) einen rechteckigen Querschnitt aufweist.

10. Transmissionsvorrichtung (1) nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Teilstrahlengänge (25) in der Beleuchtungseinrichtung (2) in jeweils einem Lichtleiter (26) verlaufen, die mit ihren Eintrittsseiten gebündelt an dem Lichtmischer (24) anliegen, wobei die Lichtleiter (24), in denen die Transmissionsstrahlengänge verlaufen, dazu eingerichtet sind, einen Anteil des Emissionslichts von dem Lichtmischer (24) zu jeweils einer Emissionsöffnung (27) der Beleuchtungseinrichtung (2) zu leiten, wobei insbesondere die Emissionsöffnungen (27) als Aussparungen in einer Halteplatte (28) ausgebildet sind, wobei insbesondere in den Emissionsöffnungen (27) Kugellinsen angeordnet sind.

11. Transmissionsvorrichtung (1) nach Anspruch 9 oder 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Emissionsquelle (20) wenigstens zwei, insbesondere wenigstens drei, insbesondere wenigstens vier Leuchtdioden (21a, 21b, 21c, 21d) umfasst, wobei das Emissionslicht der Leuchtdioden (21a, 21b, 21c, 21d) im Lichtmischer (24) zusammengeführt wird, wobei zwischen wenigstens einer der Leuchtdioden (21a, 21b, 21c, 21d) und dem Lichtmischer (24) ein Interferenzfilter (22) angeordnet ist, wobei insbesondere eine

Kugellinse (23) vor und insbesondere eine weitere Kugellinse hinter dem Interferenzfilter (22) angeordnet sind.

12. Verfahren zum Untersuchen von Proben in Kavitäten (80) einer Mikrotiterplatte (8) mittels Transmission, wobei die Mikrotiterplatte (8) in einem Zwischenraum (6) zwischen einer Beleuchtungseinrichtung (2) und einer Detektionseinrichtung (4) angeordnet wird, wobei Emissionslicht während eines ersten Zeitraums in der Beleuchtungseinrichtung (2) mittels einer Emissionsquelle (20) erzeugt wird, wobei das Emissionslicht in der Beleuchtungseinrichtung (2) auf mehrere Teilstrahlengänge (25) aufgeteilt wird, wobei mehrere der Teilstrahlengänge (25) als Transmissionsstrahlengänge durch jeweils eine Kavität (80) der Mikrotiterplatte (8) zu jeweils einer Detektoreinheit der Detektionseinrichtung (4) verlaufen und wobei während des ersten Zeitraums entlang der Transmissionsstrahlengänge einfallende Lichtsignale mittels der Detektoreinheiten für jeden Transmissionsstrahlengang separat gemessen werden, **dadurch gekennzeichnet**, dass zum Anordnen der Mikrotiterplatte (8) in dem Zwischenraum (6) die Beleuchtungseinrichtung (2) von der Detektionseinrichtung (4) getrennt wird und nach dem Einsetzen der Mikrotiterplatte (8) die Beleuchtungseinrichtung (2) mit der Detektionseinrichtung (4) zu einer geschlossenen und lichtdichten Transmissionsvorrichtung (1), insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 11, zusammengesetzt wird.

13. Verfahren nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass durch jede Kavität (80) der Mikrotiterplatte (8) ein Transmissionsstrahlengang verläuft, wobei die Lichtsignale für jeden Transmissionsstrahlengang simultan gemessen werden.

14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Emissionslicht in der Beleuchtungseinrichtung (2) auf wenigstens sechsundneunzig Teilstrahlengänge (25) aufgeteilt wird, wobei sechsundneunzig der Teilstrahlengänge (25) als Transmissionsstrahlengänge vorgesehen sind und wobei während des ersten Zeitraums entlang der Transmissionsstrahlengänge einfallende Lichtsignale mittels sechsundneunzig Detektoreinheiten für jeden Transmissionsstrahlengang separat gemessen werden.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, dass eine Alterung der Emissionsquelle (20) und/oder eine Veränderung der Wellenlängen der Intensität des Emissionslichts der Emissionsquelle (20) mittels einer Referenzmessung gemessen wird, wobei das Emissionslicht über einen Referenzstrahlengang (30) zu einer Referenzdetektoreinheit (32) geleitet wird, die in der Beleuchtungseinrichtung (2) angeordnet ist und die Intensität des Emissionslichts erfasst, wobei die Intensität des

Emissionslichts mit zuvor gemessenen und/ oder vorgegebenen Werten für die Intensität des Emissionslichts verglichen wird.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, dass die während des ersten Zeitraums gemessenen Lichtsignale eine Lichtmessung darstellen, wobei während eines zweiten Zeitraums kein Emissionslicht durch die Kavitäten geleitet wird und die während des zweiten Zeitraums gemessenen Lichtsignale eine Dunkelmessung darstellen, wobei für jede Detektoreinheit separat jeweils eine Lichtmessung und jeweils eine Dunkelmessung durchgeführt wird, wobei für jede Detektoreinheit die Dunkelmessung von der Lichtmessung subtrahiert wird.

17. Verfahren nach Anspruch 16, **dadurch gekennzeichnet**, dass mehrere Messzyklen durchlaufen werden, wobei in jedem Messzyklus wenigstens eine Lichtmessung und wenigstens eine Dunkelmessung gemessen werden und von jeder in einem Messzyklus gemessenen Lichtmessung eine im selben Messzyklus von derselben Detektoreinheit gemessene Dunkelmessung subtrahiert wird.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 17, **dadurch gekennzeichnet**, dass Emissionslicht mit wenigstens zwei, insbesondere wenigstens drei, insbesondere wenigstens vier unterschiedlichen Wellenlängen mittels jeweils einer Leuchtdiode (21a, 21b, 21c, 21d) der Emissionsquelle (20) erzeugt wird, wobei die Bandbreite des Emissionslichts jeder Leuchtdiode (21a, 21b, 21c, 21d) mittels jeweils einem Interferenzfilter (22) beschränkt wird, wobei insbesondere eine erste Leuchtdiode (21a) Emissionslicht mit einer Wellenlänge von 405 nm, eine zweite Leuchtdiode (21b) Emissionslicht mit einer Wellenlänge von 450 nm, eine dritte Leuchtdiode (21c) Emissionslicht mit einer Wellenlänge von 540 nm und eine vierte Leuchtdiode (21d) Emissionslicht mit einer Wellenlänge von 630 nm emittiert, wobei insbesondere die Untersuchung der Proben für jede Wellenlänge sequentiell erfolgt.

Es folgen 3 Seiten Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig. 1

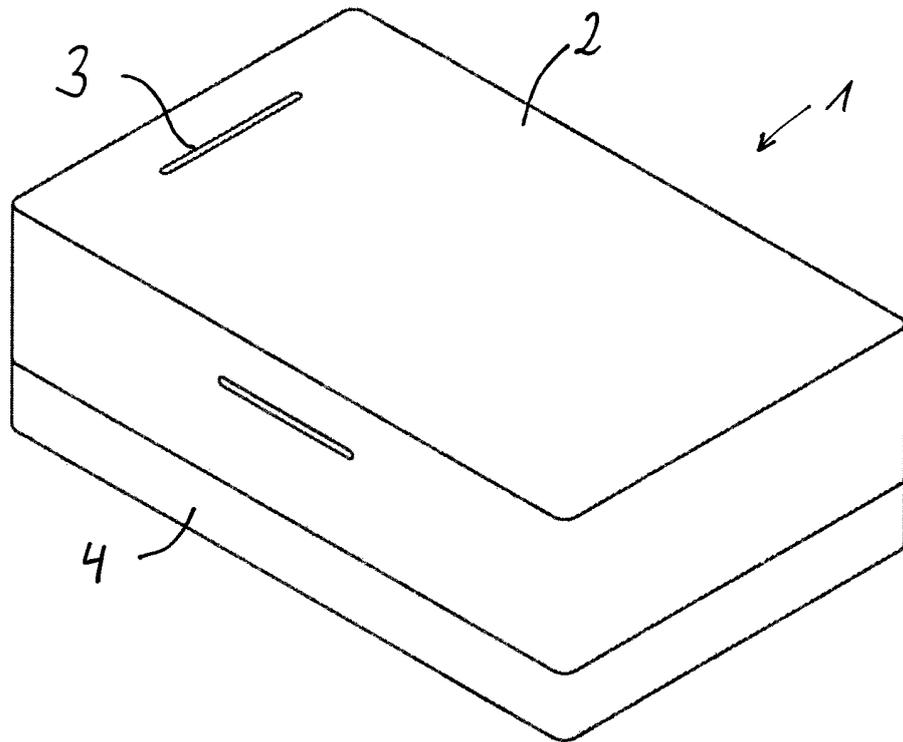


Fig. 2

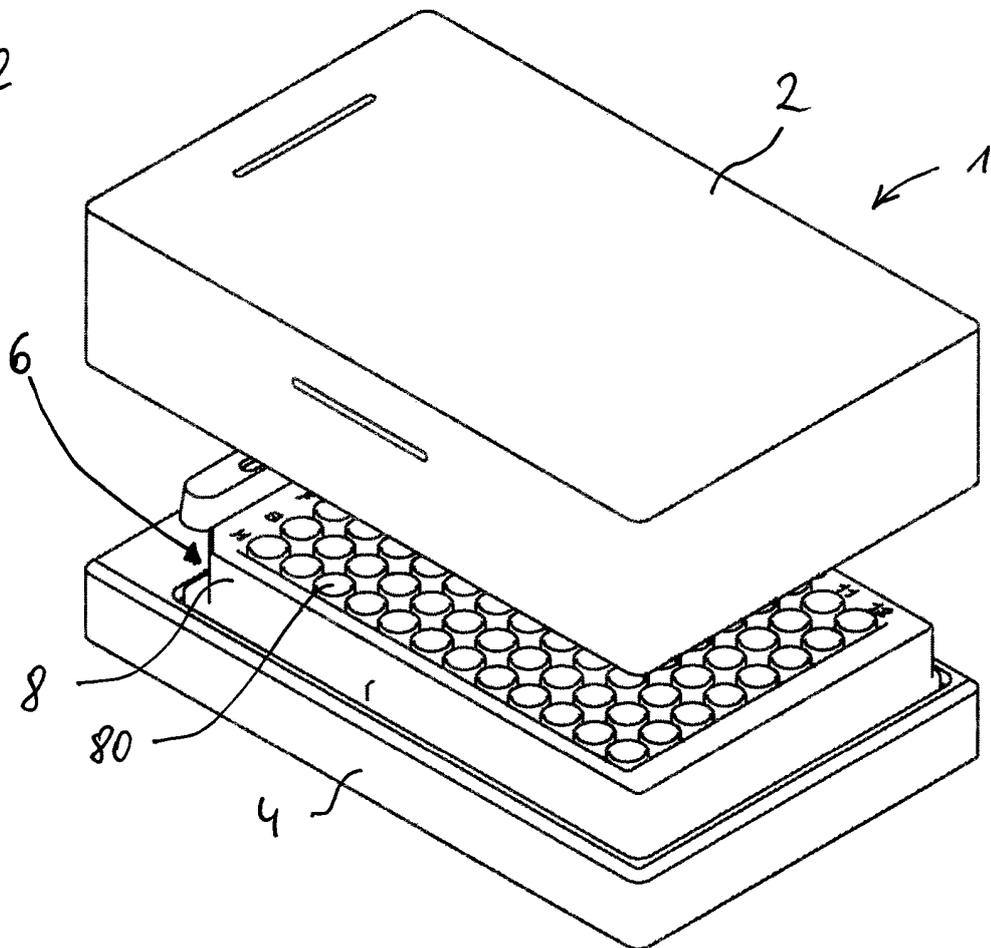


Fig. 3

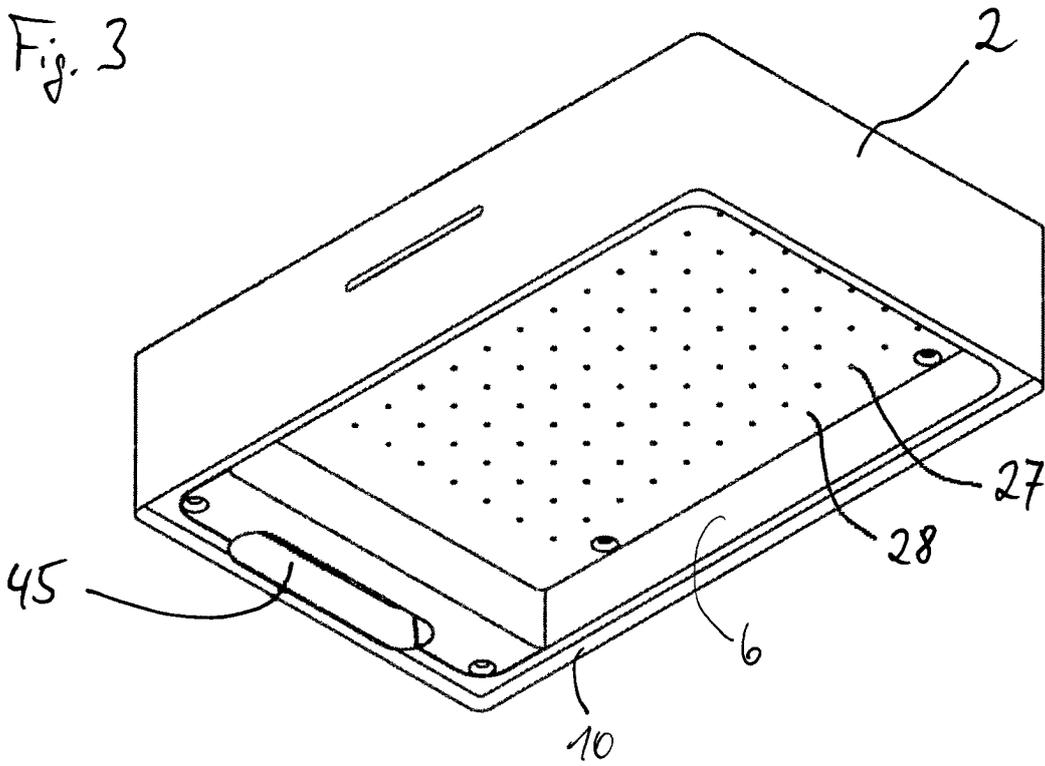


Fig. 4

