



(19)

REPUBLIK
ÖSTERREICH
Patentamt

(10) Nummer: **AT 411 627 B**

(12)

PATENTCHRIFT

(21) Anmeldenummer: A 1267/2002

(51) Int. Cl.⁷: **G01N 27/26**

(22) Anmeldetag: 23.08.2002

(42) Beginn der Patentdauer: 15.08.2003

(45) Ausgabetag: 25.03.2004

(73) Patentinhaber:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
CH-4070 BASEL (CH).

(72) Erfinder:

KONTSCHIEDER HEINZ DIPL.ING. DR.
GRAZ, STEIERMARK (AT).
HUEMER HERFRIED DIPL.ING.
FELDBACH, STEIERMARK (AT).
HAJNSEK MARTIN DIPL.ING.
GRAZ, STEIERMARK (AT).

(54) VORRICHTUNG ZUR ÜBERPRÜFUNG DER POSITIONIERUNG UND DER BLASENFREIHEIT EINER MEDIZINISCHEN MIKROPROBE IN EINER DURCHFLUSSMESSZELLE

AT 411 627 B

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Überprüfung der Positionierung und der Blasenfreiheit einer medizinischen Mikroprobe (P) in einer Durchflussmesszelle (1) eines Analysators mit Hilfe einer an die Messzelle (1) angelegten Wechselspannung, wobei die Messzelle (1) mehrere hintereinander angeordnete Elektrodenanordnungen (2, 3) mit jeweils mehreren Einzelelektroden (WE, RE, CE) zur Messung eines Inhaltsstoffes der Mikroprobe (P) mit Hilfe einer Messspannung aufweist, die im Wesentlichen eine Gleichspannung ist. Zur genauen Lokalisation der Mikroprobe (P) bzw. zur Detektion von Luftblasen im Bereich der bzw. jeder Elektrodenanordnung erfolgt sowohl die Einkopplung der Wechselspannung als auch die Einkopplung der Messspannung direkt und gleichzeitig über die Einzelelektroden (WE, RE, CE) der jeweiligen Elektrodenanordnung (2, 3) und der gemessene Wechselstromanteil bzw. die Impedanz ist ein Maß für die Position der Mikroprobe (P) und deren Blasenfreiheit.

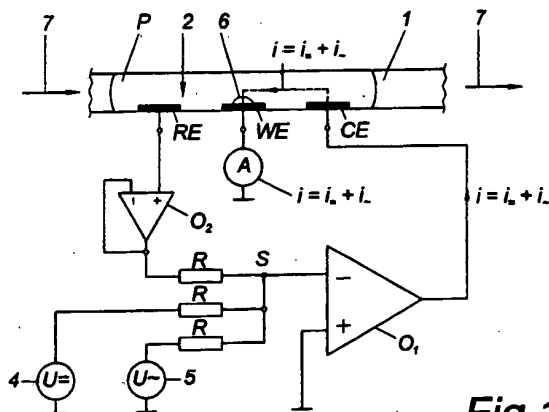


Fig.1

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Überprüfung der Positionierung und der Blasenfreiheit einer medizinischen Mikroprobe in einer Durchflussmesszelle eines Analy-
sators mit Hilfe einer an die Messzelle angelegten Wechselspannung, wobei die Messzelle mehre-
re hintereinander angeordnete Elektrodenanordnungen mit jeweils mehreren Einzelelektroden zur
5 Messung eines Inhaltsstoffes der Mikroprobe mit Hilfe einer Messspannung aufweist, die im We-
sentlichen eine Gleichspannung ist.

Grundsätzlich muss man bei der Messung medizinischer Proben zwischen Einmalsensoren
und Durchflussmesszellen unterscheiden. Bei Einmalsensoren wird die Probe in den Sensor einge-
führt und mit Messelektroden in Kontakt gebracht. Voraussetzung für die Durchführung einer
10 exakten und störungsfreien Messung ist dabei die entsprechende Positionierung der Probe in der
Messzelle. Es ist bekannt, diese Positionierung über spezielle Messkontakte durchzuführen, die mit
einer Wechselspannung beaufschlagt werden, so dass es über eine Impedanzmessung möglich
ist, ein Signal zu erhalten, das eine Aussage über die Position der Probe ermöglicht. Bedingt durch
den räumlichen Abstand der Elektroden zur Durchführung der eigentlichen Messung und den
15 Elektroden zur Probenpositionierung kann es dabei jedoch zu fehlerhaften Messergebnissen
kommen.

Aus der WO 99/32881 ist eine Einmalmesszelle bekannt, bei der dieser Nachteil dadurch ver-
mieden wird, dass eine Wechselspannung an die eigentlichen Messelektroden angelegt wird. Auf
diese Weise ist es möglich, zunächst die exakte Positionierung der Probe zu überprüfen und
20 danach die eigentliche Messung vorzunehmen bzw. die Probe zu verwerfen, sofern eine nicht
ordnungsgemäße Positionierung festgestellt wird. Weiters sind Durchflussmesszellen mit mehreren
Elektrodenanordnungen bekannt, die geeignet sind, mehrere Messungen hintereinander oder eine
kontinuierliche Messung durchzuführen und die Konzentration verschiedener Analyten in der Probe
zu bestimmen. Die Bedingungen in solchen Durchflussmesszellen unterscheiden sich grundsätz-
25 lich von denen in Einmal-messzellen. So ist es beispielsweise nicht ausreichend, vor der Durchfüh-
rung einer Messung die Probenpositionierung zu überprüfen, da sich diese naturgemäß während
der Messung verändert. Ein zusätzliches Problem besteht darin, dass durch elektrochemische
Vorgänge, die durch die Messspannung verursacht sind, eine Blasenbildung an einer Elektrode
auftreten kann, die ebenfalls störend ist und das Messergebnis verfälscht.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren bzw. eine Vorrichtung zur Überprüfung der Positio-
nierung und der Blasenfreiheit einer medizinischen Mikroprobe in einer Durchflussmesszelle eines
Analysators derart zu verbessern, dass eindeutige Messergebnisse in Durchflussmesszellen mit
mehreren Elektrodengruppen möglich sind, wobei ein einfacher Aufbau gewährleistet sein soll.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass sowohl die Einkopplung der Wech-
selspannung als auch die Einkopplung der Messspannung direkt und gleichzeitig über die Einzel-
35 elektroden der jeweiligen Elektrodenanordnung erfolgt und der gemessene Wechselstromanteil
bzw. die Impedanz ein Maß für die Position der Mikroprobe und deren Blasenfreiheit ist. Erfin-
dungsgemäß wird somit die Wechselspannung - beispielsweise zur Bestimmung der Impedanz
bzw. des Leitwertes - über zwei bereits für die Messung eines Inhaltsstoffes der Probe vorhande-
nen Einzelelektroden der Elektrodenanordnung eingekoppelt.

Die Vorteile der erfindungsgemäßen Vorrichtung bzw. des erfindungsgemäßen Messverfahren
liegen auf der Hand:

- In der Messzelle müssen keine zusätzlichen Elektroden für die Einkopplung der Wechsel-
spannung bzw. für die Impedanzmessung angebracht werden.
- 45 - Die Impedanzmessung kann direkt zur Detektion störender Luftblasen im Bereich der je-
weiligen Elektrodenanordnung verwendet werden. Das Vorliegen von Luftblasen wird durch
eine Änderung der Impedanz bzw. des Leitwertes angezeigt.
- Die Luftblasen können gezielt dort erkannt werden (beispielsweise anhaftend an einer Ar-
beits Elektrode oder einer Gegenelektrode), wo sie störend auf das Messergebnis wirken
würden, bzw. werden an Stellen der Messzelle (z.B. Wand der Messzelle) nicht erkannt, wo
50 das Messergebnis nicht gestört wird.
- Die Qualität der Benetzung der einzelnen Elektroden der Elektrodenanordnung kann be-
wertet werden (beispielsweise bei der Glukose- oder der Laktatmessung).
- Mit Hilfe der Impedanzmessung kann auch die genaue Positionierung der Mikroprobe im
55 Bereich jeder einzelnen Elektrodenanordnung in Probenkanälen mit mehreren Elektroden-

anordnungen bestimmt werden und so die Probenmenge klein gehalten werden. Dabei wird erfindungsgemäß die Mikroprobe in der Durchflussmesszelle so lange weiter bewegt, bis sich ein vorgegebener Impedanzwert bzw. Leitwert einstellt, welcher anzeigt, dass die Mikroprobe exakt im Bereich der jeweiligen Elektrodenanordnung positioniert ist.

- 5 - Die Leitwertmessung bzw. Impedanzmessung kann simultan zur Messung des Inhaltsstoffes der Mikroprobe durchgeführt werden.

Durch die Simultanmessung ergibt sich der Vorteil, dass eine während der Analytmessung auftretende Veränderung der Messprobe (z.B. Gasentwicklung an der Arbeitselektrode, pH-Änderung, etc.) über die simultane Leitfähigkeitsmessung genau zum Zeitpunkt der Analytmessung kontrolliert werden kann.

Ein besonderer Vorteil der Erfindung liegt darin, dass repetitive Messungen mit Mikroproben innerhalb kurzer Zykluszeiten mit hoher Präzision und Sicherheit durchgeführt werden können. Das Auftreten von Gasblasen kann auch während der Messung sofort erkannt und entsprechend berücksichtigt werden. Ein weiterer besonderer Vorteil im Vergleich zu Messungen mit Einmalsensoren liegt darin, dass für sehr reelle Messungen eine zeitaufwendige und umständliche Erneuerung der Messsensoren, die in vielen Fällen auch mit der zeitintensiven Kalibration des Sensors verbunden ist, entfallen kann.

Wesentlich an der Erfindung ist weiters, dass durch die Möglichkeit der Positionsbestimmung der Probe während der Messung ein wesentlich geringeres Probenvolumen erforderlich ist als bei Verfahren nach dem Stand der Technik, wobei dieser Vorteil mit der Anzahl der zu bestimmenden Analyten zunimmt.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung eignet sich sowohl für Elektrodenanordnungen aus einer Arbeitselektrode und einer Referenzelektrode (Pseudo-Referenzelektrode), wobei die beiden Elektroden als elektrische Kontaktstelle für die Messung der Impedanz zwischen der Arbeitselektrode und der Referenzelektrode dienen, als auch für 3-Elektrodensysteme, bestehend aus einer Arbeitselektrode, einer Gegenelektrode und einer Referenzelektrode, wobei die Arbeitselektrode und die Gegenelektrode als elektrische Kontaktstellen für die Messung der Impedanz zwischen der Arbeitselektrode und der Gegenelektrode dienen.

Besondere Vorteile bei der Erkennung von Luftblasen ergeben sich, wenn in Strömungsrichtung der Mikroprobe vor und nach der Arbeitselektrode jeweils eine Gegenelektrode angeordnet ist, wobei die beiden Gegenelektroden elektrisch kurzgeschlossen sind.

Eine weitere vorteilhafte Ausführungsvariante sieht vor, dass die Gegenelektrode und die Arbeitselektrode in der Messzelle gegenüberliegend angeordnet sind.

Bei Messzellen, welche in Strömungsrichtung der Probe mehrere Elektrodenanordnungen hintereinander angeordnet haben, ist es von Vorteil, jeder Elektrodenanordnung eine separate Einrichtung zur Messung der Impedanz bzw. des Leitwertes zuzuordnen, um die Probenpositionierung bzw. die Erkennung von Luftblasen für jede Elektrodenanordnung separat durchführen zu können.

Die Erfindung wird im Folgenden anhand der beigefügten Figuren näher erläutert. Es zeigen: Fig. 1 eine teilweise Darstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Überprüfung der Positionierung und der Blasenfreiheit einer medizinischen Mikroprobe in einer Durchflussmesszelle eines Analysators in einer ersten Ausführungsvariante, Fig. 2 eine zweite Ausführungsvariante der erfindungsgemäßen Vorrichtung, die Fig. 3 und 4 unterschiedliche Elektrodenanordnungen bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung, Fig. 5 den Ablauf einer Probenmessung mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung in drei unterschiedlichen Messstadien sowie die Fig. 6 und 7 weitere Elektrodenanordnungen der erfindungsgemäßen Vorrichtung.

Die in Fig. 1 dargestellte erste Ausführungsvariante einer Vorrichtung zur Überprüfung der Positionierung und der Blasenfreiheit einer medizinischen Mikroprobe P in einer Durchflussmesszelle bzw. Messkapillare 1 einer nicht weiter dargestellten Analyseneinrichtung verwendet als Kontaktstellen, zwischen welchen die Impedanz bzw. der Leitwert der Mikroprobe gemessen wird, die Gegenelektrode CE und die Arbeitselektrode WE einer amperometrischen Elektrodenanordnung 2, beispielsweise zur Messung der Glukosekonzentration in einer Blutprobe. Weitere Elektrodenanordnungen sind der Elektrodenanordnung 2 nachgeschaltet, hier jedoch nicht dargestellt.

Verwirklicht wird ein potentiostatisches Schaltungskonzept nach dem Addierprinzip. Durch Vorschalten eines Addierers kann der Sollwert der Spannung an der Referenzelektrode RE durch Überlagerung mehrerer unterschiedlicher Eingangsspannungen gebildet werden. Der Operations-

verstärker O_1 ändert seine Ausgangsspannung (welche der Spannung der Gegenelektrode CE entspricht) solange, bis die Stromsumme am Summationspunkt S (=invertierender Eingang des Operationsverstärkers O_1) gleich Null ist.

Der Operationsverstärker O_2 ist als Spannungsfolger (Impedanzwandler) geschaltet und dient zur hochohmigen Messung der Spannung an der Referenzelektrode RE, um diese nicht durch einen Stromfluss zu belasten. Am Ausgang von O_2 steht die Referenzelektroden-Spannung aus einer niederohmigen Spannungsquelle zu Verfügung und dient über den Widerstand R zur Ankopplung an den Summationspunkt S vor dem Operationsverstärker O_1 .

Im vorliegenden Beispiel wird für die Referenzelektroden-Spannung U_{RE} ein Gleichspannungsanteil U_+ (z.B. 350 mV) und ein Wechselspannungsanteil U_- (z.B. sinusförmige Wechselspannung mit 1 kHz und einem Amplitudenwert von 9 mV Effektivwert = 9 mV rms, root mean square) überlagert, was durch Zuschaltung einer Gleichspannungsquelle 4 und einer Wechselspannungsquelle 5 realisiert wird. Beide Spannungsquellen sind über Widerstände R mit dem Summationspunkt S verbunden. Optimal zur Blasenerkennung und zur Positionsbestimmung sind Wechselspannungen in einem Frequenzbereich zwischen 1 kHz und 5 kHz.

Am Summationspunkt gilt:

$$i_1 + i_2 + i_3 = 0$$

$$i_3 = U_-/R$$

$$i_2 = U_+/R$$

$$i_1 = -(i_2 + i_3) = -1/R (U_+ + U_-)$$

$$U_{RE} = i_1 * R = -(U_+ + U_-)$$

Und somit:

$$U_{RE} = -(U_+ + U_-)$$

Die Referenzelektroden-Spannung setzt sich durch die Summe der Spannungen der einzelnen Spannungsquellen 4 und 5 zusammen. Durch die Verwendung des Impedanzwandlers O_2 wird die Referenzelektrode nicht belastet und arbeitet praktisch stromlos.

Der Stromflussweg des Sensorstromes erstreckt sich ausschließlich über den Ausgang von O_1 , über die Gegenelektrode CE, die Arbeitselektrode WE, sowie über das Amperemeter A auf Ground.

Bei der Auswertung wird der Gleichspannungsanteil (enthält die Information der Analytkonzentration, z.B. Glukosekonzentration) und der Wechselspannungsanteil (enthält die Impedanzinformation) getrennt, wozu bekannte in Fig. 1 nicht weiter dargestellte Filterschaltungen verwendet werden (beispielsweise Auskopplung des Wechselspannungsanteils durch Bandpass-Filter, Auskopplung des Gleichspannungsanteils durch Tiefpass-Filter).

Mit der beschriebenen Vorrichtung kann einerseits die Mikroprobe P in der Messzelle 1 genau im Bereich der Elektrodenanordnung 2 positioniert werden (erst bei der richtigen Positionierung stellt sich ein vorbekannter Leitwert ein), wobei bei Abweichungen von diesem vorbekannten Wert, beispielsweise durch das Vorliegen einer Luftblase 6 im Bereich der Arbeitselektrode WE, eine Störung des Systems festgestellt und die eigentliche Messung des Inhaltsstoffes der Mikroprobe wiederholt werden kann.

In den einzelnen Ausführungsvarianten wird die Richtung der Probenführung in der Messzelle 1 durch Pfeile 7 angedeutet, wobei in Fließrichtung der Mikroprobe die Gegenelektroden bevorzugt zuletzt angeordnet ist und die Reihenfolge der Referenzelektrode und der Arbeitselektrode vom jeweiligen Anwendungsfall abhängt. Bei Einzelmessungen ist es von Vorteil wenn zuerst die Referenzelektrode RE jeder Elektrodenanordnung von der Mikroprobe benetzt wird. Bei kontinuierlich messenden Systemen, bei welchen auf eine kurze Totzeit Wert gelegt wird, ist es vorteilhaft, wenn an erster Stelle die Arbeitselektrode WE angeordnet ist.

Bei der Ausführungsvariante gemäß Fig. 2 ist in der Messzelle 1 eine amperometrische Elektrodenanordnung 2 bestehend aus einer Arbeitselektrode WE und einer Pseudo-Referenzelektrode RE vorgesehen. Das im Zusammenhang mit Fig. 1 beschriebene potentiostatische 3-Elektroden-system kann in ein 2-Elektroden-system übergeführt werden, wenn die während der Analytbestimmung auftretenden Sensorströme sehr klein sind (Größenordnung wenige Nano-Ampere).

Auf der elektronischen Schaltungsseite erfolgt dies durch Verbindung des Ausgangs des Operationsverstärkers O_1 mit dem nichtinvertierenden Eingang des Operationsverstärkers O_2 . Da bei der 2-Elektroden-Anordnung ein (geringer) Stromfluss durch die Referenzelektrode RE auftritt

spricht man nicht mehr von einer Referenzelektrode, sondern von einer sogenannten Pseudo-Referenzelektrode.

Ein durch den Sensorstrom bedingter Spannungsabfall am Elektrolytwiderstand bzw. am Elektrodenübergangswiderstand der Pseudo-RE bleibt unkompensiert und äußert sich bei höheren
5 Sensorströmen durch Einbruch des linearen Messbereichs.

Die Funktionsweise der Schaltung liegt darin, dass jede Regelaktivität eliminiert ist und dass die Summe der Spannungen aus der Gleichspannungsquelle 4 und der Wechselfspannungsquelle 5 am Anschluss der Pseudo-RE zu liegen kommt, sodass der Sensor-Stromflussweg von der Referenzelektrode RE über die Arbeitselektrode WE und das Amperemeter A auf Ground erfolgt.
10 Bezüglich Trennung von Gleich- und Wechselfspannungsanteil gilt dasselbe wie bei der Schaltungsbeschreibung zu Fig. 1.

Falls sich eine Luftblase 6 an dem der Referenzelektrode RE zugewandten Rand der Arbeitselektrode WE anlagert, ist es - wie in Fig. 3 dargestellt - von Vorteil eine weitere Gegenelektrode CE' zwischen Arbeitselektrode WE und Referenzelektrode RE anzubringen und die beiden Gegenelektroden CE, CE' elektrisch kurzzuschließen, um eine störende Luftblase in diesem Bereich
15 besser detektieren zu können.

Vorteile ergeben sich weiters bei einer Anordnung der Einzelelektroden gemäß Fig. 4, bei welcher die Arbeitselektrode WE und die Gegenelektrode CE einander gegenüberliegend in der Messzelle bzw. Messkapillare 1 angeordnet sind. Die Referenzelektrode RE kann entweder - wie dargestellt - auf der Seite der Arbeitselektrode WE oder auch auf der Seite der Gegenelektrode CE
20 angeordnet sein.

In Fig. 5 wird in mehreren Messstadien die exakte Positionierung einer Mikroprobe P in einer Messzelle 1 dargestellt, wobei in der Messzelle eine Elektrodenanordnung 2, beispielsweise zur Glukosemessung, und eine Elektrodenanordnung 3, beispielsweise zur Laktatmessung, vorgesehen sind. Aus diesem Beispiel ist ersichtlich, dass auch die exakte Positionierung einer Mikroprobe im Bereich jeder der beiden Elektrodenanordnungen 2 und 3 möglich ist, wobei nicht die gesamte Messkammer mit Probenflüssigkeit gefüllt sein muss. Es besteht somit die Möglichkeit nur jene Probenmenge in die Messzelle einzusaugen, die für die Benetzung des 3-Elektrodensystems
25 benötigt wird.

Grundsätzlich kann die beschriebene Methode zur Probenpositionierung und Blasenerkennung auch bei potentiometrischen Elektrodensystemen angewendet werden. Wie aus Fig. 6 ersichtlich, können neben den amperometrischen Elektrodenanordnungen 2 bzw. 3 in der selben Messzelle 1 auch potentiometrische Elektroden zur Messung von beispielsweise Na^+ , K^+ und Cl^- vorgesehen sein.
30

Die Referenzelektrode RE ist in der Elektrodenanordnung 2 stromabwärts der Arbeitselektrode WE angeordnet.
35

Fig. 7 zeigt dazu beispielhaft eine Schaltanordnung, bei der mittels Umschalter 8 zwischen der Analytbestimmung und der Blasendetektion bzw. Probenpositionierung umgeschaltet werden kann. Je nach Schalterstellung erfolgt die Impedanzmessung oder die Analytbestimmung. Da potentiometrische Elektroden sehr hochohmig sind und die Nernst-Gleichung die Elektrodenpotentiale für die stromlose Elektrode beschreibt, würde jede Strombelastung zu erheblichen Auslenkungen aus dem Potential-Gleichgewichtszustand und somit zu Störungen während der Analytbestimmung führen. Aus diesem Grund ist es vorteilhaft, zwischen beiden Messungen umzuschalten. Dies könnte auch mit schnellen, elektronischen Schaltern erfolgen.
40

Weiters kann mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung auch die Impedanz einer in das Gewebe eines Patienten einbringbaren Trägerflüssigkeit (Perfusionsflüssigkeit) nach deren Äquilibrierung mit der Gewebeflüssigkeit gemessen und der Impedanzwert zur Berechnung des Anreicherungs- oder Vermischungsgrades herangezogen werden.
45

Die Änderung der Inhaltsstoffe in der Trägerflüssigkeit kann durch eine Messung der Impedanz bzw. des Leitwertes festgestellt werden. Derartige μ -Perfusionssysteme sind beispielsweise in der US-A 5,097,834 beschrieben. Bei der μ -Perfusionsmethode wird ein 2-lumiger dünner Katheter verwendet, dessen Außenmantel gelocht ist. Eine ionenfreie Perfusionslösung wird durch das Innenlumen an die Katheterspitze gepumpt, dort umgelenkt und über das Außenlumen abgesaugt. Durch die Löcher am Außenmantel entsteht ein Austausch der Flüssigkeiten (Diffusion, Konvektion); Gewebeflüssigkeit bzw. interstitielle Flüssigkeit und deren Substanzen gelangen in den Perfu-
50
55

sionsstrom, der an den Katheter-Ausgang und anschließend zum Sensor geführt wird. Der Anreicherungsgrad oder Vermischungsgrad mit Ionen aus dem Interstitium kann mit Hilfe einer Leitfähigkeitsmessung festgestellt werden, da die Leitfähigkeit der ionenfreien Flüssigkeit und die Leitfähigkeit der interstitiellen Flüssigkeit bekannt sind. Damit ist eine Berechnung der Recovery-Rate möglich.

Schließlich kann die Vorrichtung auch zur Messung der Impedanz eines Dialysats nach der Dialyse herangezogen werden und der Impedanzwert zur Berechnung der Recovery-Rate verwendet werden.

Die μ -Dialysemethode ist sehr ähnlich zur oben beschriebenen μ -Perfusionsmethode, jedoch wird anstelle eines gelochten Katheters eine Dialysmembran als Außenmantel des Katheters verwendet. Diese Membrane haben einen MW-Cut-Off von ca. 20.000 Dalton, d.h. für niedermolekulare Substanzen wie Glukose, Elektrolyte ist diese Membran durchlässig, durch Diffusion wird der Trägerstrom mit diesen niedermolekularen Substanzen angereichert. Durch eine Leitfähigkeitsmessung im nachgeschalteten Sensor kann die Recovery-Rate ganz analog zum obigen Beispiel bestimmt und kontrolliert werden.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Vorrichtung zur Überprüfung der Positionierung und der Blasenfreiheit einer medizinischen Mikroprobe (P) in einer Durchflussmesszelle (1) eines Analysators mit Hilfe einer an die Messzelle (1) angelegten Wechselspannung, wobei die Messzelle (1) mehrere hintereinander angeordnete Elektrodenanordnungen (2, 3) mit jeweils mehreren Einzelelektroden (WE, RE, CE) zur Messung eines Inhaltsstoffes der Mikroprobe (P) mit Hilfe einer Messspannung aufweist, die im Wesentlichen eine Gleichspannung ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass sowohl die Einkopplung der Wechselspannung als auch die Einkopplung der Messspannung direkt und gleichzeitig über die Einzelelektroden (WE, RE, CE) der jeweiligen Elektrodenanordnung (2, 3) erfolgt und der gemessene Wechselstromanteil bzw. die Impedanz ein Maß für die Position der Mikroprobe (P) und deren Blasenfreiheit ist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass eine Elektrodenanordnung aus einer Arbeitselektrode (WE) und einer Referenzelektrode (RE) besteht, wobei die beiden Elektroden (WE, RE) als elektrische Kontaktstellen für die Messung der Impedanz zwischen der Arbeitselektrode (WE) und der Referenzelektrode (RE) dienen.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass eine Elektrodenanordnung aus einer Arbeitselektrode (WE), einer Gegenelektrode (CE) und einer Referenzelektrode (RE) besteht, wobei die Arbeitselektrode (WE) und die Gegenelektrode (CE) als elektrische Kontaktstellen für die Messung der Impedanz zwischen der Arbeitselektrode (WE) und der Gegenelektrode (CE) dienen.
4. Vorrichtung nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass bei kontinuierlich messenden Systemen in Strömungsrichtung der Mikroprobe (P) die einzelnen Elektroden in der Reihenfolge Arbeitselektrode (WE), Referenzelektrode (RE) und Gegenelektrode (CE) angeordnet sind.
5. Vorrichtung nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass in Strömungsrichtung der Mikroprobe (P) vor und nach der Arbeitselektrode (WE) jeweils eine Gegenelektrode (CE, CE') angeordnet ist, wobei die beiden Gegenelektroden (CE, CE') elektrisch kurzgeschlossen sind.
6. Vorrichtung nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Gegenelektrode (CE) und die Arbeitselektrode (WE) in der Messzelle (1) gegenüberliegend angeordnet sind.
7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass eine Schaltung zur Erzeugung der an die Einzelelektroden (WE, RE, CE) anzulegenden Spannungen vorgesehen ist, die einen Summationspunkt (S) aufweist, an dem die Gleichspannung, die als Messspannung dient, mit der Wechselspannung zur Überprüfung der Positionierung und der Blasenfreiheit der medizinischen Mikroprobe (P) überlagert wird.
8. Vorrichtung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Summationspunkt (S) mit dem invertierenden Eingang eines Operationsverstärkers O₁ verbunden ist.

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass jeder Elektrodenanordnung (2, 3) eine Einrichtung zur Messung der Impedanz zugeordnet ist, die als Schaltung zur Überlagerung einer Gleichspannung mit einer Wechselspannung ausgebildet ist.
- 5 10. Verfahren zur Überprüfung der Positionierung und der Blasenfreiheit einer medizinischen Mikroprobe (P), welche in die Durchflussmesszelle (1) eines Analysators eingebracht wird und über mehrere Elektrodenanordnungen (2, 3) hinwegbewegt wird, die jeweils mehrere Einzelelektroden (WE, RE, CE) zur Messung eines Inhaltsstoffes der Mikroprobe (P) mit Hilfe einer Messspannung aufweisen, die im Wesentlichen eine Gleichspannung ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass über zwei Einzelelektroden (WE, RE, CE) zumindest einer Elektrodenanordnung (2, 3) eine Wechselspannung eingekoppelt wird und der gemessene Wechselstromanteil bzw. die Impedanz als Maß für die Probenposition und Blasenfreiheit der Mikroprobe (P) im Bereich der zumindest einen Elektrodenanordnung (2, 3) herangezogen wird.
- 10 11. Verfahren nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Einkoppelung der Messspannung und der Wechselspannung gleichzeitig erfolgt.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 oder 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Mikroprobe (P) in der Durchflussmesszelle (1) so lange weiter bewegt wird, bis sich ein vorgegebener Impedanzwert bzw. Leitwert einstellt, welcher anzeigt, dass die Mikroprobe (P) exakt im Bereich der jeweiligen Elektrodenanordnung (2, 3) positioniert ist.
- 20 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass im Bereich jeder Elektrodenanordnung (2, 3) die Probenposition und Blasenfreiheit der Mikroprobe (P) bestimmt wird.

25

HIEZU 3 BLATT ZEICHNUNGEN

30

35

40

45

50

55

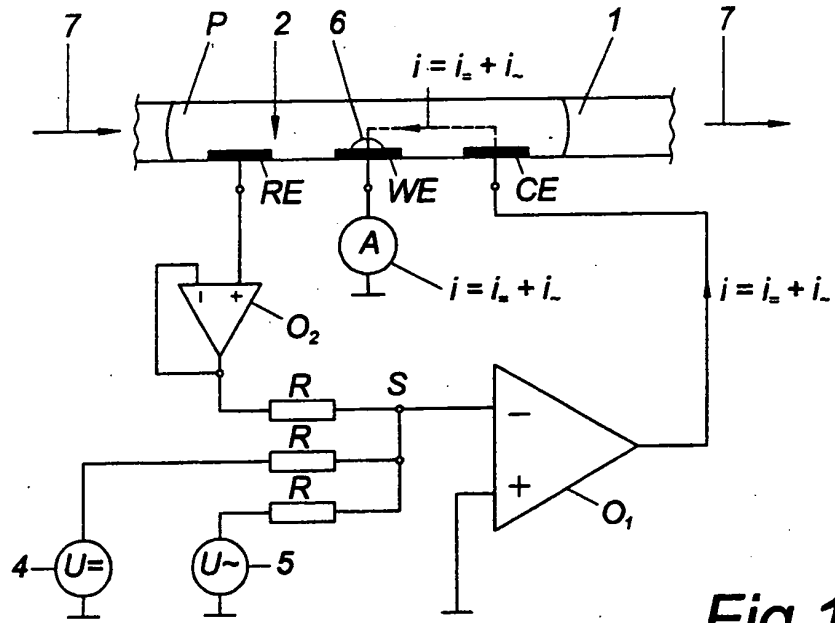


Fig. 1

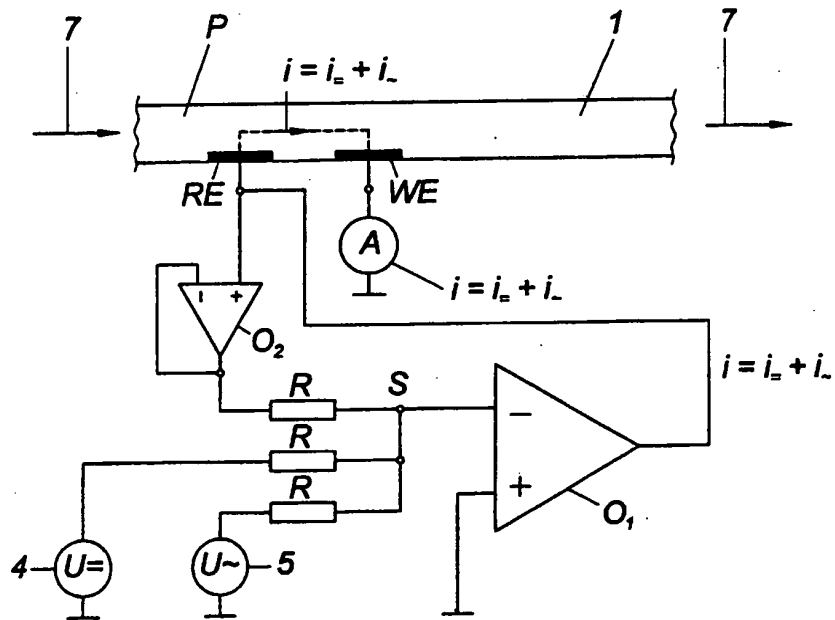


Fig. 2

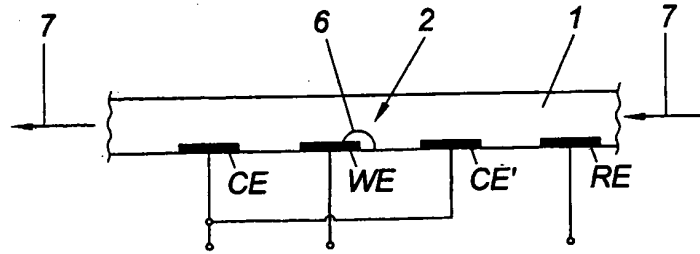


Fig. 3

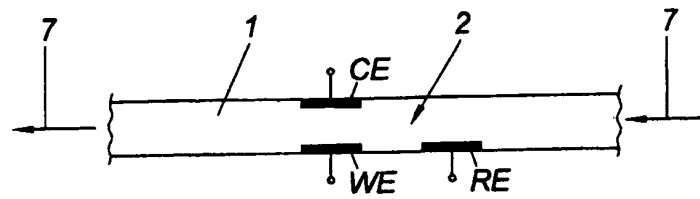


Fig. 4

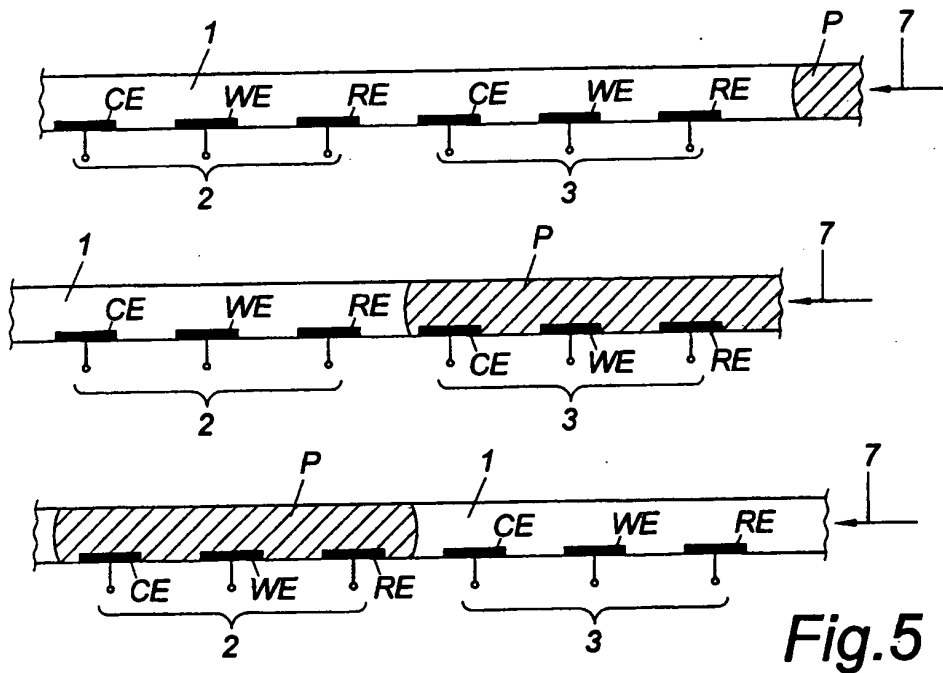


Fig. 5

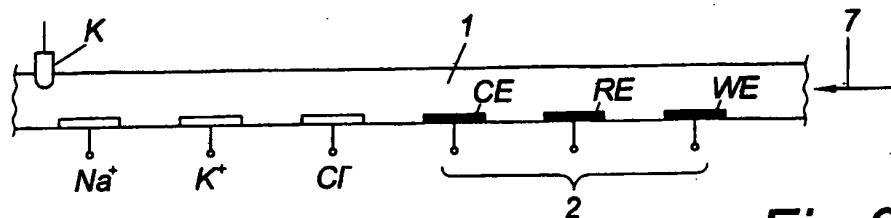


Fig. 6

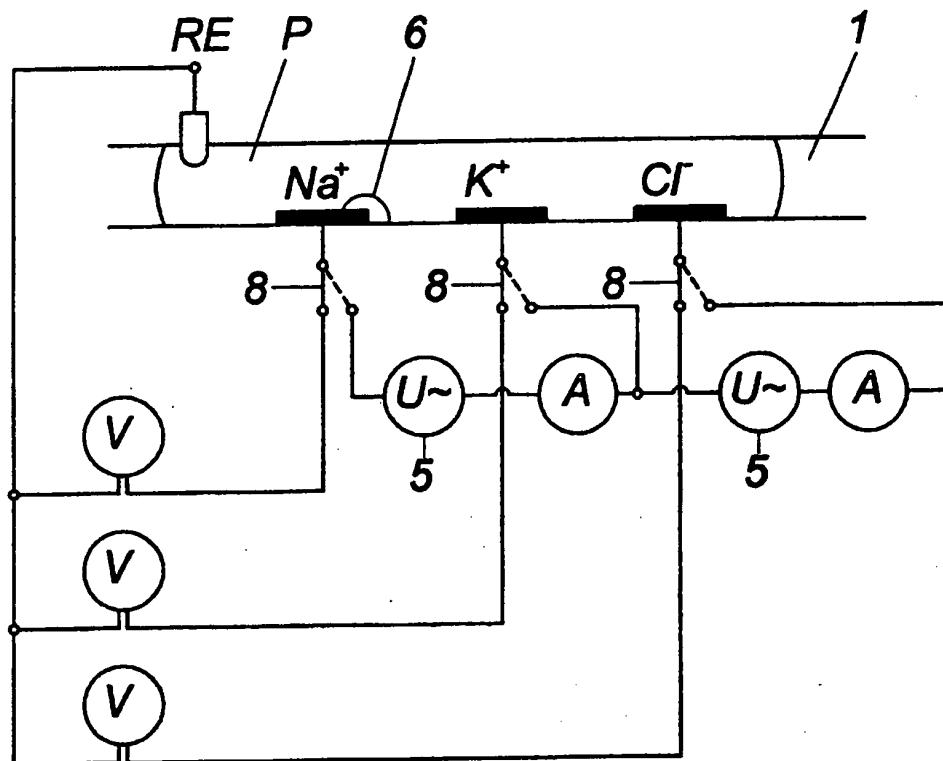


Fig.7