



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 100 13 513 A 1**

51 Int. Cl.⁷:
G 01 N 35/10
G 01 N 27/447
G 01 N 33/48
C 12 M 1/32

21 Aktenzeichen: 100 13 513.7
22 Anmeldetag: 18. 3. 2000
43 Offenlegungstag: 19. 10. 2000

DE 100 13 513 A 1

66 Innere Priorität:

199 17 328. 1 16. 04. 1999
199 14 354. 4 30. 03. 1999

71 Anmelder:

Institut für Mikrotechnik Mainz GmbH, 55129 Mainz,
DE

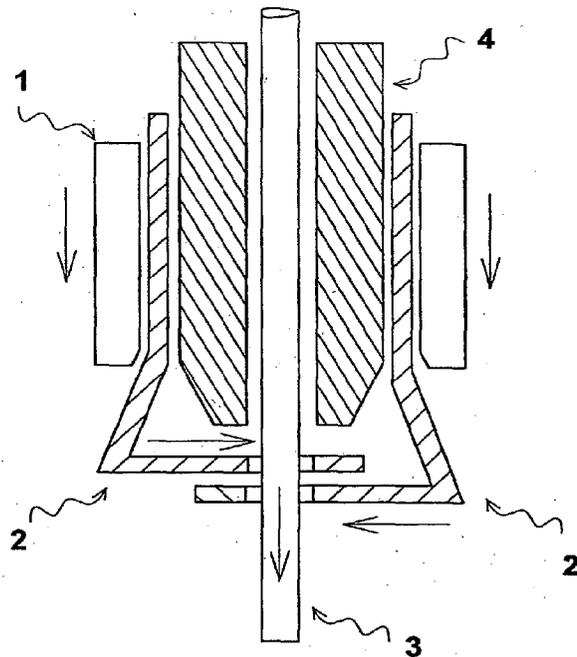
72 Erfinder:

Löwe, Holger, Dr., 55276 Oppenheim, DE; Konrad,
Renate, Dr., 65843 Sulzbach, DE; Pommersheim,
Rainer, Dr., 55116 Mainz, DE; Sommer, Isabell,
55129 Mainz, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

54 Vorrichtung zum Transfer und Dosieren von fluiden Proben

57 Die Zusammenfassung betrifft eine Vorrichtung zum Transfer und/oder Dosierung von ggf. Proben enthaltenen Fluids, die einen Grundkörper sowie mindestens einen Fluidträger umfaßt, der ein oberes, am Grundkörper liegendes Ende sowie ein unteres freies Ende aufweist, welches sich vom Grundkörper wegerstreckt. Der Fluidträger ist als Stift ausgebildet, dessen freies Ende eine Fluid absorbierende Oberfläche aufweist. In besonderen Ausführungsformen umfaßt der Stift ein elektrisch leitendes Material. Vorzugsweise weist die Vorrichtung eine Abtrenneinrichtung auf, welche die freien Enden des Stiftes nach Gebrauch abtrennt, sowie eine Nachführeinrichtung, welche den Stift zum Ausgleich des abgetrennten Teils auf seine ursprüngliche Länge nachschiebt. Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer solchen Vorrichtung zum Auftragen, Transfer oder Dosieren von fluiden Proben.



DE 100 13 513 A 1

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Transfer und zur Dosierung von fluiden Proben, insbesondere zum Transfer von Proben in der Mikrotechnik, beispielsweise für Elektrophoresechips.

Der Transfer von Fluids, insbesondere der von Flüssigkeiten, wurde und wird auch in geringen Mengen mittels Pipetten durchgeführt. Die fortschreitende Entwicklung der Biochemie und Mikrobiologie erforderte die Handhabung von immer kleineren Mengen an Substanzen sowie Fluids, in denen diese gelöst sind. So wiesen vor etwa 30 Jahren Mikrotiterplatten üblicherweise 96 Nöpfchen auf, die in 12 Reihen von jeweils 8 Nöpfchen angeordnet waren. Der Abstand der Nöpfchenmittelpunkte betrug damals 9 mm. Durch die Miniaturisierung der Technik war es möglich, die handhabbaren Nöpfchenvolumina von 100 µl, dann auf 20 µl und schließlich sogar auf 1 µl zu verringern. Dies ergab eine Erhöhung der Nöpfchenzahl einer Titerplatte auf 384 und schließlich auf 1536 Nöpfchen pro Platte, welches der heute übliche Standard ist. Es sind bereits Versuche unternommen worden, die Anzahl der Nöpfchen auf 3456 und sogar 9600 zu erhöhen. Dies setzt jedoch eine immer feinere Dosiertechnik voraus. Kommerziell erhältliche Pipettierautomaten weisen ein Mindestdosiervolumen von 1 µl auf, welches in besonderen Ausnahmefällen, wie z. B. bei einem von Jenoptik (Jena, Deutschland) unter dem Namen "Igel" vertriebenen Mehrfachdosierer bei 500 nl liegt. Mit solchen Mehrfachdosierern ist es zwar ohne weiteres möglich, sämtliche Nöpfchen einer Mikrotiterplatte gleichzeitig, d. h. parallel mit Reagentien zu versehen bzw. aus diesen Reagentien zu entnehmen und an einen anderen Ort zu transferieren, jedoch liegen diese Mengen, die mit dieser Technik übertragbar sind, im Bereich von µl oder höchstens nl.

Ein Transfer im pl-Bereich ist bisher lediglich mit solchen Techniken möglich, die auf piezoelektrischen Aktoren beruhen, wie sie beispielsweise in der Tintenstrahltechnologie angewendet werden. Mit dieser Technik sind bereits Pipettiersysteme mit 4 und 8 Dosierspitzen hergestellt worden. Die dabei ausgetriebenen Tröpfchen weisen einen Durchmesser von mindestens 100 µm auf, was einem Dosiervolumen von ca. 85 pl entspricht. Das größte Problem dieser Systeme ist jedoch das Austrocknen der Dosierspitze, was auch bei Tintenstrahldruckern ein bekanntes Problem darstellt. Beim Trocknungsvorgang zieht sich die Flüssigkeitssäule aus den Spitzen zurück und hinterläßt ausgetrocknete, in der Lösung enthaltene Salze, so daß ein exaktes Volumen und eine exakte Konzentration für die nächste Dosierung nicht mehr gewährleistet ist.

Einen weiteren Nachteil dieser Systeme stellt der hohe Verbrauch an Wegwerfspitzen dar, was sowohl ökologisch als auch ökonomisch unerwünscht ist. Darüber hinaus ist ein Reinigen von piezoelektrischen Aktoren äußerst aufwendig und teuer.

Es ist auch bereits versucht worden, geringe Probenmengen, beispielsweise in Elektrophoresechips dadurch einzubringen, daß man diese mit einem die Elektrophoresebahn kreuzenden Kanal versieht und über diesen Kanal eine geringe Volumenmenge einer zu untersuchenden Probe einträgt. Derartige Analysechips sind beispielsweise in der nicht vorveröffentlichten DE-A 199 14 3544 der gleichen Anmelderin, beschrieben. Ein weiterer Elektrophoresechip ist in von P. C. Simpson et al. in PNAS, USA Vol. 95, Seiten 2256-2261 (1998) "Biophysics" beschrieben. Derartige Techniken sind jedoch für das Screenen von großen Mengen, wie beispielsweise das Anlegen von Genbibliotheken und für das Bearbeiten einer Vielzahl von Proben in der Genom- und Proteom-Analytik nicht geeignet. Durch ihren

großen Raumbedarf und ihre aufwendige Anordnung sind sie außerdem für eine Automatisierung ungeeignet.

Die Erfindung hat daher zum Ziel, eine Vorrichtung zum Transfer und zur Dosierung bereitzustellen, mit der auch winzigste Mengen bis hinab in den pl-Bereich übertragen werden können, wie beispielsweise der Transfer kleiner Proben volumina vom Reaktionsort, wie einer Mikrotiterplatte, auf einen Analysechip. Vorzugsweise soll eine derartige Vorrichtung auch zur Anordnung und Benutzung in gängigen Analysesystemen geeignet sein, die beispielsweise für die zuvor beschriebenen Mikrotiterplatten konfektioniert sind, d. h. sie sollen in einer Rastermatrix von x Reihen mit y Nöpfchen, insbesondere mit 96 Nöpfchen oder ein Vielfaches davon anordenbar sein. Darüber hinaus sollen die übertragenen Substanzmengen eine hohe Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit ermöglichen.

Dieses Ziel wird nun mittels der in den Ansprüchen definierten Vorrichtung und deren Verwendung erreicht. Es hat sich nämlich erfindungsgemäß gezeigt, daß es möglich ist, mittels einer einfachen Adsorption an kleine, genau definierte Stifte eine definierte Probenmenge, die an der Oberfläche des Stabes anhaftet, an einen gewünschten Ort zu transferieren und dort zu desorbieren.

Dieses erfindungsgemäße Vorrichtung umfaßt einen Grundkörper sowie mindestens einen daran befestigten Fluidträger, der ein oberes und ein unteres Ende aufweist, wobei das obere Ende am Grundträger befestigt ist und sich das untere Ende frei vom Grundkörper weg erstreckt. Erfindungsgemäß ist nun der Fluidträger ein Stift, dessen freies Ende eine Oberfläche aufweist, welche zur Adsorption von Fluiden, insbesondere Flüssigkeiten, fähig ist. Wird nun ein derartiger Stift in ein Fluid eingetaucht, so bleibt eine definierte Menge davon adsorptiv haften und läßt sich im adsorbierten Zustand zu einem gewünschten Ort transferieren. Die jeweils adsorbierte Menge ist bezogen auf die Größe und Beschaffenheit der Oberfläche, des Stiftmaterials und der fluiden Probe konstant und somit exakt reproduzierbar. Zumindest an seinem unteren freien Ende weist der Stift der Oberfläche hydrophile oder hydrophobe Bereiche auf, mit denen die Adsorption des zu transferierenden Fluids gesteuert werden kann.

Als Stiftmaterialien können erfindungsgemäß sowohl elektrisch leitende Materialien, wie Metalle, insbesondere Nickel, Wolfram, Eisen, Kobalt oder andere ferromagnetische Metalle sowie Legierungen davon, z. B. Stahllegierungen, Kupfer, Platin, Gold, Titan, Silber oder Graphit bzw. Carbonfasern verwendet werden, als auch nicht-leitende Materialien, wie Glasstifte, Stifte aus Kunststoffen bzw. natürlichen und synthetischen Polymeren und/oder Keramikstifte. Es ist auch möglich, Mischmaterialien zu verwenden, die beispielsweise aus verflochtenen metallisch leitenden und nicht-metallisch leitenden Materialien bestehen.

Für eine Vielzahl von Verwendungen ist es bevorzugt, die Oberfläche des Stiftes anzurauen, anzuätzen, plazmazubehandeln oder mittels einem geeigneten Material zu beschichten oder zu besputtern. Bei elektrisch leitenden Metallen kann beispielsweise das Anätzen durch Eintauchen in eine starke Säure oder bei Kohlefasern beispielsweise auf elektrochemischem Wege erreicht werden. Mittels einer Plasmabehandlung, beispielsweise mittels einem C₄F₈-Plasma läßt sich eine beliebige Oberfläche hydrophobisieren oder mittels einem O₂, NH₃-, Allylaminplasma wird eine hydrophile Oberfläche erhalten. Eine Übersicht über solche Verfahren mit Verweis auf weiterführende Literatur ist beispielsweise H. Biedermann und Y. Osada, Plasma Chemistry of Polymers (Advances in Polymer Science 95 (1990), S. 59 ff., Springer Verlag) zu entnehmen. Übliche Beschichtungsverfahren sind beispielsweise eine naß-chemische Be-

handlung oder auch eine Adsorption durch Belegen mit gesättigten Kohlenwasserstoffen, beispielsweise durch Eintauchen in eine entsprechende Lösung und ggf. einer Zugabe von Kopplungsreagentien, wobei zweckmäßiger-, jedoch nicht notwendigerweise die Oberfläche zuvor durch eine Plasmabehandlung aktiviert wurde. Auf diese Weise ist es möglich, den Stift mit einer hydrophoben Oberfläche zu überziehen. Hydrophile Oberflächen lassen sich beispielsweise mittels dem bereits zuvor beschriebenen O₂-Plasma sowie durch Kopplung mittels ionisierbaren Molekülen, wie Phosphaten, insbesondere organischen Phosphaten, primären Aminen, organischen Hydroxyverbindungen oder auch durch Eintauchen der aufgerauhten Drähte in quellfähige und trockenbare Gele oder auch einfach durch Eintauchen in eine Cellulosemischung erhalten.

Obwohl die Dimensionen des Stiftes für die Durchführung prinzipiell nicht von Bedeutung sind, so ist es jedoch bevorzugt, Stifte zu verwenden, deren Durchmesser < 200 µm, insbesondere < 100 µm und vorzugsweise < 50 µm ist. Zweckmäßige Durchmesser betragen weniger als 30 µm, insbesondere weniger als 25 µm, wobei Bereiche zwischen 7 und 25 µm bevorzugt sind.

Solche Stifte sind auch durch Abschneiden handelsüblicher dünner Drähte erhältlich, wie sie beispielsweise von der Firma Good Fellow, Bad Nauheim, Deutschland, erhältlich sind. Die Herstellung derartiger Durchmesser ist aus der Mikrotechnik bekannt. Sie sind beispielsweise mittels galvanischem Abformen, wie anodischem Abformen, Drahterodieren, Funkenerodieren, Säure- und/oder Alkalibehandlung zu erreichen. Für die Herstellung von Stiften mit Mikrokapillaren bzw. Mikrokanülen ist beispielsweise die LIGA-Technik geeignet.

Umfassen die Pins ein leitfähiges Material, dann ist es möglich, beim Eintauchen an eine zu adsorbierende Probe eine elektrische Spannung anzulegen, welche eine Adsorption der Probe an die Oberfläche des Stiftes bewirkt oder zumindest beschleunigt. Auch die Desorption bzw. das Entladen der Stiftoberfläche am Zielort kann durch Anlegen einer elektrischen Spannung unterstützt werden. In manchen Fällen hat es sich auch als zweckmäßig erwiesen, die Adsorption/Desorption mittels Magnetfeldern zu unterstützen.

Durch Einstellen der Oberflächenbeschaffenheit der Stifte kann durch Eintauchen eine definierte Volumenmenge einer Probe übertragen werden.

Erfindungsgemäß ist es möglich, die Stifte im Grundkörper fest zu fixieren und diese nach Gebrauch mitsamt der Halterung im Grundkörper zu entsorgen. Erfindungsgemäß ist es jedoch bevorzugt, die Stifte in der Halterung lösbar zu fixieren, so daß diese nach Gebrauch entnommen und verworfen werden können und die Halterung mit neuen Stiften bestückt werden kann.

Besonders bevorzugt weist die erfindungsgemäße Vorrichtung eine Abtrenneinrichtung auf, mit der die aus der Halterung herausragenden freien unteren Stiften abgetrennt werden können. Der Stift wird dann mittels einer Nachführeinrichtung nach dem Abschneiden wieder auf seine ursprüngliche Länge aus der Halterung nachgeschoben, so daß die Oberfläche des neuen freien Endes unverbraucht und frei von Verunreinigungen aus dem Gebrauch ist. Hierdurch steht dieser Stift für einen neuen Probentransfer zur Verfügung, ohne daß gespült oder gereinigt werden muß. Bei dieser Ausführungsform ist es besonders bevorzugt, lange Stifte, insbesondere lange Drähte zu verwenden, die von einem Vorrat entnommen und über die Nachführeinrichtung in Form eines Endlosstiftes nachgeführt werden können.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform sind im Grundkörper eine Mehrzahl von Stiften rasterförmig paral-

lel nebeneinander angeordnet, und zwar vorzugsweise in Linien und Spalten, die das Rastermaß von handelsüblichen Titerplatten aufweisen, so daß sie gleichzeitig in sämtliche Titernäpfchen eingetaucht werden können. Das übliche Rastermaß weist x Reihen mit y Spalten auf, in denen die Näpfchen der Titerplatten bzw. die Fluidträgerstifte angeordnet sind. Bevorzugte Rastermaße ergeben 96, 384, 1536, 3456 oder sogar 9600 Näpfchen. Für manche Anwendungszwecke kann es zweckmäßig sein, die Stifte/Näpfchen auch in anderen Rastern, wie z. B. kreisförmig oder in konzentrischen Kreisen anzuordnen.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung zum Auftragen, zum Transfer oder Dosieren von fluiden Proben auf ein Empfänger- oder Zielsubstrat. Dazu wird das freie Ende des oder der Stifte in eine oder mehrere zu untersuchenden Proben eingetaucht, wobei man an den freien Enden der Stiftoberfläche die Probe adsorbiert und nach dem Herausnehmen des Stiftes oder der Stiftdanordnung diese mit dem Zielsubstrat in Kontakt bringt, wobei die Probe von der Oberfläche des Stiftes desorbiert wird.

Bevorzugte Empfängersubstrate sind Mikrotiterplatten oder Analysechips **1** insbesondere Elektrophoresechips.

Die Erfindung soll an den folgenden Beispielen näher erläutert werden. Es zeigen

Fig. 1 einen in der Halterung angeordneten Fluidträgerstift mit einer Abtrennvorrichtung;

Fig. 2 eine weitere Ausführungsform eines in der Halterung gelagerten Stiftes mit einer weiteren Abtrennvorrichtung;

Fig. 3 nebeneinander angeordnete Stifte zum und **Fig. 4** parallelen Auftragen der Proben mit den in **Fig. 1** und **Fig. 2** dargestellten Abschneidevorrichtungen;

Fig. 5 ein mit 96 Proben beladener Stempel zur Einmalverwendung, dessen Stiftdanordnung mit den Auftragepunkten eines 96-Kanal Elektrophoresechips übereinstimmt.

Fig. 6 Ergebnis einer Elektrophorese nach Beispiel 1.

In **Fig. 1** ist der Transferstift **3** in der Halterung **4** fest gelagert und wird dort festgehalten. Das untere Ende wird dadurch abgetrennt, daß ein Hebel **1** die Winkel der Schervorrichtung **2** zusammenpreßt, wodurch das untere Ende des Stiftes **3** abgeschnitten wird.

In **Fig. 2** ist ebenfalls ein Stift **3** in einer Halterung **1** fest gelagert. Das untere Ende des Stiftes **3** reicht durch eine als Schervorrichtung ausgebildete Lochplatte **2** aus der Halterung hervor. Nach Gebrauch wird die Lochplatte **2** verschoben, wodurch der in der Halterung **1** festgehaltene Stift an seinem Ende abgetrennt wird.

Die **Fig. 3** und **4** zeigen eine Mehrfachanordnung dieser Stifte, wie sie für die simultane und parallele Auftragung vieler Proben beispielsweise beim Hochdurchsatzscreenen notwendig ist. Es eignet sich daher ganz besonders zum übertragen von Proben, die Biomoleküle wie DNA, RNA oder Proteine, Peptide und/oder therapeutisch wirksame Substanzen enthalten sowie zur Anlegung von Substanzbibliotheken oder zur Synthese oder Sequenzierung, da es hiermit möglich ist, Substanzmengen im pl-Bereich in einer hohen Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit zu übertragen.

Fig. 5 zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung zum simultanen Transfer von 96 Proben. Die Transferstifte sind in 8 Reihen und 12 Spalten in einer symmetrischen Matrix angeordnet. Die Anordnung und Lage der Fluidträgerstifte stimmt exakt mit den Auftragepunkten **6** eines Elektrophoresechips **5** überein, so daß die unteren freien Enden des Stiftes **3** beim Berühren mit den Auftragepunkten des Chips die adsorbierte Flüssigkeit desorbieren und wobei diese auf den Chip übertragen wird.

Ein mit 96 Stiften versehener Grundkörper von **Fig. 5** wird in eine Lösung getaucht, die als Probe einer einzelsträngigen DNA in einer Länge von 21 Basen mit der Basenfolge des M13mb21-Primers, der mit dem Fluoreszenzfarbstoff CY5 (Der Primer und der Fluoreszenzfarbstoff sind beispielsweise in U. Lieberwirth et al., Anal. Chem. (1998), 70, 4771–4779 beschrieben.) in einer Konzentration von 25 fmol/μl enthält.

Dieser wurde auf einen Analysechip aufgetragen, wie er in der DE-A 199 14 354.4 beschrieben ist. Die Stifte der Anordnung bestehen aus einem Platindraht mit einem Durchmesser von 100 μm und das freie Ende wurde 5 sec. in die Probelösung gehalten und anschließend in den Probeauftragungsbereich des Chips in Kontakt gebracht. Dies entspricht etwa einem überführten Probevolumen von ca. 150 pl. Die Kanäle und der Probenauftragungsbereich enthielten als Elektrophoreseegel 0,75% Hydroxyethylcellulose (HEC) und 0,5% Polyvinylpyrrolidon (PVP) in einem Tris-Borat-EDTA-Puffer (TBE). Die Trennung erfolgte über eine Strecke von 6 cm mit einem elektrischen Feld von 400 Volt/cm. Detektiert wurde mittels konvokaler Fluoreszenz-Spektroskopie, wobei die Fluoreszenzlebensdauer nach Anregung bei 635 nm mit einer Single-Photon-Avalanche-Diode (SPAD) bei 660 nm detektiert wurde. Eine derartige Detektion ist äußerst empfindlich und mit ihr lassen sich noch einzelne Moleküle nachweisen. Das Ergebnis einer Elektrophorese mit einem derart aufgetragenen Stift ist in **Fig. 6** dargestellt.

Bezugszeichenliste

- 1 Hebel
- 2 Schervorrichtungen
- 3 Transferstift
- 4 Halterung
- 5 Elektrophoresechip
- 6 Auftragepunkte

Patentansprüche

1. Vorrichtung zum Transfer und/oder Dosieren von ggf. Proben enthaltenden Fluids, umfassend einen Grundkörper sowie mindestens einen Fluidträger, der ein oberes, am Grundkörper liegendes Ende sowie ein unteres freies Ende aufweist, das sich vom Grundkörper wegerstreckt, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Fluidträger ein Stift ist, dessen freies Ende eine fluidadsorbierende Oberfläche aufweist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche am freien Ende des Fluidträgers hydrophile und/oder hydrophobe Bereiche aufweist.
3. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche angerauht, angeätzt, plasmabehandelt und/oder beschichtet ist.
4. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Stift ein Draht, eine Faser und/oder Kapillare umfaßt.
5. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Stift ein elektrisch leitendes Material umfaßt.
6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das elektrisch leitende Material Eisen, eine Stahllegierung, Kupfer, Titan, Platin, Gold und/oder Kohlenstoff umfaßt.

7. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie zum Abtrennen der unteren freien Enden des Stiftes eine Abtrenneinrichtung aufweist.

8. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Stift mittels einer Halterung am Grundkörper befestigt ist.

9. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Stift in der Halterung lösbar oder bezogen auf den Grundkörper verschiebbar gelagert ist.

10. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Stift eine sich über den Grundkörper hinaus erstreckende Länge aufweist und durch die Halterung zum Längenausgleich der abgeschnittenen Enden nachschiebbar gelagert ist.

11. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Mehrzahl von Stiften umfaßt, die im Grundkörper rasterförmig zu Zeilen und/oder Matrixspalten angeordnet sind.

12. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Stifte zumindestens im Bereich der freien Enden einen Außendurchmesser von < 200 μm aufweisen.

13. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1–12 zum Auftragen, Transfer oder Dosieren von fluiden Proben, dadurch gekennzeichnet, daß man das freie Ende des oder der Stifte in eine Probe eintaucht, man die Probe an der Stiftoberfläche der freien Enden adsorbiert und den oder die Stifte zu einem Probenauftragungsbereich eines Empfängersubstrates transferiert, sie dort damit in Kontakt treten läßt, wobei zumindest ein Teil der Probe von der Oberfläche des Stiftes desorbiert und auf das Empfängersubstrat aufgetragen wird.

14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man nach dem Gebrauch die Stifte aus der Halterung vom Grundkörper löst und gegen neue Stifte auswechselt.

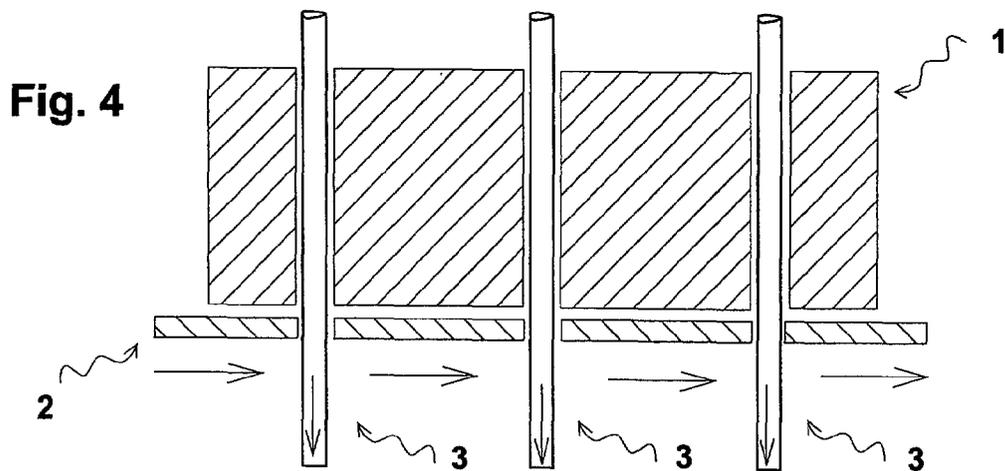
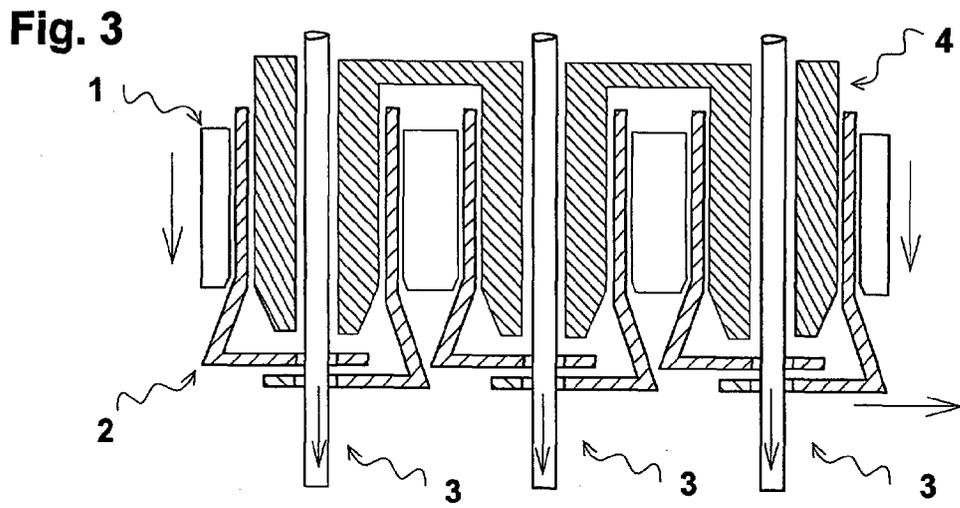
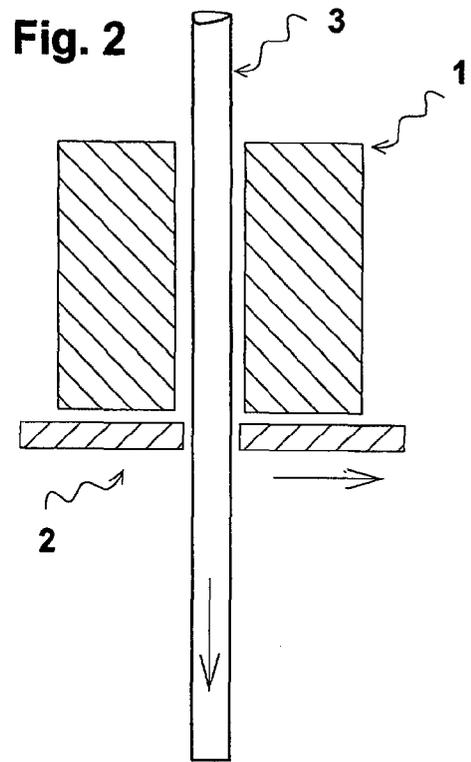
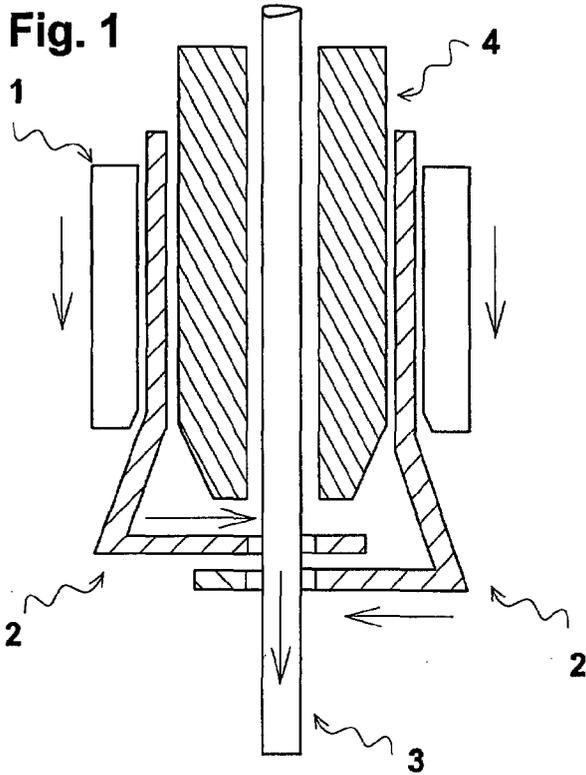
15. Verwendung nach einem der Ansprüche 13–14, dadurch gekennzeichnet, daß man nach Gebrauch die freien Enden der Stifte abtrennt.

16. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Stifte zum Längenausgleich nachgeführt werden.

17. Verwendung nach einem der Ansprüche 13–16, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Adsorption und/oder Desorption einer Probe an das freie Ende des Stiftes eine elektrische Spannung anlegt, um die Adsorption oder Desorption der Probe zu bewirken und/oder zu beschleunigen.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -



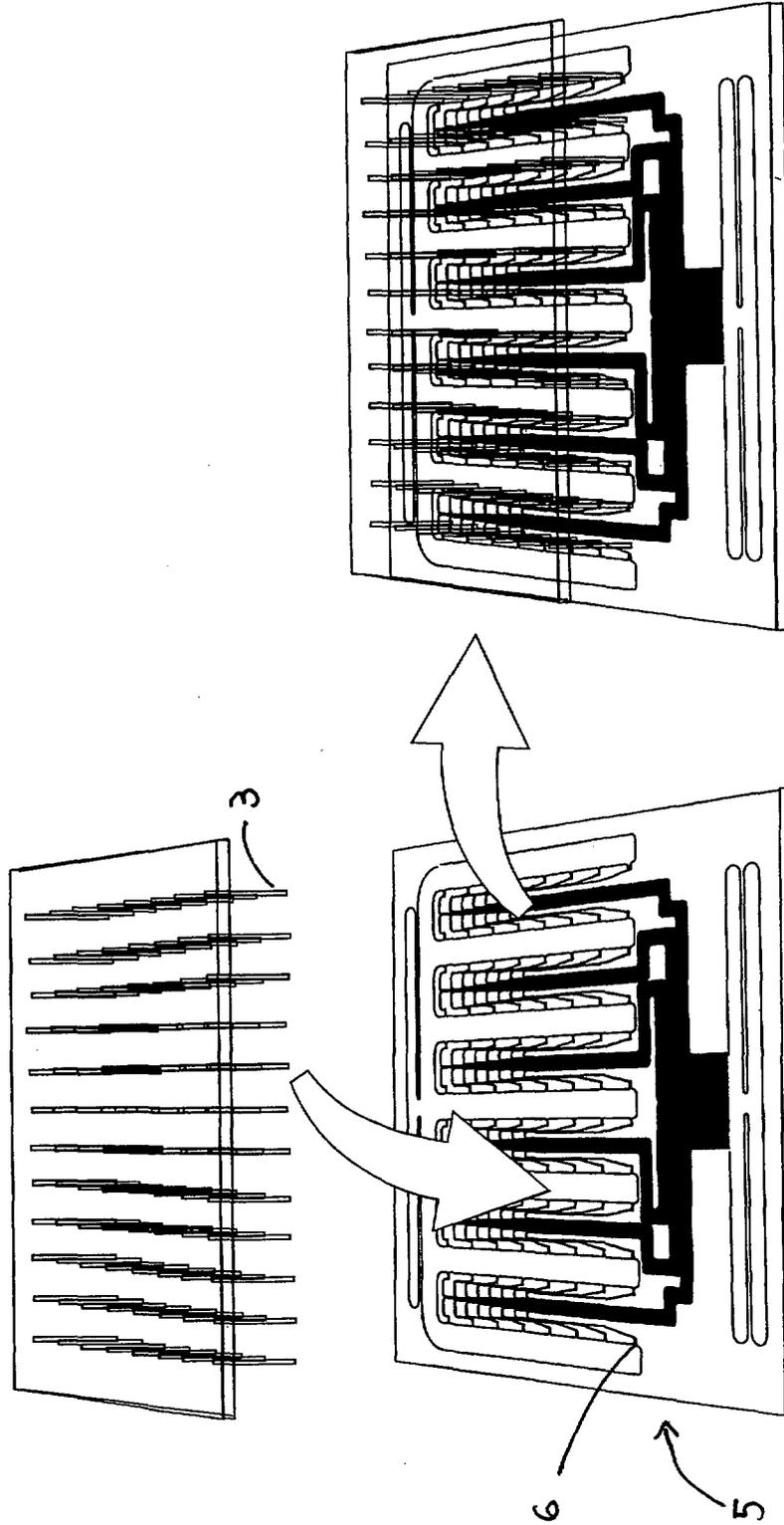


Fig. 5

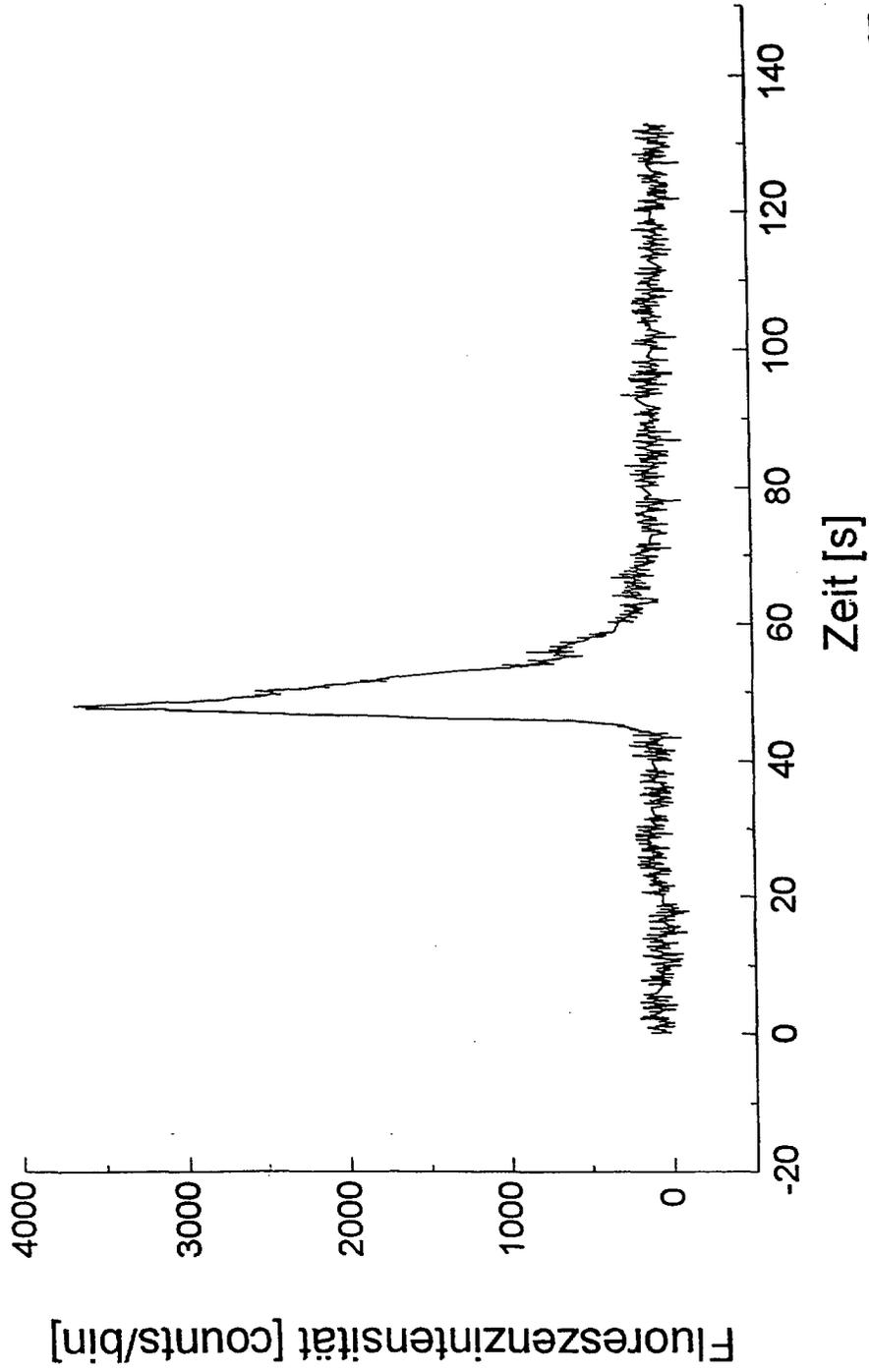


Fig. 6