



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
22.06.2005 Patentblatt 2005/25

(51) Int Cl.⁷: **G01N 11/10, G01N 11/16,**
G01N 33/49

(21) Anmeldenummer: **04028644.5**

(22) Anmeldetag: **03.12.2004**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR
 Benannte Erstreckungsstaaten:
AL BA HR LV MK YU

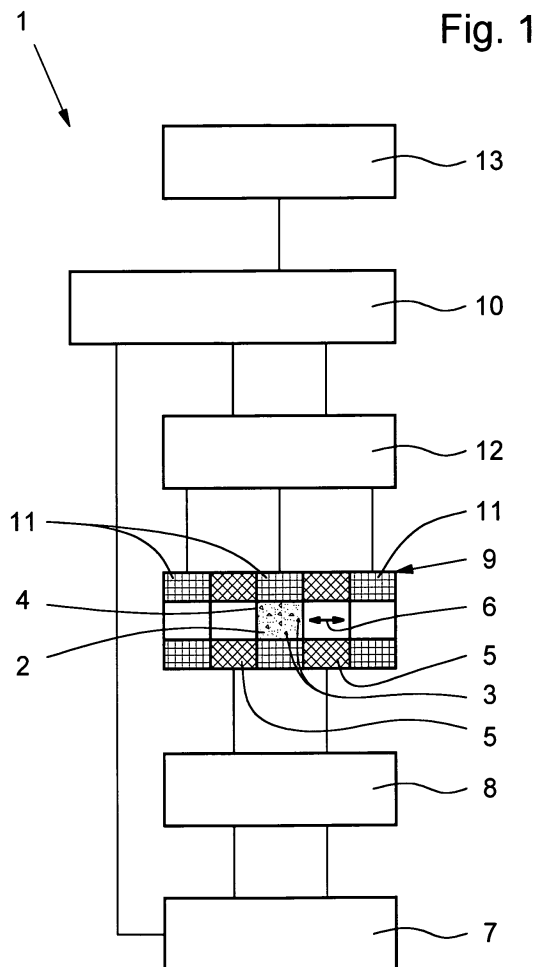
(72) Erfinder:
 • **Kurowski, Dirk, Dr.**
58332 Schwelm (DE)
 • **Schön, Christian**
44229 Dortmund (DE)
 • **Peters, Ralf-Peter, Dr.**
51467 Bergisch-Gladbach (DE)
 • **Bartos, Holger, Dr.**
44287 Dortmund (DE)
 • **Yu, Ying, Dr.**
33275 Dortmund (DE)

(30) Priorität: **17.12.2003 DE 10359438**
25.02.2004 DE 4009089

(71) Anmelder: **Boehringer Ingelheim microParts**
GmbH
44227 Dortmund (DE)

(54) **Verfahren und Vorrichtung zur Bestimmung der Viskosität**

(57) Es werden ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Bestimmung der Viskosität eines Fluids vorgeschlagen. Eine sehr einfache und genaue Bestimmung wird dadurch ermöglicht, daß magnetische Partikel (3) im Fluid (2) durch ein zeitlich variierendes Magnetfeld (6) in Schwingung versetzt werden. Eine Messung der Amplitude und/oder Phase der Partikelschwingung wird zur Bestimmung der Viskosität oder einer damit zusammenhängenden Größe, wie die Gerinnung von Blut oder ein Glucosegehalt, verwendet.



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Bestimmung der Viskosität oder einer damit zusammenhängenden Größe eines Fluids oder von magnetische Partikeln im Fluid, insbesondere eines Mikrofluids, sowie Verwendungen eines derartigen Verfahrens oder einer derartigen Vorrichtung.

[0002] Die US 3,967,934 A offenbart ein System und Verfahren zur Bestimmung der Gerinnungszeit von Blut. Ein Testrohr mit dem Blut wird auf- und abbewegt, wobei eine Metallkugel im Blut innerhalb des Testrohrs mittels eines stationären Magnetfelds in einer vertikalen Lage gehalten wird. Beim Auf- und Abbewegen des Testrohrs strömt das Blut um die Metallkugel herum. Wenn die Gerinnung (Koagulation) des Bluts erfolgt wird die Metallkugel aus ihrer definierten Vertikallage ausgelenkt. Durch diese Auslenkung wird eine Lichtschranke freigegeben und dies als Gerinnungszeit erfaßt. Das System ist sehr aufwendig und insbesondere sind bewegte Teile erforderlich. Das Verfahren eignet sich nicht für die Mikrofluidik, also Proben mit geringem Volumen, insbesondere im Bereich von einem Milliliter oder weniger. Auch sind keine Informationen über den Verlauf der Gerinnung erhältlich.

[0003] Die JP 8-178823 A offenbart ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Messung der Viskosität von viskosem Material. Als Meßelemente werden feine, weichmagnetische Partikel verwendet, die durch ein externes stationäres Magnetfeld in dem viskosen Material, zum Beispiel Silikon oder Acrylharzin, in eine Richtung bewegt werden. Mittels eines beispielsweise auf dem magnetoresistiven Effekt beruhenden Sensors wird die Ankunft der sich bewegenden magnetischen Partikel detektiert und die Geschwindigkeit und Zeit der Bewegung zur Bestimmung der Viskosität gemessen. Gegenüber ansonsten nur durch Gravitation absinkenden Meßelementen kann eine wesentlich geringere Meßzeit von etwa zwei bis fünf Minuten erreicht werden. Bei dem bekannten Verfahren ist nachteilig, daß mehrere Versuche mit jeweils erforderlicher Zugabe der magnetischen Partikel notwendig sind, um eine sinnvolle Meßgenauigkeit erreichen zu können. Das Verfahren ist dementsprechend aufwendig und langwierig. Das Verfahren eignet sich nicht für die Mikrofluidik, also Proben mit geringem Volumen, insbesondere im Bereich von einem Milliliter oder weniger. Auch sind keine Informationen über den Verlauf der Gerinnung erhältlich.

[0004] Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Bestimmung der Viskosität oder einer damit zusammenhängenden Größe eines Fluids oder von mikroskopischen Partikeln im Fluid, insbesondere eines Mikrofluids, sowie Verwendungen dieses Verfahrens und dieser Vorrichtung anzugeben, wobei ein einfacher, kompakter Aufbau und/oder eine genaue Bestimmung der Viskosität oder einer damit zusammenhängenden Größe

ermöglicht wird bzw. werden, insbesondere wobei die Viskosität bzw. die damit zusammenhängende Größe fortlaufend bestimmt werden kann bzw. können.

[0005] Die obige Aufgabe wird durch ein Verfahren gemäß Anspruch 1, eine Vorrichtung gemäß Anspruch 24 oder eine Verwendung gemäß Anspruch 48, 49 oder 50 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen sind Gegenstand der Unteransprüche.

[0006] Eine grundlegende Idee der vorliegenden Erfindung liegt darin, mindestens einen magnetischen Partikel im Fluid durch zeitliche Variation eines Magnetfelds in Schwingung zu versetzen, so daß der von dem Fluid vollständig umgebene Partikel führungsfrei, also ohne mechanische Führung im Fluid oder in einer Meßkammer, frei im Fluid schwimmt, wobei die Amplitude und/oder Phase der Schwingung zumindest indirekt gemessen wird bzw. werden, um daraus die Viskosität oder eine damit zusammenhängende Größe, wie die Reynolds-Zahl, die Strouhal-Zahl oder dergleichen, zu bestimmen. Dies ermöglicht eine einfache und genaue Bestimmung der Viskosität bzw. der damit zusammenhängenden Größe, wobei insbesondere ein kompakter und einfacher Aufbau, vorzugsweise ohne mechanisch bewegte Teile, und eine fortlaufende Bestimmung der Viskosität mit hoher Genauigkeit ermöglicht werden. Als "Phase der Schwingung" wird hier kurz gefaßt die Phasenverschiebung der Schwingung der Partikel gegenüber dem zeitlich variierenden (anregenden) Magnetfeld bezeichnet.

[0007] Die Viskosität muß nicht unmittelbar oder absolut bestimmt werden. Vielmehr kann es bedarfsweise genügen, die Viskosität nur relativ zu bestimmen oder eine Größe zu bestimmen, die mit der Viskosität in einem funktionellen, insbesondere eindeutigen Zusammenhang steht bzw. von der Viskosität abhängt.

[0008] Der Begriff "Viskosität" ist bei der vorliegenden Erfindung in einem engeren Sinne als innere Reibung oder Möglichkeit einer Spannungsaufnahme bei Verformung eines Fluids, insbesondere einer Flüssigkeit, zu verstehen. In einem weiteren Sinne ist bzw. sind unter "Viskosität" bzw. einer damit zusammenhängenden Größe auch eine Veränderung von Eigenschaften des gegebenenfalls inhomogenen Fluids, insbesondere durch Koagulation, Quellen von Bestandteilen oder dergleichen, und/oder Eigenschaften der Partikel, insbesondere deren Masse, magnetisches Moment oder Beweglichkeit oder die Dämpfung der Partikelschwingung, im Fluid, beispielsweise durch Anlagerung oder Ablösen von Atomen oder Molekülen an bzw. von den Partikeln oder dergleichen, oder diesbezügliche Änderungen zu verstehen.

[0009] Das vorschlagsgemäße Verfahren und die vorschlagsgemäße Vorrichtung können insbesondere zu nichttherapeutischen Zwecken zur Bestimmung der Koagulationsfähigkeit (Gerinnungsfähigkeit) von Blut oder Blutplasma, zur Bestimmung einer Anlagerung von Atomen oder Molekülen an die magnetischen Partikel oder Ablösung davon oder zur Bestimmung einer Glucose-

konzentration, wobei die Viskosität eines Fluids bestimmt wird, das beispielsweise über eine für Glucose durchlässige Membran mit Blut in Verbindung steht und dessen Viskosität von der Glucosekonzentration abhängt, verwendet werden.

[0010] Weitere Vorteile, Merkmale, Eigenschaften und Aspekte der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus der folgenden Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen anhand der Zeichnung. Es zeigt:

Fig. 1 eine schematische, blockschaltbildartige Darstellung einer vorschlagsgemäßen Vorrichtung gemäß einer ersten Ausführungsform;

Fig. 2 ein schematisches Phasendiagramm von variierenden Magnetfeldern und einer auf magnetische Partikel wirkenden Kraft;

Fig. 3 eine schematische, blockschaltbildartige Darstellung einer vorschlagsgemäßen Vorrichtung gemäß einer zweiten Ausführungsform;

Fig. 4 eine schematische Schnittdarstellung einer vorschlagsgemäßen Vorrichtung gemäß einer dritten Ausführungsform; und

Fig. 5 eine schematische Darstellung einer vorschlagsgemäßen Vorrichtung gemäß einer vierten Ausführungsform.

[0011] In den Figuren werden für gleiche oder ähnliche Teile dieselben Bezugszeichen verwendet, wobei entsprechende oder vergleichbare Eigenschaften und Vorteile erreicht werden, auch wenn eine wiederholte Beschreibung weggelassen ist.

[0012] In einem inhomogenen Magnetfeld erfährt ein magnetischer Dipol eine Kraft entlang eines Feldgradienten. Dementsprechend können magnetische Partikel innerhalb eines Fluids mittels eines inhomogenen Magnetfelds bewegt werden. Durch zeitliche Variation des Magnetfelds werden die magnetischen Partikel vorschlagsgemäß in Schwingung versetzt. Auf diesem Prinzip beruhen die vorschlagsgemäße Vorrichtung und das vorschlagsgemäße Verfahren.

[0013] Vorschlagsgemäß erfolgt dann eine zumindest indirekte Messung der Amplitude und/oder Phase der Schwingung der Partikel. Diese hängen von der Dämpfung der Partikelschwingung ab und stellen daher ein Maß für die Viskosität oder sonstige Eigenschaften des Fluids und/oder der Partikel dar. Dementsprechend kann aus der Amplitude und/oder Phase die Viskosität - insbesondere im oben genannten, weiten Sinn - oder eine damit zusammenhängende Größe des Fluids bzw. der Partikel bestimmt werden.

[0014] Die Viskosität muß nicht unmittelbar oder absolut bestimmt oder ausgegeben werden. Vielmehr kann es genügen, die Viskosität nur relativ zu bestimmen oder eine Größe zu bestimmen, die mit der Visko-

sität in einem funktionellen, insbesondere eineindeutigen Zusammenhang steht bzw. von der Viskosität abhängt.

[0015] Fig. 1 zeigt in schematischer Darstellung eine vorschlagsgemäße Vorrichtung 1 gemäß einer ersten Ausführungsform zur Bestimmung der Viskosität oder einer damit zusammenhängenden Größe eines Fluids 2.

[0016] Bei dem Fluid 2 handelt es sich vorzugsweise um eine Flüssigkeit, insbesondere für biologische oder chemische Untersuchungen oder Diagnostik.

[0017] Das Volumen des zu messenden Fluids kann sehr gering sein und liegt vorzugsweise nur im µl-Bereich. Insbesondere handelt es sich also um ein sogenanntes Mikrofluid.

[0018] Das Fluid 2 weist mindestens einen magnetischen Partikel 3, insbesondere mehrere magnetische Partikel 3, auf. Nachfolgend werden immer mehrere magnetische Partikel 3 beschrieben. Alle diesbezüglichen Ausführungen gelten generell entsprechend, auch wenn nur ein einziger Partikel 3 im Fluid 2 vorgesehen ist.

[0019] Vorzugsweise sind die magnetischen Partikel 3 nur dem erforderlichen Meßvolumen des Fluids 2 bzw. nur in einem Raumbereich oder örtlichen Meßbereich zugesetzt, so daß die erforderliche Menge an magnetischen Partikeln 3 gering ist. Jedoch können die Partikel 3 auch im gesamten Fluid 2 verteilt sein.

[0020] Die Partikel 3 enthalten vorzugsweise Eisenoxid, insbesondere Magnetit oder sonstiges Ferrit. Jedoch können die Partikel 3 auch sonstige geeignete magnetische Materialien enthalten.

[0021] Die Partikel 3 sind vorzugsweise superparamagnetisch. Dies bedeutet, daß sie eine zu Ferromagneten korrespondierende Magnetisierungskurve, jedoch keine Remanenz aufweisen.

[0022] Grundsätzlich können jedoch auch sonstige magnetische, insbesondere paramagnetische oder ferromagnetische Partikel 3 eingesetzt werden.

[0023] Die magnetischen Partikel 3 weisen vorzugsweise eine Hülle, insbesondere aus Kunststoff, auf.

[0024] Die Partikel 3 sind vorzugsweise zumindest im wesentlichen kernförmig, kugelförmig und/oder ellipsoidförmig ausgebildet.

[0025] Die Partikel 3 sind vorzugsweise zumindest im wesentlichen kugelförmig ausgebildet. Der mittlere Durchmesser der Partikel 3 beträgt vorzugsweise 20 nm bis 1000 µm, insbesondere etwa 100 nm bis etwa 500 µm und ganz besonderes bevorzugt etwa 0,5 µm bis etwa 100 µm.

[0026] Vorzugsweise werden Partikel 3 mit zumindest im wesentlichen einheitlicher Form und/oder Größe bzw. gleichem mittleren Durchmesser verwendet.

[0027] Die Partikel 3 sind im Fluid 2 frei schwimmend, also insbesondere ohne mechanische Führung im Fluid 2 angeordnet. Die Dichte der Partikel 3 entspricht vorzugsweise zumindest im wesentlichen der Dichte des Fluids 2 oder ist vorzugsweise größer als die Dichte des

Fluids 2. Das Fluid 2 umgibt die Partikel 3 - zumindest die für die Messung relevanten Partikel 3 - ständig vollständig.

[0028] Die Vorrichtung 1 weist eine Meßkammer 4 zur Aufnahme des Fluids 2 und der Partikel 3 auf. Die Vorrichtung 1 weist weiter mindestens eine elektromagnetische Spule 5, beim Darstellungsbeispiel zwei Spulen 5, zur Erzeugung eines zeitlich variierenden Magnetfelds 6 in der Meßkammer 4 oder in einem Meßbereich davon auf. Insbesondere ist die Meßkammer 4 zwischen den beabstandeten Spulen 5 angeordnet und/oder von diesen umgeben.

[0029] Beim Darstellungsbeispiel sind den beiden Spulen 5 eine Steuereinrichtung 7 - insbesondere mit zwei Oszillatoren oder Funktionsgeneratoren, deren Amplituden, Frequenzen, Phasen und/oder Offset vorzugsweise einstellbar ist bzw. sind - und ggf. ein dazwischen geschalteter Verstärker 8 zugeordnet, um periodische, vorzugsweise sinusförmige, insbesondere um 90° phasenversetzte Magnetfelder mittels der Spulen 5 zu erzeugen.

[0030] Die von den Spulen 5 erzeugten Magnetfelder addieren sich zu dem zeitlich variierenden, auf die Partikel 3 wirkenden, inhomogenen Magnetfeld 6, vorzugsweise einem Wechselfeld. Mittels des zeitlich variierenden Magnetfelds 6 werden die Partikel 3 in Schwingung versetzt, und zwar in hin- und hergehende, also translatorische Bewegungen.

[0031] Die Vorrichtung 1 ist vorzugsweise derart ausgebildet bzw. die Ansteuerung der das Magnetfeld 6 erzeugenden Spule oder Spulen 5 erfolgt vorzugsweise derart, daß die Partikel 3 eine erzwungene, vorzugsweise zumindest im wesentlichen sinusförmige Schwingung ausführen.

[0032] Die Vorrichtung 1 weist eine Sensoreinrichtung 9 und eine Meßeinrichtung 10 auf, um die Bewegung - also Schwingung - der Partikel 3 im Fluid 2 magnetische zu erfassen und die Amplitude und/oder Phase der Schwingung zu messen.

[0033] Beim Darstellungsbeispiel weist die Sensoreinrichtung 9 mindestens eine Meßspule 11, insbesondere mehrere Meßspulen 11 auf. Insbesondere sind insgesamt drei Meßspulen 11 vorgesehen, wobei diese vorzugsweise paarweise an gegenüberliegenden Enden einer Spule 5 angeordnet und entgegengesetzt gewickelt sind. Dies dient einer Kompensation der von den Spulen 5 erzeugten Magnetfelder, so daß die Schwingung der Partikel 3 leichter erfaßbar bzw. meßbar ist.

[0034] Beim Darstellungsbeispiel wird die mittlere Meßspule 11 für beide Spulenpaare, bei der Darstellung gemäß Fig. 1 also sowohl für das rechte als auch für das linke Spulenpaar eingesetzt. Dies spart eine vierte Meßspule 11. Jedoch kann grundsätzlich auch eine vierte Meßspule 11 zur Bildung zweier getrennter Meßspulenpaare vorgesehen sein.

[0035] Bei Detektion der Schwingung mittels Spulen 11 wird insbesondere die induzierte Spannung gemessen, die von der Frequenz, der Amplitude und dem ma-

gnetischen Moment der Partikel 3 abhängt.

[0036] Die Signale der Meßspulen 11 werden direkt oder bedarfsweise - wie in Fig. 1 dargestellt - über einen Vorverstärker 12 an die Meßeinrichtung 10 ausgegeben. Der Vorverstärker 12 kann beispielsweise einer elektronischen Kompensation der Meßspulen 11 und/oder einer Impedanzanpassung o. dgl. dienen.

[0037] Die Meßeinrichtung 10 ermittelt bzw. mißt die Amplitude und/oder Phase der Schwingung der Partikel 3 im Fluid 2. Insbesondere zur Bestimmung der Phase, genauer gesagt der Phasenverschiebung gegenüber dem auf die Partikel 3 wirkenden Anregungsfeld bzw. Magnetfeld 6, kann die Steuereinrichtung 7 bedarfsweise ein entsprechendes Synchronisations- bzw. Referenzsignal an die Meßeinrichtung 10 übertragen, wie beim Darstellungsbeispiel durch eine entsprechende Verbindung in Fig. 1 angedeutet.

[0038] Die Meßeinrichtung 10 arbeitet insbesondere nach dem sogenannten Lock-In-Verfahren und weist vorzugsweise einen sogenannten Lock-In-Verstärker auf.

[0039] Die Meßeinrichtung 10 kann alternativ oder zusätzlich zu dem bevorzugten Lock-In-Verfahren auch auf sonstige Weise die Amplitude und/oder Phase der Schwingung der Partikel 3 im Fluid 2 messen.

[0040] Die Amplitude kann beispielsweise nach entsprechender Kalibrierung absolut gemessen werden. Sie kann aber auch relativ gemessen werden, beispielsweise der zeitliche Verlauf bzw. die zeitliche Änderung der Amplitude über die Zeit. Dieser zeitliche Verlauf stellt beispielsweise bei der Gerinnung von Blut als Fluid 2 ein Maß für das Fortschreiten der Gerinnung dar.

[0041] Die Amplitude und Phase der Partikelschwingung hängen von der Dämpfung und damit von der Viskosität ab. Aus der gemessenen Amplitude und/oder Phase wird die Viskosität und/oder eine damit zusammenhängende Größe des Fluids 2 und/oder der Partikel 3 bestimmt. Dies erfolgt insbesondere mittels einer Auswerteeinrichtung 13, insbesondere einem Computer oder dergleichen.

[0042] Die Viskosität bzw. die damit zusammenhängende Größe ist vorzugsweise anzeigbar und/oder über eine hier nicht dargestellte Schnittstelle, beispielsweise zur Weiterverarbeitung, ausgebbar.

[0043] Die Sensoreinrichtung 9 kann anstelle von Meßspulen 11 zusätzlich oder alternativ einen sonstigen magnetischen und/oder elektrisch arbeitenden Sensor zur Detektion der Schwingung der Partikel 3 aufweisen. Beispielsweise kann als Sensor ein GMR (Giant Magneto-Resistance), TMR (Tunnel Magneto-Resistance), AMR (Anisotropic Magneto-Resistance) bzw. ein Magnetowiderstand, eine Magnetoimpedanz, ein Hall-Sensor oder dergleichen eingesetzt werden. Insbesondere wird die Schwingung der Partikel 3 aufgrund magnetischer Effekte, Beeinflussungen bzw. Eigenschaften erfaßt. Beispielsweise ist bei sogenannten XMR-Sensoren, wie GMR-Sensoren, oder bei Hall-Sensoren durch Messung des magnetischen Streufelds

eine Bestimmung der Schwingungsamplitude möglich. Jedoch kann der Sensor ggf. auch akustisch, kapazitiv oder induktiv arbeiten.

[0044] Beim ersten Ausführungsbeispiel erzeugen die beiden Spulen 5 vorzugsweise jeweils periodische, insbesondere zumindest im wesentlichen sinusförmige Magnetfelder, die durch die Steuereinrichtung 7 vorzugsweise phasenverschoben, insbesondere um 90° phasenversetzt sind. Das nur schematische Diagramm gemäß Fig. 2 gibt nur eine grobe Näherung für die Mitte zwischen den Spulen 5 wieder und zeigt den zeitlichen Verlauf der beiden von den Spulen 5 erzeugten Magnetfelder, die als Linien 14 und 15 mit einer auf den Wert 1 normierten Amplitude dargestellt sind.

[0045] Die beiden von den Spulen 5 erzeugten Magnetfelder addieren sich zu dem auf die Partikel 3 wirkenden, zeitlich variierenden und inhomogenen Magnetfeld 6, das in Fig. 2 als Linie 16 dargestellt ist.

[0046] Zu beachten ist, daß die Partikel 3, zumindest wenn sie superparamagnetisch sind, immer eine Kraft in Richtung des stärkeren Magnetfelds unabhängig von dessen Polarisierung, also in Richtung des räumlichen Feldgradienten erfahren. Dies läßt sich derart erklären, daß zumindest superparamagnetische Partikel 3 ihre magnetischen Momente immer derart in Richtung des Magnetfelds 6 ausrichten, daß sie zu der das Magnetfeld 6 erzeugenden (stärkeren) Spule 5 gezogen werden.

[0047] In Fig. 2 zeigt Linie 17 die räumliche Ableitung des Magnetfelds 6 zwischen den beiden Spulen 5, wobei die Veränderung der Lage der Partikel 3 durch ihre Schwingung - ausgehend von einer nur sehr geringen Schwingungsamplitude - vernachlässigt wurde. Die Multiplikation der beiden Kurven 16 und 17 ergibt die Linie 18, die ein Maß für die auf die Partikel 13 wirkende, vom Magnetfeld 6 erzeugte Kraft darstellt. Hierbei ist zu bemerken, daß der Verlauf der auf die Partikel 3 wirkenden Kraft die doppelte Frequenz des Magnetfelds 6 aufweist. Dementsprechend schwingen die Partikel 3 bei der ersten Ausführungsform mit der doppelten Anregungsfrequenz.

[0048] Aufgrund der doppelten Schwingungsfrequenz der Partikel 3 gegenüber dem zeitlich variierenden bzw. wechselnden Magnetfeld 6 werden - insbesondere bei dem bevorzugten Lock-In-Verfahren - Störsignale, die insbesondere von (unterschiedlichen) magnetischen Suszeptibilitäten herrühren, zumindest weitgehend ausgeblendet, da diese nicht die doppelte Frequenz, sondern nur die Anregungsfrequenz zeigen. Als Meßsignale der Meßeinrichtung 10 - insbesondere des die doppelte Anregungsfrequenz auswertenden Lock-In-Verstärkers - ergeben sich Signale der Schwingung der Partikel 3 und Signale basierend auf den Suszeptibilitäten der Partikel 3.

[0049] Die Messung (Meßsignal \propto Amplitude \cdot Frequenz / Abstand⁴ der Partikelschwingung) der Amplitude und/oder der Phase der Partikelschwingung ist somit verhältnismäßig einfach. Das Ergebnis stellt ein Maß für

die Dämpfung der Partikelschwingung im Fluid 2 und damit für die Viskosität im genannten Sinne dar. Bei entsprechender Kalibrierung und/oder beispielsweise einer simultan verlaufenden Vergleichsmessung kann dementsprechend aus der Amplitude bzw. Phase die Viskosität und/oder eine damit zusammenhängende Größe des Fluids 2 bzw. der Partikel 3 im erläuterten Sinne bestimmt werden.

[0050] Bei der ersten Ausführungsform wirkt im wesentlichen nur das vom Magnetfeld 6 gebildete Wechselfeld auf die magnetischen Partikel 3. Dies ist insbesondere dann realisierbar, wenn die magnetischen Partikel 3 im Fluid 2 ausreichend gleichmäßig und/oder in ausreichender Konzentration im relevanten Meßbereich vorhanden sind und/oder wenn die Partikel 3 von dem Magnetfeld 6 aufgrund dessen Inhomogenität in ausreichendem Maß im Meßbereich konzentriert oder gehalten werden.

[0051] Wenn hingegen zusätzlich ein insbesondere stationäres Magnetfeld auf die Partikel 3 - beispielsweise zur Konzentration im Meßbereich und/oder definierten Ausrichtung der magnetischen Momente - wirkt, werden die magnetischen Momente der Partikel 3 beeinflusst und gegebenenfalls festgelegt, so daß die bei der ersten Ausführungsform vorgesehene Verdoppelung der Frequenz der Schwingung der Partikel 3 gegenüber der Frequenz des zeitlich variierenden, alternierenden Magnetfelds 6 nicht auftritt, weil sich die magnetischen Momente nicht frei zum Magnetfeld 6 ausrichten können.

[0052] Fig. 3 zeigt eine zweite Ausführungsform der vorschlagsgemäßen Vorrichtung 1. Nachfolgend werden lediglich wesentliche Unterschiede gegenüber der ersten Ausführungsform erläutert. Ansonsten ergeben sich die gleichen oder zumindest ähnliche Vorteile und Eigenschaften.

[0053] Es ist nur eine Spule 5 zur Erzeugung des zeitlich variierenden Magnetfelds 6 vorgesehen.

[0054] Jedoch können auch zwei Spulen 5 vorgesehen sein, die vorzugsweise als antiparallel geschaltete Helmholtz-Spulen ausgebildet sind. Die Spulen 5 sind dann vorzugsweise entgegengesetzt gewickelt, so daß bei einer sinusförmigen Anregung immer der Nordpol bzw. der Südpol der Spulen 5 zueinander gerichtet sind. Zur Erzeugung des zeitlich variierenden Magnetfelds 6 genügt aufgrund der entgegengesetzten Wicklungen der Spulen 5 nur ein Oszillator oder Funktionsgenerator.

[0055] Die Detektion der Partikelschwingung erfolgt auch bei der zweiten Ausführungsform durch die Meßspulen 11. Diese sind vorzugsweise gegenseitig kompensiert, so daß das Magnetfeld 6 der Spule 5 im Idealfall kein Signal in der Meßeinrichtung 10, insbesondere in dessen Lock-In-Verstärker oder dergleichen, erzeugt.

[0056] Bei der zweiten Ausführungsform sind vorzugsweise nur ein oder zwei Meßspulen 11 vorgesehen. Die Meßspulen 11 sind vorzugsweise symmetrisch zur Spule 5 zur Kompensation des Wechselfelds 6 ange-

ordnet, wobei die Meßspulen 11 die Meßkammer 4 radial umgeben.

[0057] An Stelle einer Meßspule 11 oder der gezeigten zwei Meßspulen 11 können auch wieder sonstige Sensoren zur Erfassung der Partikelschwingung eingesetzt werden.

[0058] Zusätzlich oder alternativ zum Vorverstärker 12 kann eine Wechselfeld-Impedanzbrücke zur Gegenkopplung in den Meßkreis geschaltet sein, um die Meßempfindlichkeit zu erhöhen.

[0059] Bei der zweiten Ausführungsform wird dem inhomogenen magnetischen Wechselfeld 6 der Spule 5 vorzugsweise ein stärkeres, zeitlich konstantes Magnetfeld 19 überlagert. Dieses Magnetfeld 19 wird entweder durch einen Elektromagneten - bei der Darstellung gemäß Fig. 3 durch eine Spule 20 mit nur einer Wicklung oder mehreren Wicklungen - oder durch einen nicht dargestellten Permanentmagneten bzw. Ringmagneten erzeugt.

[0060] Das stärkere Magnetfeld 19 ist in der Ebene der Spule 20 am stärksten und dient einer Fokussierung der Partikel 3 in dieser Ebene bzw. im Bereich der Spule 20 oder eines alternativ oder zusätzlich eingesetzten Magneten. Um zu verhindern, daß die Partikel 3 von der Spule 20 und ggf. von der Spule 5 aus der Mitte der Meßkammer 4 zur Wandung der Meßkammer 4 hin nach außen gezogen werden, ist der Meßkammer 4 eine diamagnetische Abschirmung 21 zugeordnet, die zwischen den Partikeln 3 und den Spulen 5, 20 angeordnet ist.

[0061] Die Abschirmung 21 ist beim Darstellungsbeispiel insbesondere hohlzylindrisch ausgebildet. Sie kann die Meßkammer 4 ggf. auch vollständig umgeben. Bedarfsweise kann die diamagnetische Abschirmung 21 auch unmittelbar von der Wandung der Meßkammer 4 gebildet sein bzw. die Meßkammer 4 bilden.

[0062] Die diamagnetische Abschirmung 21 bewirkt, daß die Partikel 3 bei Annäherung eine repulsive Kraft erfahren, also von der Abschirmung 21 abgestoßen werden. So ist es möglich, die Partikel 3 in einer Gleichgewichtslage bzw. in einem gewissen Bereich zu fokussieren bzw. zu halten und außerdem in der genannten Weise in eine erzwungene Schwingung - beim Darstellungsbeispiel entsprechend dem Doppelpfeil 6 - zu versetzen. Die Vorrichtung 1 weist also ein Mittel auf, um die Partikel 3 insbesondere magnetisch in einem Raum-
bereich, vorzugsweise dem örtlichen Meßbereich innerhalb der Meßkammer 4, zu halten oder zu fokussieren. Dieses Mittel kann jedoch bedarfsweise auch - ggf. alternativ ausschließlich - durch das Magnetfeld 6 gebildet werden, wenn dieses derart, insbesondere in Abhängigkeit von der erfaßten Lage des zumindest einen Partikels 3, gesteuert oder geregelt wird, daß der Partikel 3 oder mehrere Partikel 3 in dem örtlichen Bereich, vorzugsweise dem Meßbereich, zumindest für eine für die Messung ausreichende Zeitdauer gehalten wird bzw. werden.

[0063] Aufgrund des Magnetfelds 19 wird die Rich-

tung der magnetischen Momente der Partikel 3 im Raum, nämlich in Richtung des homogenen Magnetfelds 19, fixiert. Das schwächere magnetische Wechsel-
feld 6 erzeugt deshalb nur eine Schwingung der Partikel 3 mit der selben Frequenz. Die bei der ersten Ausführungsform angesprochene Frequenzverdopplung tritt hier also nicht auf.

[0064] Die insbesondere durch die Wirkung der magnetischen Suszeptibilitäten hervorgerufenen Störsignale werden mit der einfachen Anregungsfrequenz des Magnetfelds 6 moduliert. Da die Partikel 3 mit der selben Frequenz schwingen, kann die Schwingung der Partikel 3 im wesentlichen nur bzw. am leichtesten durch die Phasenverschiebung gegenüber der Anregungsfrequenz detektiert werden.

[0065] Die diamagnetische Abschirmung 21 ist bei der ersten Ausführungsform vorzugsweise ebenfalls vorgesehen, jedoch aus Vereinfachungsgründen weggelassen.

[0066] Fig. 4 zeigt in einem schematischen vertikalen Schnitt eine dritte Ausführungsform der vorschlagsgemäßen Vorrichtung 1. Nachfolgend werden lediglich wesentliche Unterschiede gegenüber der ersten und/oder zweiten Ausführungsform erläutert. Ansonsten ergeben sich zumindest im wesentlichen die gleichen Eigenschaften, Vorteile und technischen Realisierungsmöglichkeiten.

[0067] Bei der dritten Ausführungsform ist die Meßkammer 4 in einem vorzugsweise plattenförmigen Probenträger 22 ausgebildet. Der Probenträger 22 besteht vorzugsweise aus Kunststoff, in dem entsprechende Kavitäten ausgebildet sind. Beispielsweise kann es sich um einen Teststreifen o. dgl. handeln, der insbesondere für die chemische und/oder biologische Diagnostik bzw. mikrofluidische Untersuchungen eingesetzt wird.

[0068] Die Meßkammer 4 ist vorzugsweise mit senkrecht zur Plattenebene des Probenträgers 22 verlaufender Haupterstreckungsrichtung ausgebildet. Die Achsen der Spulen 5 und das zeitlich variierende Magnetfeld 6 verlaufen vorzugsweise in die gleiche Richtung wie die Meßkammer 4, also hier senkrecht zur Plattenebene des Probenträgers 22.

[0069] Die Schwingung der magnetischen Partikel 3 erfolgt daher vorzugsweise zumindest im wesentlichen senkrecht zur Plattenebene bzw. zu Flachseiten des Probenträgers 22.

[0070] Die Vorrichtung 1 bzw. der Probenträger 22 ist vorzugsweise derart ausgebildet, daß Blutplasma oder Blut 23 oder interstitielle Flüssigkeit, vorzugsweise selbsttätig durch Kapillarkräfte, aufnehmbar ist.

[0071] Gemäß einer nicht dargestellten Variante kann das Blut oder Blutplasma 23 unmittelbar als Fluid 2 dienen und beispielsweise direkt der Meßkammer 4 zuführbar sein. In diesem Fall enthält die Meßkammer 4 vorzugsweise die magnetischen Partikel 3 und insbesondere ein Gerinnungsmittel.

[0072] Nach Zuführung des Bluts bzw. Blutplasmas

23 werden die magnetischen Partikel 3, insbesondere durch die wirkenden Magnetfelder, im Blut bzw. Blutplasma 23 verteilt und/oder im Meßbereich - insbesondere durch das stationäre Magnetfeld 19 der Spule 20 - konzentriert, wobei durch die Schwingung der Partikel 3 gegebenenfalls auch eine gewisse Durchmischung oder Vermischung, insbesondere des nicht dargestellten Gerinnungsmittels mit dem Blut bzw. Blutplasma 23, erreicht werden kann.

[0073] Die Viskosität oder eine damit zusammenhängenden Größe wird wie bereits erläutert, insbesondere gemäß der ersten oder zweiten Ausführungsform, bestimmt und stellt insbesondere ein Maß für die Gerinnung (Koagulation) des Bluts bzw. Blutplasmas 23 in der Meßkammer 4 dar. Dementsprechend ist die Vorrichtung 1 bei dieser Variante zur unmittelbaren Messung bzw. Bestimmung der Koagulationsfähigkeit von Blut oder Blutplasma 23 ausgebildet.

[0074] Beim Darstellungsbeispiel gemäß Fig. 4 weist die Vorrichtung 1 bzw. der Probenkörper 22 zusätzlich eine Membran 24 auf, die für Glucose durchlässig ist. Insbesondere kann die Vorrichtung 1 dann ggf. auch interstizielle Flüssigkeit anstatt Blut oder Blutplasma 23 aufnehmen. Das Fluid 2 ist für Glucose sensitiv ausgebildet, und zwar dahingehend, daß sich die Viskosität des Fluids 2 in Abhängigkeit vom Glucosegehalt verändert. Beispielsweise enthält das Fluid 2 hochmolekulares Dextran, Concanavalin A als Affinitätsrezeptor für Glucose, Modifizierungen davon und/oder sonstige zuckerbindende Moleküle.

[0075] Das über die Membran 24 mit dem Blut oder Blutplasma 23 oder interstizieller Flüssigkeit in Glucoseaustausch stehende Fluid 2 kann beispielsweise mittels einer nicht dargestellten Pumpe oder Einrichtung in die Meßkammer 4 gepumpt oder durch diese und vorbei an der Membran 24 zirkuliert werden.

[0076] In der Meßkammer 4 wird die Viskosität oder eine damit zusammenhängende Größe des Fluids 2, insbesondere entsprechend der ersten oder zweiten Ausführungsform, und daraus der Glucosegehalt bestimmt.

[0077] Bedarfsweise kann das für Glucose sensitive Fluid 2 während der Messung der Amplitude und/oder Phase der Schwingung der magnetischen Partikel 3 weiterhin zugeführt oder zirkuliert werden. Bei einer einheitlichen bzw. zumindest im wesentlichen homogenen und konstanten Strömung des Fluids 2 durch die Meßkammer 4 kann bedarfsweise auch nur eine Spule 5 zur Erzeugung des zeitlich variierenden Magnetfelds 6 eingesetzt werden, so daß die magnetischen Partikel 3 durch Überlagerung der Strömung und der auf sie wirkenden magnetischen Kraft eine Schwingung in der Meßkammer 4 bzw. innerhalb des gewünschten Meßbereichs ausführen, um die Viskosität und daraus den Glucosegehalt zu bestimmen.

[0078] Fig. 5 zeigt in einer sehr schematischen Darstellung eine vierte Ausführungsform der vorschlagsgemäßen Vorrichtung 1, wobei nachfolgend lediglich we-

sentliche Unterschiede gegenüber den bereits erläuterten Ausführungsformen hervorgehoben werden. Ansonsten ergeben sich die gleichen oder zumindest ähnliche Vorteile und Eigenschaften.

[0079] Die Spulen 5 zur Erzeugung des zeitlich variierenden Magnetfelds 6 umgeben Endbereiche oder sind anschließend an die Enden der Meßkammer 4 angeordnet.

[0080] Zur Überlagerung des variierenden Magnetfelds 6 mit dem stärkeren, zeitlich konstanten Magnetfeld 19 ist wieder die Spule 20 vorgesehen.

[0081] Das statische Magnetfeld 19 bildet also wiederum - vorzugsweise in einem Zentralbereich und/oder zwischen den Spulen 5 - eine Inhomogenität bzw. Senke für die Partikel 3 bildet, so daß diese in diesem Bereich konzentriert bzw. dort gehalten werden. Die zusätzliche Spule 20 ist hierzu in axialer Richtung insbesondere sehr schmal bauend ausgebildet und gegebenenfalls nur durch eine einzige Windung gebildet. Das von der Spule 20 erzeugte Magnetfeld 19 ist ausreichend stark, um die Partikel 3 in ihre Spulenebene zu ziehen.

[0082] Das variierende Magnetfeld 6 bewirkt dann das Schwingen der Partikel 3 um die genannte Ausgangs- bzw. Ruhelage.

[0083] Die diamagnetische Abschirmung 21 ist bei der vierten Ausführungsform unmittelbar durch die Wandung der Meßkammer 4 gebildet.

[0084] Bei der vierten Ausführungsform weist die Sensoreinrichtung 9 anstelle der Meßspulen 11 einen GMR 26 als Sensor zur Detektion der Partikelschwingung auf. Insbesondere genügt ein einziger Sensor bzw. GMR 26 zur Detektion der Partikelschwingung, da dessen Widerstand bzw. Meßsignal stark in Abhängigkeit vom Abstand der Partikel 3 zum GMR 26 und damit korreliert zu der Partikelschwingung variiert. Eine Auswertung kann dann wie bei den bereits beschriebenen Ausführungsformen oder auf sonstige geeignete Weise erfolgen.

[0085] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsvariante wird die Vorrichtung 1 zumindest im Bereich oder bei der Resonanzfrequenz der Partikel 3 betrieben. So wird eine verhältnismäßig große Amplitude der Partikel 3 bei verhältnismäßig geringem Leistungsbedarf erreicht, was einer genauen Messung von Amplitude und/oder Phase zuträglich ist.

[0086] Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsvariante wird die Frequenz des variierenden Magnetfelds 6 permanent variiert und/oder vorzugsweise selbsttätig auf die Resonanzfrequenz oder eine Frequenz mit einer Mindestoder Maximalamplitude der Partikel 3 gesteuert oder geregelt.

[0087] Durch Variation der Frequenz des variierenden Magnetfelds 6 können die Amplitude und die Phase zumindest relativ bestimmt sowie Änderungen dieser Größen erfaßt werden. Hieraus können dann Änderungen der Viskosität und/oder der Partikel-Eigenschaften bestimmt werden.

[0088] Vorzugsweise werden aus der Resonanzfrequenz und/oder der Resonanzkurve - also der Abhängigkeit der Amplitude und/oder Phase der Partikelschwingung von der Frequenz des variierenden Magnetfelds 6 - die Größe und ggf. sonstige Eigenschaften der Partikel 3 bestimmt. Dies ist insbesondere bei bekannten Eigenschaften des Fluids 2 und/oder entsprechender Kalibrierung möglich.

[0089] Alternativ oder zusätzlich kann durch Messung der Amplitude und/oder Phase der Partikelschwingung und/oder Bestimmung der Resonanzkurve die Beweglichkeit der Partikel 3 im Fluid 2 und dadurch beispielsweise das Anlagern oder Ablösen von Atomen und Molekülen an die Partikel 3 bzw. von den Partikeln 3 qualitativ und gegebenenfalls quantitativ festgestellt bzw. bestimmt werden.

[0090] Gemäß einer weiteren Ausführungsvariante werden Partikel 3 unterschiedlicher Größe eingesetzt, insbesondere zumindest zwei Größen von Partikeln 3. Vorzugsweise wird dann wahlweise oder nacheinander im Bereich der unterschiedlichen Resonanzfrequenzen für die beiden Partikelgrößen die Messung von Amplitude und/oder Phase der Partikelschwingung durchgeführt.

[0091] Aus dem Vorgenannten ergibt sich, daß das vorschlagsgemäße Verfahren und die vorschlagsgemäße Vorrichtung 1 universell zur Messung der Viskosität oder einer damit zusammenhängenden Größe des Fluids 2, insbesondere einer Flüssigkeit bzw. der Partikel 3, geeignet sind, wobei insbesondere auch eine Bestimmung bzw. Erfassung der Koagulationsfähigkeit von Blut oder Blutplasma 23 oder die Erfassung eines Glucosegehalts ermöglicht wird. Das vorschlagsgemäße Verfahren und die vorschlagsgemäße Vorrichtung 1 sind insbesondere zum Einsatz in mikrofluidischen Systemen geeignet.

[0092] Wie bereits eingangs erläutert ist der Begriff "Viskosität" bei der vorliegenden Erfindung in einem engeren Sinne als innere Reibung bzw. Möglichkeit des Fluids 2, Spannungen bei Verformung aufzunehmen, zu verstehen. In einem weiteren Sinn ist unter "Viskosität" eine Veränderung von Eigenschaften des gegebenenfalls inhomogenen Fluids 2, insbesondere durch Koagulation oder Quellen oder Dissoziation von Bestandteilen oder dergleichen, und/oder eine Veränderung der Strömungseigenschaften oder sonstiger Eigenschaften der Partikel 3 im Fluid 2, beispielsweise durch Anlagerung von Atomen oder Molekülen an den Partikeln 3 oder Ablösen davon - wie das Bilden oder Auflösen von Komplexen - oder dergleichen, zu verstehen. Das vorschlagsgemäße Verfahren und die vorschlagsgemäße Vorrichtung 1 gestatten eine Bestimmung der Viskosität in diesem Sinne.

[0093] Alternativ oder zusätzlich werden mit dem vorschlagsgemäßen Verfahren und der vorschlagsgemäßen Vorrichtung 1 beispielsweise die Bestimmung der Reynolds-Zahl und/oder Strouhal-Zahl oder dergleichen ermöglicht.

[0094] Das vorschlagsgemäße Verfahren und die vorschlagsgemäße Vorrichtung 1 ist insbesondere auch zur Untersuchung bzw. Messung von inhomogenen Fluiden 2 geeignet.

[0095] Insbesondere ist die Vorrichtung 1 für die mikrofluidische Diagnostik ausgebildet. Vorzugsweise weist die Meßkammer 4 ein Volumen von höchstens 1 ml, vorzugsweise höchstens 500 µl, insbesondere höchstens 100 µl, oder von etwa 0,5 bis 20 µl auf.

[0096] Anzumerken ist, daß einzelne Aspekte und technische Realisierungen der erläuterten Ausführungsformen und der weiteren in den Ansprüchen niedergelegten Alternativen auch beliebig miteinander kombiniert werden können.

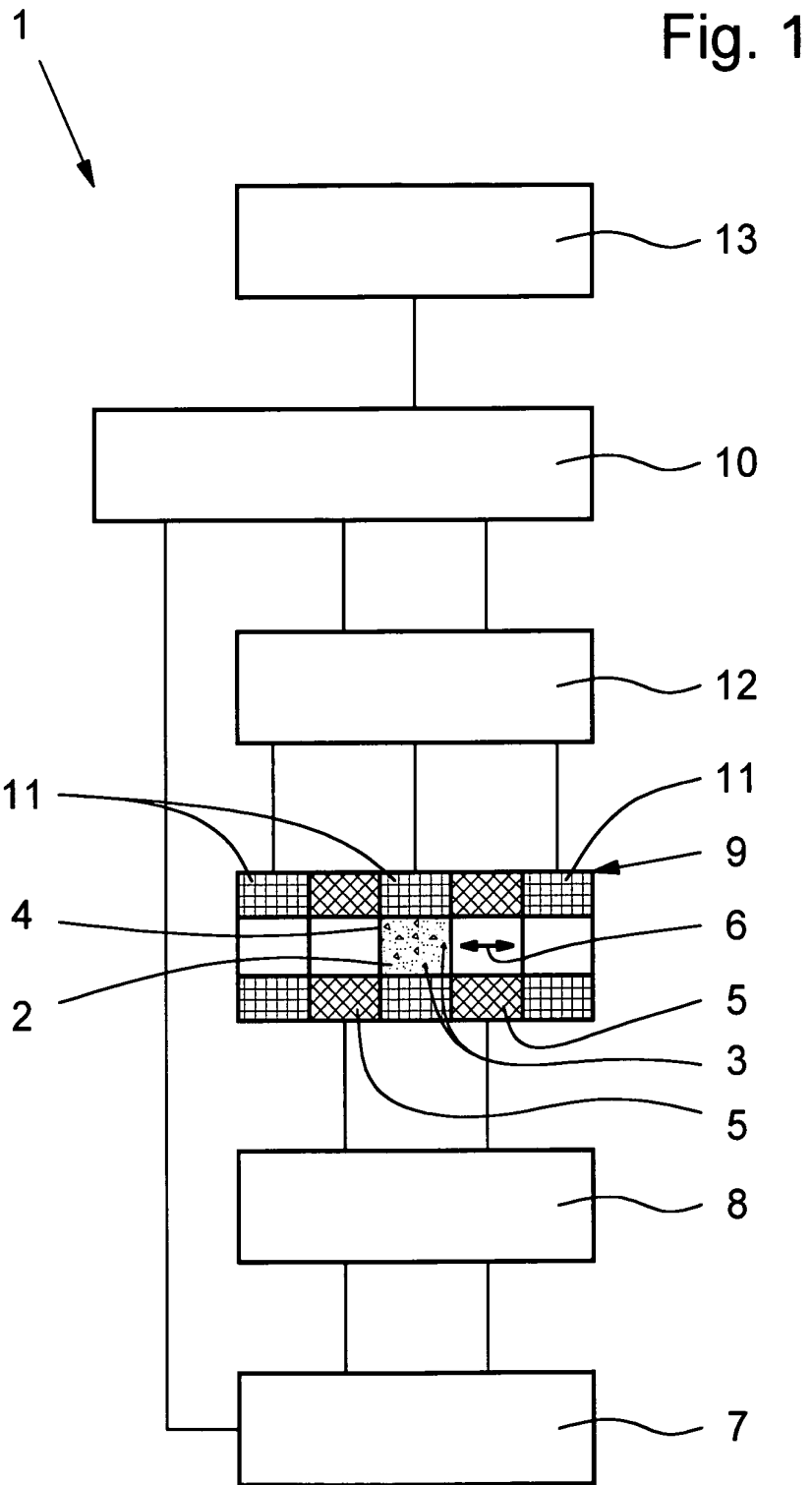
Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung der Viskosität oder einer damit zusammenhängenden Größe eines Fluids (2) oder von mikroskopischen Partikeln (3) im Fluid (2), insbesondere eines Mikrofluids, wobei mindestens ein magnetischer Partikel (3) im Fluid (2) mittels eines inhomogenen Magnetfelds (6) bewegt wird, wobei der Partikel (3) durch zeitliche Variation des Magnetfelds (6) in Schwingung versetzt und translatorisch hin- und herbewegt wird, wobei der Partikel (3) magnetisch in einem räumlichen Bereich innerhalb des Fluids (2) gehalten oder fokussiert wird, wobei die Amplitude und/oder Phase der Schwingung magnetisch gemessen wird bzw. werden und daraus die Viskosität oder die damit zusammenhängende Größe oder die Dämpfung der Partikelschwingung bestimmt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** das zeitlich variierende Magnetfeld (6) periodisch, insbesondere sinusförmig, variiert wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** das zeitlich variierende Magnetfeld (6) von nur einer Spule (5) oder von zwei, vorzugsweise in Schwingrichtung beabstandeten Spulen (5) erzeugt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Magnetfelder der Spulen (5) periodisch, insbesondere sinusförmig, vorzugsweise um 90° phasenversetzt, variiert werden.
5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, **dadurch gekennzeichnet, daß** der Partikel (3) mit der doppelten Frequenz der Magnetfelder der Spulen (5) schwingt.

6. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** der Partikel (3) mit der doppelten Frequenz des zeitlich variierenden Magnetfelds (6) schwingt. 5
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, daß** das magnetische Moment des Partikels (3) mittels eines stationären Magnetfelds (19) in eine Richtung, vorzugsweise in eine Bewegungsrichtung der Schwingung, ausgerichtet wird. 10
8. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** der Partikel (3) mittels eines stationären Magnetfelds (19) in dem räumlichen Bereich im Fluid (2), insbesondere im Meßbereich und/oder im zeitlich variierenden Magnetfeld (6), fokussiert oder gehalten wird. 15
9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, **dadurch gekennzeichnet, daß** das stationäre Magnetfeld (19) stärker als das zeitlich variierende Magnetfeld (6) ist. 20
10. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** der Partikel (3) mittels einer diamagnetischen Abschirmung (21) in dem räumlichen Bereich im Fluid (2), insbesondere in einem Meßbereich, stabilisiert wird. 25
11. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** zum Messen das Fluid (2) einer den Partikel (3) enthaltenden Meßkammer (4) zugeführt wird, insbesondere wobei mehrere Partikel (3) mittels des variierenden Magnetfelds (6) im Fluid (2) in Schwingung versetzt werden. 30
12. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** der Partikel (3) eine erzwungene Schwingung ausführt. 35
13. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Amplitude höchstens 1 mm, vorzugsweise höchstens 0,5 mm, insbesondere 0,1 mm oder weniger, beträgt. 40
14. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Frequenz und/oder die Amplitude und/oder der zeitliche Verlauf des zeitlich variierenden Magnetfelds (6) derart gesteuert oder geregelt wird bzw. werden, daß die Amplitude der Schwingung des Partikels (3), zumindest für eine vorgebbare Zeitdauer, einen Mindestwert überschreitet. 45
15. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Schwingung des Partikels (3) mittels einer Sensoreinrichtung (9), die insbesondere mindestens eine Meßspule (11), einen Magnetowiderstand, eine Magnetoimpedanz, einen Hall-Sensor und/oder einen sonstigen Sensor aufweist, erfaßt wird. 50
16. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Amplitude und/oder die Phase der Schwingung mittels Lock-In-Technik gemessen wird bzw. werden. 55
17. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Amplitude und/oder Phase der Schwingung in Abhängigkeit von bzw. relativ zu dem variierenden Magnetfeld (6) bestimmt wird bzw. werden. 60
18. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** mehrere Partikel (3) im Fluid (2) verwendet bzw. in Schwingung versetzt werden. 65
19. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** superparamagnetische Partikel (3) und/oder Partikel (3) enthaltend Eisenoxid, insbesondere Magnetit oder sonstiges Ferrit, verwendet werden. 70
20. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** Partikel (3) mit einem mittleren Durchmesser von 20 nm bis 1000 µm, vorzugsweise von etwa 100 nm bis etwa 500 µm, insbesondere von etwa 0,5 µm bis etwa 100 µm, verwendet werden. 75
21. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** Partikel (3) mit einer Dichte zumindest im wesentlichen gleich der oder größer als die Dichte des Fluids (2) verwendet werden. 80
22. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** kornförmige, kugelförmige und/oder ellipsoidförmige Partikel (3) und/oder Partikel (3) mit einer Hülle, insbesondere aus Kunststoff, verwendet werden. 85
23. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** ein Fluidvolumen von weniger als 1 ml, vorzugsweise weniger als 100 µl, insbesondere weniger als etwa 20 µl, verwendet wird. 90
24. Vorrichtung (1) zur Bestimmung der Viskosität oder einer damit zusammenhängenden Größe eines Fluids (2) oder von mikroskopischen Partikeln (3) im Fluid (2), mit einer Meßkammer (4) zur Aufnahme des Fluids (2), mit mindestens einer Spule (5) 95

- zur Erzeugung eines zeitlich variierenden, inhomogenen Magnetfelds (6), so daß mindestens ein von dem Fluid (2) vollständig umgebener, magnetischer Partikel (3) innerhalb des Fluids (2) mittels des variierenden Magnetfelds (6) in translatorische Schwingung innerhalb des Fluids (2) versetzbar ist, und mit einer Sensoreinrichtung (9) und/oder Meßeinrichtung (10) zur magnetischen Erfassung der Partikelschwingung, deren Amplitude und/oder Phase zur Bestimmung der Viskosität oder der damit zusammenhängenden Größe oder der Dämpfung der Partikelschwingung meßbar ist bzw. sind.
25. Vorrichtung nach Anspruch 24, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Vorrichtung (1) als Probenträger (21), Mikrotiterplatte oder Teststreifen ausgebildet ist.
26. Vorrichtung nach Anspruch 24 oder 25, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Aufnahmevolumen der Vorrichtung (1) oder einer Meßkammer (4) für Fluid (2) weniger als 1 ml, vorzugsweise weniger als 100 µl, insbesondere weniger als etwa 20 µl, beträgt.
27. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 24 bis 26, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Vorrichtung (1) derart ausgebildet ist, daß das zeitlich variierende Magnetfeld (6) periodisch, insbesondere sinusförmig, variierbar ist und/oder daß der Partikel (3) eine erzwungene Schwingung ausführt.
28. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 24 bis 27, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Vorrichtung (1) nur eine Spule (5) oder zwei, vorzugsweise in Schwingrichtung beabstandete Spulen (5) zur Erzeugung des zeitlich variierenden Magnetfelds (6) aufweist.
29. Vorrichtung nach Anspruch 28, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Spulen (5) als Helmholtz-Spulen ausgebildet sind.
30. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 24 bis 29, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Vorrichtung (1) eine Einrichtung (7) zur Erzeugung von zwei insbesondere um 90° phasenversetzten Magnetfeldern, insbesondere zwei Oszillatoren oder Funktionsgeneratoren, aufweist, vorzugsweise wobei deren Amplitude, Phasenverschiebung und/oder Offset einstellbar ist bzw. sind.
31. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 24 bis 30, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Vorrichtung (1) eine Spule (20) oder einen Magneten zur Erzeugung eines stationären Magnetfelds (19) aufweist, um das magnetische Moment des Partikels (3) in eine Richtung, vorzugsweise in eine Bewegungsrichtung der Schwingung, auszurichten und/oder
- um den Partikel (3) in einem räumlichen Bereich im Fluid (2), insbesondere in einem Meßbereich, zu fokussieren oder zu halten.
32. Vorrichtung nach Anspruch 31, **dadurch gekennzeichnet, daß** das stationäre Magnetfeld (19) stärker als das zeitlich variierende Magnetfeld (6) ist.
33. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 24 bis 32, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Vorrichtung (1) eine diamagnetische Abschirmung (21) aufweist, um den Partikel (3), insbesondere mehrere Partikel (3), zu stabilisieren und/oder in der Meßkammer (4) bzw. in einem räumlichen Bereich im Fluid (2) zu fokussieren, insbesondere wobei die diamagnetische Abschirmung (21) zwischen dem Partikel (3) bzw. den Partikeln (3) und Spulen (5, 20) angeordnet ist.
34. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 24 bis 33, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Vorrichtung (1) eine vorzugsweise Partikel (3) enthaltende Meßkammer (4) zur Aufnahme von Fluid (2) aufweist.
35. Vorrichtung nach Anspruch 34, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Meßkammer (4) in einem vorzugsweise plattenförmigen Probenträger (22) ausgebildet ist.
36. Vorrichtung nach Anspruch 35, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Vorrichtung (1) derart ausgebildet ist, daß die Schwingung quer, insbesondere senkrecht, zu Flachseiten des Probenträgers (22) verläuft.
37. Vorrichtung nach Anspruch 35 oder 36, **dadurch gekennzeichnet, daß** Spulen (5) zur Erzeugung des zeitlich variierenden und/oder eines stationären Magnetfelds (6, 19) gegenüberliegend auf oder im Bereich von Flachseiten des Probenträgers (22) angeordnet sind.
38. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 24 bis 37, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Vorrichtung (1) derart ausgebildet ist, daß die Amplitude der Partikelschwingung höchstens 1 mm, vorzugsweise höchstens 0,5 mm, insbesondere 0,1 mm oder weniger, beträgt.
39. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 24 bis 38, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Vorrichtung (1) eine Sensoreinrichtung (9) zur vorzugsweise unmittelbaren Erfassung der Partikelschwingung aufweist, vorzugsweise wobei die Sensoreinrichtung (9) mindestens eine Meßspule (11), einen Magnetwiderstand, eine Magnetoimpedanz, einen Hall-Sensor und/oder einen optischen Sensor aufweist.

40. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 24 bis 39, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Vorrichtung (1) mindestens einen superparamagnetischen Partikel (3), insbesondere in der Meßkammer (4), aufweist.
41. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 24 bis 40, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Vorrichtung (1) magnetische Partikel mit einer Größe von 20 nm bis 1000 µm, vorzugsweise von etwa 100 nm bis etwa 500 µm, insbesondere von etwa 0,5 µm bis etwa 100 µm, aufweist.
42. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 24 bis 41, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Vorrichtung (1) mindestens einen kernförmigen, kugelförmigen und/oder ellipsoidförmigen Partikel (3) und/oder magnetischen Partikel (3) enthaltend Eisenoxid, insbesondere Magnetit oder sonstiges Ferrit, aufweist.
43. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 24 bis 42, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Vorrichtung (1) magnetische Partikel (3) mit einer Hülle, insbesondere aus Kunststoff, aufweist.
44. Vorrichtung nach einem der voranstehenden Ansprüche 24 bis 43, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Vorrichtung (1) zur Aufnahme von Blut oder Blutplasma (23) als Fluid (2), insbesondere selbsttätig durch Kapillarkräfte, ausgebildet ist.
45. Vorrichtung nach den Ansprüchen 34 und 44, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Meßkammer (4) den oder die magnetischen Partikel (3) und ein Koagulationsmittel enthält, so daß nach Zuführung des Bluts oder Blutplasmas (23) die Koagulation durch Bestimmung der Viskosität meßbar bzw. erfaßbar ist.
46. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 24 bis 45, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Vorrichtung (1) zur Ausführung eines Verfahrens gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 ausgebildet ist.
47. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 24 bis 43, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Vorrichtung (1) eine Meßkammer (4) mit einem glucosesensitiven Fluid (2), das magnetische Partikel (3) enthält, sowie eine für Glucose durchlässige Membran (24) aufweist, wobei der Vorrichtung (1) Blut oder Blutplasma (23) oder interstizielle Flüssigkeit zuführbar ist, so daß das Blut oder Blutplasma (23) oder die interstizielle Flüssigkeit durch die Membran (24) mit dem glucosesensitiven Fluid (2) in Glucoseaustausch bringbar und durch Bestimmung der Viskosität des glucosesensitiven Fluids (2) der Glucosegehalt im Blut bzw. Blutplasma (23) oder in der interstiziellen Flüssigkeit meßbar bzw. erfaßbar ist.
48. Verwendung eines Verfahrens oder einer Vorrichtung (1) zur Bestimmung der Viskosität, um die Koagulationsfähigkeit von Blut zu nichttherapeutischen Zwecken zu bestimmen, wobei dem Blut mindestens ein magnetischer Partikel (3) und ggf. ein Koagulationsmittel zugegeben werden, wobei mit einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 oder einer Vorrichtung (1) gemäß einem der Ansprüche 24 bis 45 die Viskosität und daraus die Koagulationsfähigkeit des Bluts bestimmt werden.
49. Verwendung eines Verfahrens oder einer Vorrichtung (1) zur Bestimmung der Viskosität, um die Glucosekonzentration in einem glucosesensitiven Fluid (2) zu nichttherapeutischen Zwecken zu bestimmen, wobei dem Fluid (2) mindestens ein magnetischer Partikel (3) zugegeben ist, wobei mit einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 oder einer Vorrichtung (1) gemäß einem der Ansprüche 24 bis 43 oder Anspruch 47 die Viskosität und daraus die Glucosekonzentration bestimmt werden.
50. Verwendung eines Verfahrens oder einer Vorrichtung (1) zur Bestimmung der Beweglichkeit von Partikeln (3) oder Dämpfung einer Bewegung von Partikeln (3) in einem Fluid (2), um eine Anlagerung, insbesondere von Atomen oder Molekülen, an die Partikel (3) im Fluid (2) oder eine Ablösung von den Partikeln (3) zu bestimmen, wobei dem Fluid (2) mindestens ein magnetischer Partikel (3) zugegeben wird, wobei mit einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 23 oder einer Vorrichtung (1) gemäß einem der Ansprüche 24 bis 47 die Beweglichkeit, die Dämpfung und/oder deren Änderung des mindestens einen Partikels (3) im Fluid (2) und daraus die Anlagerung bestimmt werden.



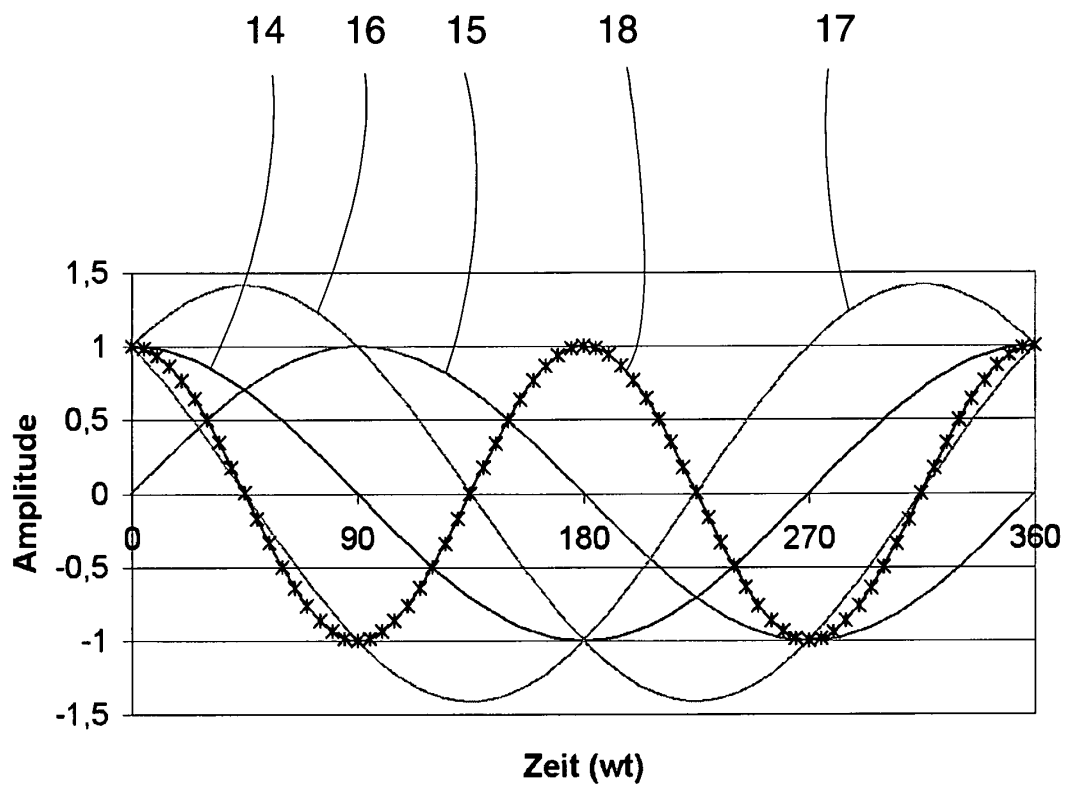


Fig. 2

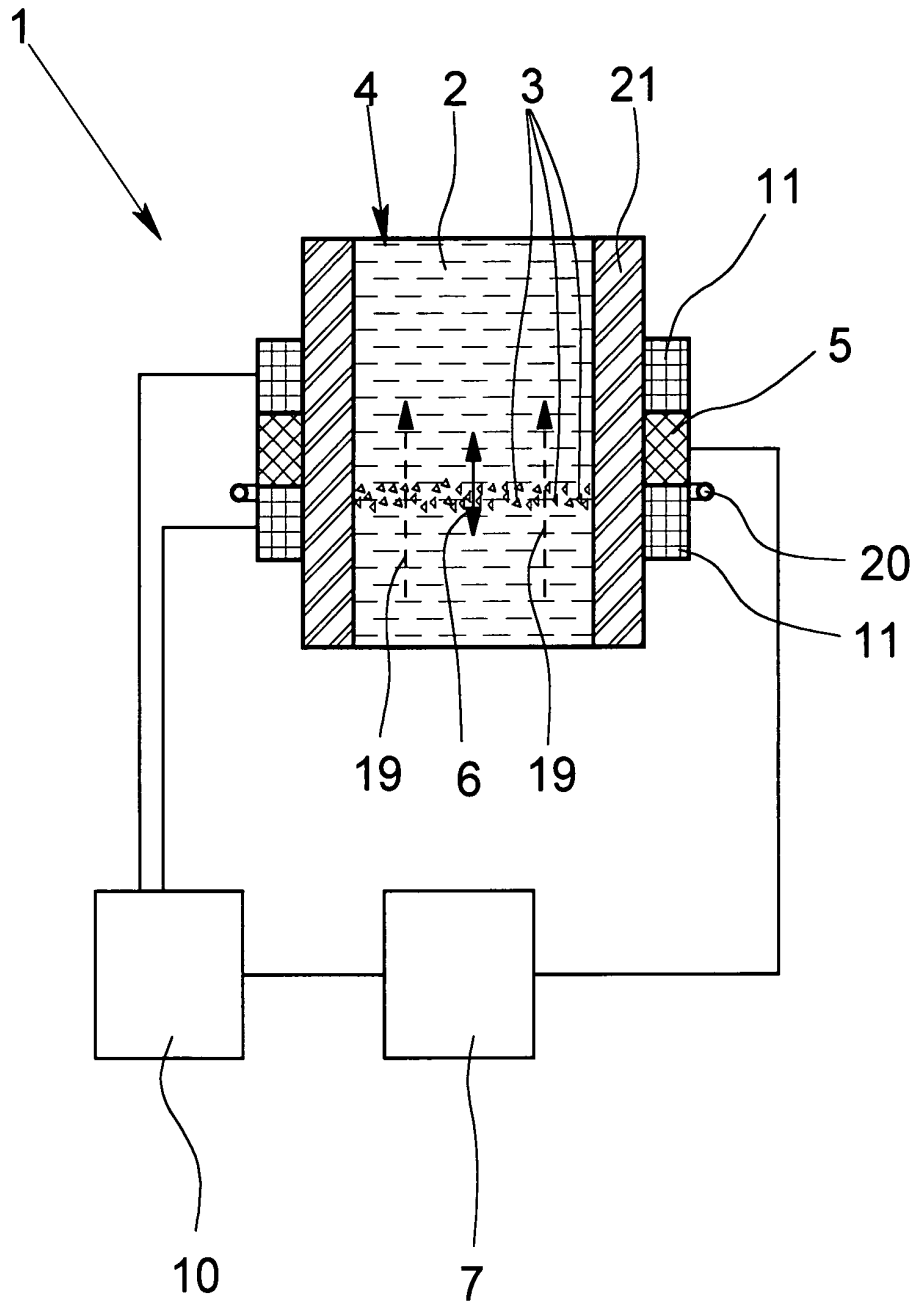


Fig. 3

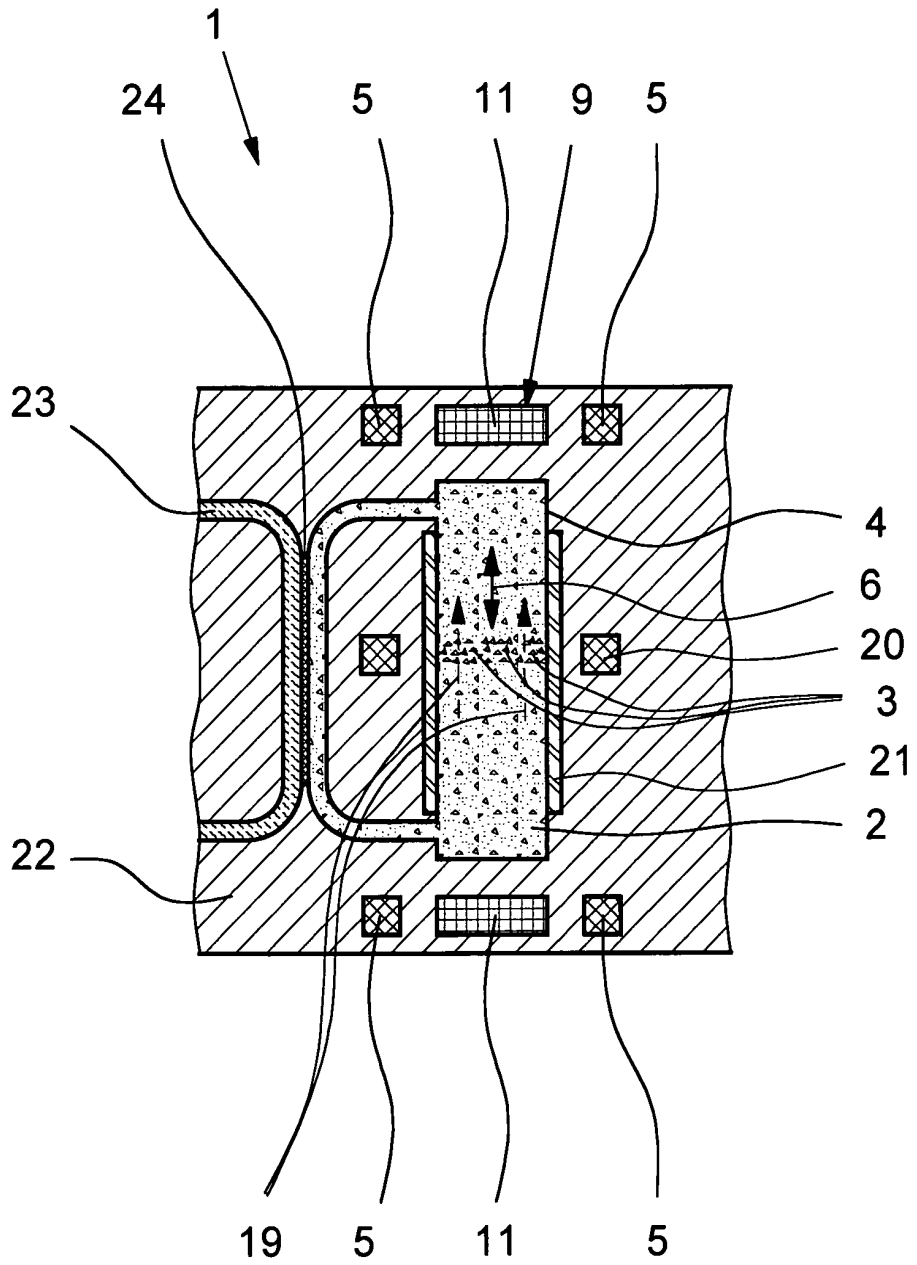


Fig. 4

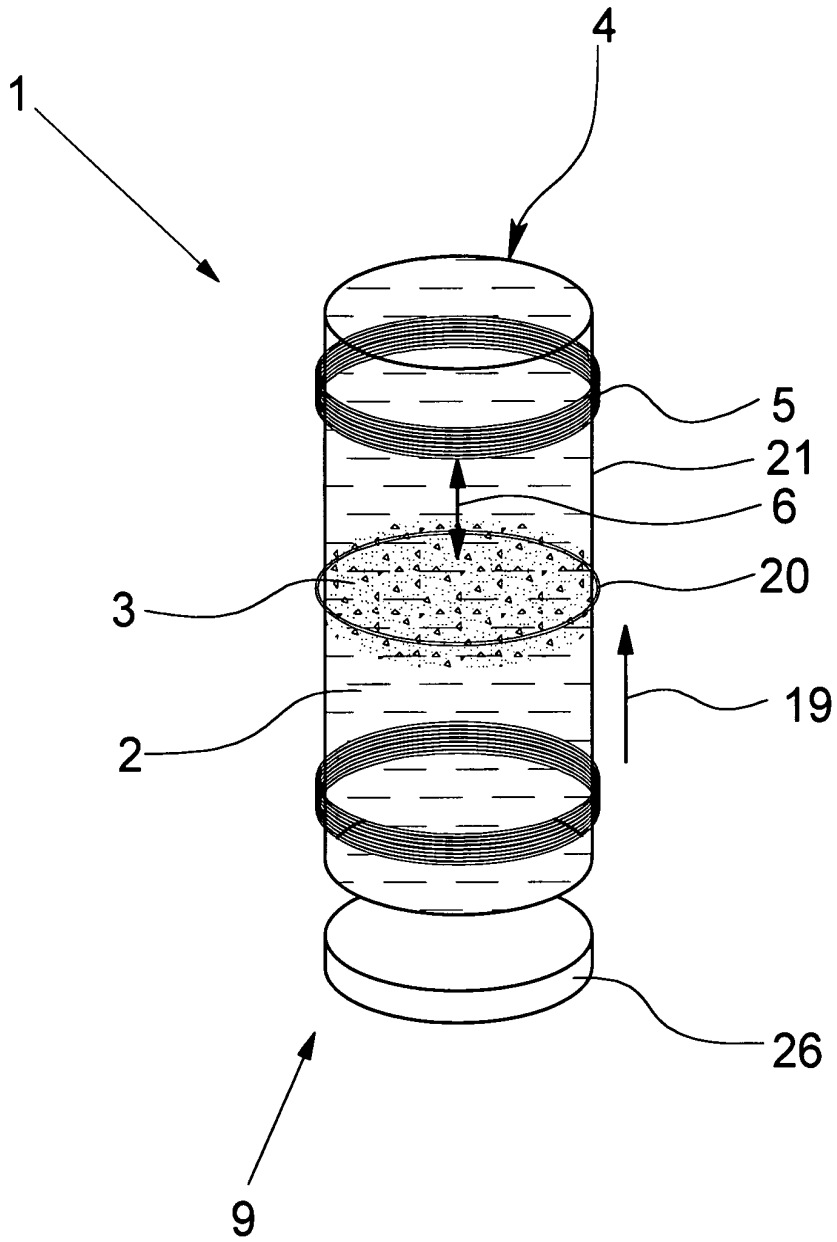


Fig. 5

专利名称(译)	用于确定粘度的方法和装置		
公开(公告)号	EP1544596A2	公开(公告)日	2005-06-22
申请号	EP2004028644	申请日	2004-12-03
[标]申请(专利权)人(译)	贝林格尔英格海姆米克罗帕茨有限责任公司		
申请(专利权)人(译)	勃林格殷格翰MICROPARTS GMBH		
当前申请(专利权)人(译)	勃林格殷格翰MICROPARTS GMBH		
[标]发明人	KUROWSKI DIRK DR SCHON CHRISTIAN PETERS RALF PETER DR YU YING DR		
发明人	KUROWSKI, DIRK, DR. SCHÖN, CHRISTIAN PETERS, RALF-PETER, DR. BARTOS, HOLGER, DR. YU, YING, DR.		
IPC分类号	A61B5/00 C12Q1/56 G01N11/10 G01N11/16 G01N27/74 G01N33/487 G01N33/49 G01N33/66 G01N33/86		
CPC分类号	G01N11/162 A61B5/14532 C12Q1/56 G01N11/10 G01N27/3271 G01N33/4905 G01N33/66 G01N2011/0086		
优先权	10359438 2003-12-17 DE 102004009089 2004-02-25 DE		
其他公开文献	EP1544596A3 EP1544596B1		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

用于确定流体或流体(2)中的微观颗粒(3)的粘度或相关变量的方法。根据该方法,至少磁性粒子在非均匀磁场(6)中移动,并通过在时间上交替磁场来设定振荡。测量所得颗粒振荡的幅度和相位,并由此确定粘度或相关的流体变量。对于用于确定流体或流体中的微观颗粒的粘度或相关变量的装置提出了独立权利要求。

