



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 37 483 T2** 2008.01.10

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 012 588 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 37 483.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/15839**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 912 650.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/016818**

(86) PCT-Anmeldetag: **07.10.1997**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **23.04.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.06.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **14.03.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.01.2008**

(51) Int Cl.⁸: **G01N 25/20** (2006.01)

G01K 17/00 (2006.01)

G01N 25/48 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
729433 **11.10.1996** **US**

(73) Patentinhaber:
MicroCal LLC, Northampton, Mass., US

(74) Vertreter:
**Hössle Kudlek & Partner, Patentanwälte, 70173
Stuttgart**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE, FR, GB, SE

(72) Erfinder:
**PLOTNIKOV, Valerian V., Sunderland, MA 01375,
US; BRANDTS, John F., Leeds, MA 01053, US;
BRANDTS, Michael J., Holyoke, MA 01040, US**

(54) Bezeichnung: **Sehr empfindliches differenzielles Mikrokalorimeter**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Diese Erfindung betrifft allgemein Mikrokalorimeter und insbesondere Merkmale, welche die Funktionsweise sehr empfindlicher Mikrokalorimeter verbessern.

[0002] Sehr empfindliche Mikrokalorimeter werden auf den Gebieten der Biochemie, der Pharmakologie, der Zellbiologie und anderen Gebieten weit verbreitet verwendet. Die Kalorimetrie stellt ein direktes Verfahren zum Messen von Änderungen thermodynamischer Eigenschaften biologischer Makromoleküle bereit. Sehr empfindliche Mikrokalorimeter sind typischerweise Doppelküvetteninstrumente, bei denen Eigenschaften einer verdünnten Lösung einer Testsubstanz in einem wässrigen Puffer in einer Probenküvette fortlaufend mit einer gleichen Menge eines wässrigen Puffers in einer Vergleichsküvette verglichen werden. Gemessene Differenzen zwischen den beiden Küvetten in Eigenschaften, wie der Temperatur oder der Wärmekapazität, können dem Vorhandensein der Testsubstanz in der Probenküvette zugeschrieben werden.

[0003] Es gibt zwei beliebte Typen von Mikrokalorimetern, nämlich ein differenzielles Scanning-Mikrokalorimeter und ein isothermes Titrationskalorimeter. Das differenzielle Scanning-Kalorimeter erhöht oder verringert automatisch die Temperatur bei einer gegebenen Rate, während es die Temperaturdifferenz zwischen Küvetten überwacht. Anhand der Temperaturdifferenzinformationen können kleine Differenzen der Wärmekapazitäten zwischen der Probenküvette und der Vergleichsküvette bestimmt und der Testsubstanz zugeschrieben werden. Eine der beliebten Verwendungen der Scanning-Kalorimetrie ist die Messung der thermodynamischen Eigenschaften für thermisch induzierte strukturelle Übergänge von Biopolymeren in stark verdünnten Lösungen, wobei etwa 0,1 % der Masse der Lösung das Biopolymer selbst sind und mehr als 99,9 % das Lösungsmittel sind. Selbst bei Verwendung des differenziellen Verfahrens müssen Scanning-Kalorimeter eine sehr hohe Empfindlichkeit aufweisen, um Eigenschaften des Biopolymers bei Vorhandensein eines überwältigenden Anteils der wässrigen Lösung messen zu können.

[0004] Das isotherme Titrationskalorimeter (ITC) ist auch eine differenzielle Doppelküvettenvorrichtung, es arbeitet jedoch bei einer festen Temperatur, während die Flüssigkeit in der Probenküvette fortlaufend gerührt wird. Die beliebteste Anwendung für die Titrationskalorimetrie besteht in der Charakterisierung der Thermodynamik molekularer Wechselwirkungen. Bei dieser Anwendung wird eine verdünnte Lösung der Testsubstanz (beispielsweise ein Protein) in die Probenküvette gegeben, und es werden zu verschiede-

nen Zeiten kleine Volumina einer zweiten verdünnten Lösung, die einen Liganden enthält, der an die Testsubstanz bindet, in die Probenküvette injiziert. Das Instrument misst die Wärme, die infolge der Bindung des neu eingebrachten Liganden an die Testsubstanz entwickelt oder absorbiert wird. Anhand der Ergebnisse von Mehrfachinjektionsexperimenten können die Bindungskonstante, die Bindungswärme und die Stöchiometrie der Bindung bestimmt werden.

[0005] Die Empfindlichkeit beider Mikrokalorimeter-typen ist durch den Wärmeaustausch zwischen den Küvetten und ihren Umgebungen begrenzt. Wenn es keinen Wärmeaustausch zwischen den Küvetten und den Umgebungen gibt, ist das Mikrokalorimeter adiabatisch. Zum Begrenzen des unkontrollierten Wärmeaustausches zwischen den Küvetten und der Umgebung sind die Küvetten von einer Wärmeabschirmung umgeben, die Mittel zum kontrollierten Erwärmen und Kühlen enthält. Die Wärmeabschirmung hat einen durch ein Thermoelement aktivierten Sensor, der die Temperaturdifferenz zwischen der Abschirmung und den Küvetten misst. Wenn diese Temperaturdifferenz minimiert ist, ist auch der Wärmeaustausch zwischen den Küvetten und der Abschirmung minimiert.

[0006] Differenzielle Scanning-Mikrokalorimeter arbeiten im Allgemeinen in einem von zwei Modi, nämlich im adiabatischen oder im nicht adiabatischen Modus. Im adiabatischen Modus wird die Temperatur der Küvetten mit einer konstanten Rate getrieben, und die Temperatur der Wärmeabschirmung wird durch ein differenzielles Steuersystem gleich der Temperatur der Küvetten gehalten. Die Messung des Temperaturdifferentials bzw. der Temperaturdifferenz zwischen der Abschirmung und den Küvetten geht zu einem Eingang eines hochempfindlichen Verstärkers und dann zu einer Steuereinrichtung. Die Steuereinrichtung erwärmt und/oder kühlt die Abschirmung, um die Temperatur zwischen der Abschirmung und den Küvetten ins Gleichgewicht zu bringen. Der Vorteil des adiabatischen Modus ist die hohe Empfindlichkeit, die sich aus einem minimalen Wärmeaustausch zwischen den Küvetten und der Abschirmung ergibt. Weil die Küvetten jedoch nicht direkt gekühlt werden können, müssen jene Kalorimeter, die im adiabatischen Modus eine allmähliche Erhöhung vornehmen (die Küvetten erwärmen), unter Verwendung des nicht adiabatischen Modus eine allgemeine Verringerung vornehmen (die Küvetten kühlen). Weiterhin lässt sich die Konstanz der Temperatur nur schwer über lange Zeiträume aufrechterhalten, wenn es erwünscht ist, in einem adiabatischen Modus bei konstanter Temperatur zu arbeiten.

[0007] Im nicht adiabatischen Modus folgt die Temperaturänderung der Abschirmung einem zuvor spezifizierten Weg und die Temperatur der Küvetten jener der Abschirmung durch Wärmeleitung. Typi-

scherweise wird die tatsächliche Temperatur der Abschirmung wiederholt gemessen und mit der gewünschten Temperatur verglichen. Differenzen zwischen diesen beiden Temperaturen werden verwendet, um das Erwärmen und Kühlen der Abschirmung aktiv zu modifizieren. Weil die Wärmeleitung zwischen den Küvetten und der Abschirmung langsam erfolgt, kann die Temperatur der Küvetten bei Abtaststraten von 60–120 °C/Stunde um 5 °C oder mehr hinter der Temperatur der Wärmeabschirmung hinken. Ein Vorteil dieses Kalorimetertyps besteht darin, dass das Erwärmen oder Kühlen der Küvetten unter Verwendung desselben Betriebsmodus möglich ist. Ein anderer Vorteil besteht darin, dass, wenn bei einer konstanten Temperatur gearbeitet wird, selbst über lange Zeiträume nur eine sehr geringe Temperaturdrift auftritt. Der nicht adiabatische Modus hat jedoch mehrere Nachteile, wobei der wichtigste darin besteht, dass er weniger empfindlich ist als der adiabatische Betriebsmodus. Erstens ist seine Empfindlichkeit dadurch beschränkt, dass er nicht in der Lage ist, die Temperatur der Abschirmung gleichmäßig zu steuern, und zweitens lässt sich die Grundlinie infolge des sehr hohen Wärmelecks von den Küvetten zu der Abschirmung nur schwer von Abtastung zu Abtastung reproduzieren.

[0008] Mikrokolorimeter kompensieren die differentiellen Wärmeeffekte zwischen den beiden Küvetten typischerweise durch eines von zwei Verfahren, nämlich entweder durch passive Kompensation oder durch aktive Kompensation. Bei Mikrokolorimetern, welche eine passive Kompensation verwenden, dissipieren Temperaturdifferenzen, die sich aus Erwärmungsereignissen ergeben, infolge des differentiellen Wärmeflusses zwischen den beiden Küvetten. Bei Mikrokolorimetern, welche eine aktive Kompensation verwenden, aktivieren Temperaturdifferenzen zwischen den beiden Küvetten ein Leistungsrückkopplungssystem, das die geeignete Wärme der kühleren Küvette direkt zuführt. Das aktive Erwärmen der kühleren Küvette geschieht zusätzlich zum differentiellen Wärmefluss, wodurch Temperaturdifferenzen zwischen den Küvetten schneller verringert werden. Der Hauptvorteil der aktiven Kompensation ist die viel kürzere Zeit, die erforderlich ist, um die beiden Küvetten ins Gleichgewicht zu bringen, was zu einer schnellen Instrumentenansprechzeit führt. Der Hauptnachteil besteht darin, dass das Rückkopplungssystem Rauschen und Grundlinienunregelmäßigkeiten über jene hinaus, die bei einer passiven Kompensation auftreten, erzeugt.

[0009] In US-A-3 899 918 ist ein differenzielles Mikrokolorimeter aus dem Stand der Technik beschrieben. Der Oberbegriff von Anspruch 1 beruht auf diesem Dokument.

Zusammenfassung der Erfindung

[0010] Im Allgemeinen ist die Erfindung gemäß einem Aspekt ein Mikrokolorimeter, welches aufweist: eine Probenküvette, eine Vergleichsküvette, eine Wärmeabschirmung, die die Probenküvette und die Vergleichsküvette umgibt, eine Heizvorrichtung, die mit der Wärmeabschirmung thermisch gekoppelt ist, einen ersten Temperatursensor, der der Überwachung der Temperatur der Wärmeabschirmung dient, einen zweiten Temperatursensor und ein Steuersystem mit einer Ausgabeleitung, die mit der Heizvorrichtung verbunden ist und mit einer ersten Eingabeleitung und einer zweiten Eingabeleitung, wobei der erste Temperatursensor angeordnet ist, um der ersten Eingabeleitung ein erstes Signal zuzuführen, und bei dem der zweite Temperatursensor angeordnet ist, um der zweiten Eingabeleitung ein zweites Signal zuzuführen, und wobei das Steuersystem konfiguriert ist, um ein Ausgangssignal an seiner Ausgabeleitung zu erzeugen, das eine Funktion von beiden, dem ersten und dem zweiten Signal ist, wobei das Kalorimeter dadurch gekennzeichnet ist, dass der zweite Temperatursensor angeordnet ist, um eine Temperaturdifferenz zwischen der Wärmeabschirmung und mindestens einer von der Probenküvette und der Vergleichsküvette überwachen zu können.

[0011] Gemäß bevorzugten Ausführungsformen weist das Steuersystem einen Speicher auf, der eine Abbildungsfunktion speichert. Die Abbildungsfunktion ordnet die Temperatur der Wärmeabschirmung, die durch den ersten Temperatursensor überwacht wird, einem Korrekturterm zu. Das Steuersystem kombiniert diesen Korrekturterm mit dem zweiten Signal vom differentiellen Temperatursensor, um das Ausgangssignal für die Heizvorrichtung der Wärmeabschirmung zu erzeugen.

[0012] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform weist das Kalorimeter auf: eine Proben- und eine Vergleichsküvette, eine Wärmeabschirmung, die die Küvetten umgibt, eine Heizvorrichtung, die mit beiden Küvetten thermisch gekoppelt ist, ein Temperaturüberwachungssystem, das die Temperatur von mindestens einer der Küvetten überwacht, und ein Steuersystem, das während des Betriebs die Heizvorrichtung veranlasst, sowohl die Probenküvette als auch die Vergleichsküvette mit einer vom Benutzer gewählten Abtastrate zu erwärmen. Das Steuersystem weist eine mit der Heizvorrichtung verbundene Ausgabeleitung und eine Eingabeleitung, die ein Signal vom Temperaturüberwachungssystem empfängt, auf. Das Steuersystem ist konfiguriert, um auf seiner Ausgabeleitung ein Ausgangssignal zu erzeugen, das eine Funktion sowohl einer vom Benutzer ge-

wählten Abtastrate als auch des Signals auf der Eingabeleitung ist.

[0013] Gemäß einer solchen bevorzugten Ausführungsform weist das Steuersystem einen Speicher auf, der eine Abbildungsfunktion speichert, welche sowohl die überwachte Temperatur als auch die vom Benutzer gewählte Abtastrate einem Steuerparameter zuordnet. Das Steuersystem erzeugt ein Ausgangssignal auf der Ausgabeleitung, das vom Steuerparameter abgeleitet und zur Heizvorrichtung gesendet wird.

[0014] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird eine Abbildungsfunktion zum Erzeugen einer verbesserten adiabatischen Funktionsweise des Kalorimeters durch die folgenden Schritte erzeugt: (a) Wählen einer Mehrzahl von Temperaturen innerhalb eines Temperaturbereichs, (b) Erwärmen der Probenküvette in dem Kalorimeter auf eine ausgewählte der Mehrzahl von Temperaturen, (c) Erwärmen der Wärmeabschirmung, um eine Temperaturdifferenz zwischen der Probenküvette und der Wärmeabschirmung zu minimieren, (d) Unterbrechen des Erwärmens der Probenküvette, wenn eine Temperatur des Kalorimeters die ausgewählte Temperatur erreicht, (e) Aufzeichnen einer Temperaturdrift des Kalorimeters über einen Zeitraum, (f) Bestimmen eines Korrekturterms für die ausgewählte Temperatur, der die Temperaturdrift minimiert, (g) Wiederholen der Schritte (b–f) für den Rest der Mehrzahl von Temperaturen und (h) Ableiten der Abbildungsfunktion von den Korrekturtermen für die Mehrzahl von Temperaturen.

[0015] Die Erfindung umfasst gemäß bevorzugten Ausführungsformen weiter das Anpassen eines Polynoms an die Korrekturterme für die Mehrzahl von Temperaturen, wobei das Polynom die Abbildungsfunktion ist.

[0016] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird eine Abbildungsfunktion zum Erzeugen einer konstanteren Abtastrate in dem Kalorimeter durch folgende Schritte erzeugt: (a) Wählen einer Abtastrate innerhalb eines Bereichs von Abtastraten, (b) Erwärmen der Probenküvette, so dass sich ihre Temperatur bei einer Rate ändert, die durch die gewählte Abtastrate bestimmt ist, (c) Aufzeichnen der Temperatur der Probenküvette als Funktion der Zeit, um eine gemessene Abtastrate für die Probenküvette zu bestimmen, (d) Bestimmen einer tatsächlichen Abtastrate bei einer Mehrzahl von Temperaturen anhand der aufgezeichneten Temperatur und (e) Bestimmen eines Korrekturterms bei jeder der Mehrzahl von Temperaturen auf der Grundlage eines Betrags, um den die tatsächliche Abtastrate von der ausgewählten Abtastrate abweicht, für die ausgewählte Abtastrate, der, wenn er auf den Schritt des Erwärmens der Probenküvette angewendet wird, eine tatsächliche

Abtastrate für die Küvette erzeugt, die über die Temperatur konstanter ist als die gemessene Abtastrate, wobei die Abbildungsfunktion von den Korrekturtermen abgeleitet wird.

[0017] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform weist das Kalorimeter gemäß der vorliegenden Erfindung weiter auf: eine Heizvorrichtung, die thermisch mit der Probenküvette und der Vergleichsküvette gekoppelt ist, wobei das Steuersystem während des Betriebs die Heizvorrichtung veranlasst, sowohl die Probenküvette als auch die Vergleichsküvette bei einer vom Benutzer gewählten Abtastrate zu erwärmen, wobei das Kalorimeter weiter eine Stromquelle aufweist, die an die Heizvorrichtung angeschlossen ist, und wobei das Steuersystem eine zweite Ausgabeleitung aufweist, die an die Heizvorrichtung angeschlossen ist, wobei das Steuersystem konfiguriert ist, um an seiner zweiten Ausgabeleitung ein Ausgangssignal zu erzeugen, das eine Funktion von beiden, einer vom Benutzer gewählten Abtastrate und des ersten Signals ist.

[0018] Andere Vorteile und Merkmale der Erfindung werden anhand der folgenden Beschreibung der bevorzugten Ausführungsform und anhand der Ansprüche besser verständlich werden.

Kurzbeschreibung der Zeichnung

[0019] Es zeigen:

[0020] [Fig. 1](#) ein schematisches Diagramm des differentiellen Mikrokalorimeterinstruments,

[0021] [Fig. 2](#) ein Flussdiagramm des Verfahrens zum Bestimmen der temperaturabhängigen Gleichung, wodurch eine verbesserte Adiabazität bereitgestellt wird,

[0022] [Fig. 3](#) eine typische Auftragung der Abtastrate in Abhängigkeit von der Temperatur für eine an die Küvettenheizungen angelegte konstante Spannung und

[0023] [Fig. 4](#) ein Flussdiagramm des Verfahrens zum Bestimmen der Gleichung, wodurch die Konstanz der Abtastrate verbessert wird.

Beschreibung der Erfindung

[0024] Ein schematisches Diagramm einer Ausführungsform des verbesserten differentiellen Mikrokalorimeters ist in [Fig. 1](#) dargestellt. Es sind zwei Küvetten vorhanden, nämlich eine Vergleichsküvette **1** und eine Probenküvette **2**, die jeweils ein gleiches Volumen und eine gleiche Masse aufweisen und mit Inlasskapillarröhrchen und abgestimmten Heizelementen **3** und **4** zusammengesetzt sind. Diese Küvetten sind vom vollständig gefüllten Typ, wobei die Testflüs-

sigkeit das gesamte Volumen jeder Küvette und jedes Kapillarröhrchens ausfüllt. Die Heizelemente **3** und **4** werden durch eine Stromquelle **5** angetrieben, die durch einen Computer **6** gesteuert wird. Der Computer weist eine Schnittstelle **40**, so dass der Benutzer Spezifikationen eingeben kann, und einen Speicher **30**, beispielsweise ein Festplattenlaufwerk oder einen Direktzugriffsspeicher, auf. Die Heizelemente **3** und **4** sind abgestimmt und werden gleichzeitig durch die Stromquelle **5** angetrieben, so dass die Küvetten **1** und **2** mit identischer Rate erwärmt werden, welche durch den Computer gesteuert wird. Die Rate, mit der sich die Temperatur der Küvetten ändert, wird als die Abtastrate bezeichnet und wird vom Benutzer durch die Computerschnittstelle **40** spezifiziert. Eine Wärmeeffekt-Messvorrichtung **7** ist mit einem Sensor **8** verbunden, der die Temperaturdifferenz zwischen den beiden Küvetten misst. Typische Sensoren umfassen Drahtthermoelemente oder halbleitende Thermolemente. Die Temperaturdifferenz wird periodisch gemessen, wenn die Küvetten während eines Abtastvorgangs erwärmt werden. Die Temperaturdifferenzdaten werden dann von der Wärmeeffekt-Messvorrichtung **7** zum Computer **6** gesendet, wo sie zusammen mit der Messzeit im Computerspeicher **30** gespeichert werden.

[0025] Die Küvetten **1** und **2** sind von einer Wärmeabschirmung **9** umgeben. Während des adiabatischen Betriebs hilft die Abschirmung dabei, den Wärmeaustausch zwischen den Küvetten und ihren Umgebungen zu minimieren. Die Temperatur der Wärmeabschirmung **9** wird durch eine Absoluttemperatur-Messvorrichtung **13** überwacht, die durch einen Sensor **14** aktiviert wird (typischerweise eine Platinwiderstandsthermometervorrichtung oder RTD), der an der Wärmeabschirmung angebracht ist. Die Wärmeabschirmung **9** ist an einer Heiz- und Kühlvorrichtung **10** (typischerweise ein Feld von Peltier-Vorrichtungen) angeschlossen, die durch eine Steuereinrichtung **11** betrieben wird. Das Signal für die Steuereinrichtung **11** kommt vom Ausgang eines Addierverstärkers **15**, der zwei Eingänge empfängt. Der erste Eingang **20** empfängt sein Signal vom Sensor **12**, der die Differenz zwischen der Temperatur der Wärmeabschirmung **9** und der Durchschnittstemperatur der beiden Küvetten **1** und **2** überwacht. Der zweite Eingang **16** empfängt sein Signal von einer Stromquelle **17**, deren Ausgang vom Computer **6** gesteuert wird. Die Ausgabe von der Absoluttemperatur-Messvorrichtung **13** wird zum Computer **6** gesendet und verwendet, um das geeignete Signal zu bestimmen, das zur Stromquelle **17** und anschließend zum Addierverstärker **15** zu senden ist. Die Absoluttemperaturinformationen werden wiederholt zusammen mit der Temperaturdifferenz zwischen Küvetten und der Messzeit im Computerspeicher **30** gespeichert. Der Betriebsbereich für das Kalorimeter in Bezug auf die Temperatur, bei der die Küvetten und die Abschirmung betrieben werden können, beträgt -20 °C bis 150 °C .

[0026] Zusätzliche Küvettenheizungen **18** und **19** befinden sich an der Vergleichsküvette **1** bzw. der Probenküvette **2**. Die Leistung für jede dieser Heizungen wird unabhängig direkt durch den Ausgang des Computers **6** gesteuert. Diese Küvettenheizungen **18** und **19**, welche nur kleine Wärmemengen erzeugen, werden verwendet, um jede Temperaturdifferenz zwischen den Küvetten aktiv zu verringern. Durch die Computerschnittstelle **40** kann der Benutzer zwischen einer passiven Kompensation, in der die zusätzlichen Heizungen **18** und **19** nicht verwendet werden, oder verschiedenen Niveaus (typischerweise niedrig, mittel und hoch) einer aktiven Kompensation, in der diese zusätzlichen Heizungen vom Computer **6** verwendet werden, um die Temperaturdifferenz zwischen den Küvetten **1** und **2** aktiv zu minimieren, wählen. Die Auswahl der passiven Kompensation oder verschiedener Niveaus der aktiven Kompensation ist gleichwertig mit einer Auswahl zwischen einer Anzahl von Instrumentenantwortzeiten.

Verbesserung des adiabatischen Betriebs

[0027] Zum Verbessern der adiabatischen Funktionsweise wird das Kalorimeter in einem verbesserten adiabatischen Modus betrieben. In diesem Betriebsmodus sind beide Eingänge des Addierverstärkers **15** aktiviert. Zusätzlich zu dem am ersten Eingang **20** vom differentiellen Temperatursensor **12** empfangenen Signal empfängt der Addierverstärker **15** ein zweites Signal am zweiten Eingang **16** vom Computer **6** über die Stromquelle **17**. Dieses zweite Signal stellt einen durch eine empirisch abgeleitete Gleichung, die im Computerspeicher **30** gespeichert ist, erzeugten Korrekturfaktor dar. Der Korrekturfaktor ist eine Funktion der aktuellen Temperatur der Wärmeabschirmung **9**, die während des Betriebs wiederholt gemessen und im Computerspeicher **30** gespeichert wird. Die zwei vom Addierverstärker **15** empfangenen Signale, d.h. das Signal vom differentiellen Temperatursensor **12** und der Korrekturfaktor, werden addiert und zur Steuereinrichtung **11** gesendet, welche die Heiz- und Kühlvorrichtung **10** entsprechend regelt. Allgemeiner ausgedrückt, kann jede beliebige Addierschaltung verwendet werden, welche die beiden Eingangssignale, entweder durch einfache Addition oder durch eine andere Operation, funktionell kombiniert.

[0028] Der Korrekturfaktor wird wiederholt neu berechnet und revidiert, wenn die Küvetten während eines Abtastvorgangs erwärmt werden oder wenn sie bei einer bestimmten Temperatur gehalten werden. Der Korrekturfaktor versucht, Faktoren, wie den Wärmeaustausch zwischen der Abschirmung und der Umgebung und die Temperaturgradienten innerhalb des Kalorimeters, zu kompensieren, die die adiabatische Funktionsweise beschränken.

Bestimmung der Gleichung für den verbesserten adiabatischen Betrieb

[0029] Die empirisch abgeleitete Gleichung, die den Korrekturfaktor für die verbesserte Adiabazität ergibt, wird in einer in [Fig. 2](#) dargestellten Weise bestimmt. Es wird eine Mehrzahl von Temperaturen innerhalb eines Temperaturbereichs ausgewählt. Der Temperaturbereich sollte den Abtastbereich des Instruments, typischerweise -20 °C bis 150 °C , umspannen, und die Temperaturen innerhalb des Bereichs sollten dicht genug beieinander liegen, beispielsweise alle 5 °C , so dass das korrekte Signal bei den Zwischentemperaturen genau interpoliert werden kann (Schritt **100**). Die Küvetten **1** und **2** werden mit einer Standardflüssigkeit, typischerweise Wasser, gefüllt und während einer kurzen Zeit vor Beginn des Ab tastens thermisch ins Gleichgewicht kommen gelassen (Schritt **102**). Es wird die niedrigste Temperatur ausgewählt, um mit dem Kalibrierdurchgang zu beginnen (Schritt **104**). Die gesamte Vorrichtung wird auf eine Anfangstemperatur unterhalb der ausgewählten Temperatur gebracht, indem die Wärmeabschirmung **9** bei der Verwendung des nicht adiabatischen Betriebsmodus erwärmt oder gekühlt wird (Schritt **106**). Dann wird eine allmähliche Temperaturerhöhung eingeleitet, indem eine gegebene konstante Spannung von der Stromquelle **5** an die Küvettenheizungen **3** und **4** angelegt wird, wodurch die Küvetten mit einer nahezu konstanten Rate erwärmt werden. Die allmähliche Erhöhung wird unter Verwendung des adiabatischen Betriebsmodus eingeleitet, so dass veranlasst wird, dass die Temperatur der Wärmeabschirmung der durchschnittlichen Temperatur der Küvetten **1** und **2** folgt (Schritt **108**). Sobald die Temperatur der Wärmeabschirmung **9**, die überwacht wird, die gewählte Temperatur erreicht, wird die Leistungszufuhr zu den Küvettenheizungen **3** und **4** unterbrochen (Schritt **110**). Während sich das Instrument noch im adiabatischen Modus befindet, wird die Differenz zwischen der Temperatur der Wärmeabschirmung **9** und der Durchschnittstemperatur der beiden Küvetten **1** und **2** aktiv minimiert. Die Absoluttemperatur der Wärmeabschirmung **9** wird periodisch gemessen und aufgezeichnet (Schritt **112**).

[0030] Die Temperatur der Abschirmung neigt dazu, zur Raumtemperatur hin zu driften, was den Wärmeaustausch von den Küvetten zu der Umgebung über die Abschirmung widerspiegelt. Unter Verwendung der in Schritt **112** gesammelten Temperaturdriftdaten und der Kenntnis der Wärmekapazität der Wärmeabschirmung **9** und der Küvetten **1** und **2** wird dann die Rate des Wärmeaustausches zwischen dem Kalorimeter und der Umgebung bestimmt (Schritt **114**). Die Kenntnis der in Schritt **114** bestimmten Rate und der Erwärmungs- und Kühligenschaften der Vorrichtung **10** ermöglicht dann das Berechnen einer Korrektur, die zur Steuereinrichtung **11** gesendet werden muss, um den Wärmeaustausch zwischen dem Kalorimeter

und der Umgebung zu kompensieren und die Temperaturdrift zu beseitigen. Diese korrigierte Spannung wird vom Computer **6** über die Stromquelle **17** zum zweiten Eingang **16** des Addierverstärkers **15** gesendet (Schritt **116**).

[0031] Die Temperatur der Wärmeabschirmung **9** wird wieder als Funktion der Zeit gemessen. Falls sie nicht im Wesentlichen konstant bleibt, wird das Signal für den zweiten Eingang **16** des Addierverstärkers **15** anhand des Anfangsergebnisses iterativ modifiziert, bis die gemessene Temperatur der Abschirmung im Wesentlichen konstant bleibt. Dieses endgültige Signal wird zusammen mit der Temperatur im Computerspeicher **30** aufgezeichnet und gespeichert (Schritt **118**).

[0032] Die Schritte **100–118** werden dann für jede der in Schritt **100** ausgewählten restlichen Temperaturen wiederholt (Schritt **120**). Wenn die Kalibrierungen für alle Temperaturen abgeschlossen sind, stellen die sich ergebenden Daten einen Korrekturfaktor als Funktion der Temperatur dar. Eine temperaturabhängige Polynomgleichung wird unter Verwendung standardmäßiger nicht linearer Regressionstechniken nach der Methode der kleinsten Quadrate an die aufgezeichneten Daten angepasst (Schritt **122**).

Verbessern der Konstanz der Abtastrate

[0033] Während adiabatischer oder verbesserter adiabatischer Betriebsmodi erzeugt das Instrument eine verbesserte Konstanz der Abtastrate. Wenn die Stromquelle **5** eine konstante Spannung an die Küvettenheizungen **3** und **4** anlegt, steigt die Temperatur in den Küvetten **1** und **2** zunächst linear mit der Zeit an. Diese anfängliche Abtastrate wird als nominelle Abtastrate bezeichnet. Wenn die Temperatur ansteigt, weicht die aktuelle Abtastrate jedoch von der nominellen Abtastrate ab. Diese Abweichungen ergeben sich durch verschiedene Faktoren, einschließlich beispielsweise des temperaturabhängigen spezifischen Widerstands der Küvettenheizungen **3** und **4**, der temperaturabhängigen Wärmekapazität der Küvetten **1** und **2** und ihrer Inhalte und Abweichungen vom adiabatischen Betrieb. [Fig. 3](#) zeigt die typische Abweichung von einer konstanten Abtastrate für eine bestimmte konstante Spannung. Zum Erzeugen einer konstanten Abtastrate sendet der Computer **6** über die Stromquelle **5** eine veränderliche Spannung zu den Küvettenheizungen **3** und **4**, welche durch eine zweite empirisch abgeleitete Gleichung bestimmt wird. Diese Gleichung hängt funktionell von der gewünschten Abtastrate, die vom Benutzer vor der Abtastung durch die Computerschnittstelle **40** spezifiziert wird, und von der Temperatur der Wärmeabschirmung **9** ab. Mit anderen Worten wird das Spannungssignal für die Küvettenheizungen **3** und **4** auf der Grundlage der gemessenen Temperatur der Wärmeabschirmung **9** wiederholt aktualisiert.

Gleichung für eine verbesserte Konstanz der Abtastrate

[0034] Die zweite Gleichung, die eine verbesserte Konstanz der Abtastrate bereitstellt, wird empirisch unter Verwendung des in [Fig. 4](#) dargestellten Verfahrens bestimmt. Der Benutzer wählt eine Anzahl gewünschter Abtastraten, welche den Bereich der Abtastraten abdecken, die der Benutzer verwenden möchte. Die ausgewählten Abtastraten sind gering genug beabstandet, damit die richtigen Spannungswerte für die gewünschten Zwischenabtastraten interpoliert werden können (Schritt **200**). Der Benutzer kann einen Temperaturbereich wählen, der die Temperatur abdeckt, über die das Instrument verwendet werden wird. Zum Ausführen der Kalibrierung werden die Küvetten **1** und **2** zuerst mit einer Standardflüssigkeit gefüllt (Schritt **202**). Anhand der in Schritt **200** ausgewählten Abtastraten wird eine bestimmte Abtastrate gewählt (Schritt **204**). Unter Verwendung des nicht adiabatischen Betriebsmodus wird die Wärmeabschirmung **9** gekühlt, so dass die Temperaturen der Wärmeabschirmung **9** und der Küvetten **1** und **2** bei der niedrigsten Temperatur in dem in Schritt **202** ausgewählten Temperaturbereich liegen (Schritt **206**). Unter Verwendung der Kenntnis des temperaturabhängigen Widerstands der Küvettenheizungen **3** und **4** und der Wärmekapazität der Küvetten **1** und **2** und ihrer Inhalte wird die zum Erzeugen der ausgewählten Abtastrate bei der aktuellen Temperatur benötigte konstante Spannung bestimmt (Schritt **208**). Dann wird die in Schritt **208** bestimmte konstante Spannung an die Küvettenheizungen **3** und **4** angelegt, und das Instrument wird im verbesserten adiabatischen Modus betrieben (Schritt **210**). Während die Küvetten erwärmt werden, wird die Temperatur der Wärmeabschirmung **9** als eine Funktion der Zeit in Intervallen von typischerweise fünf bis einhundert Sekunden gemessen (Schritt **212**). Unter Verwendung der Daten von Schritt **212** wird die tatsächliche Abtastrate als eine Funktion der Temperatur berechnet.

[0035] Durch Messen der Differenz zwischen der tatsächlichen Abtastrate und der nominellen Abtastrate bei jeder Temperatur und durch die Kenntnis des temperaturabhängigen Widerstands der Küvettenheizungen **3** und **4** und der Wärmekapazität der Küvetten **1** und **2** und ihrer Inhalte kann eine Spannungskorrektur für jede Temperatur berechnet werden, für die Daten aufgenommen wurden. Die korrigierte Spannung wird, wenn sie an die Heizungen angelegt wird, eine Abtastrate, die der nominellen Abtastrate näher kommt, erzeugen (Schritt **214**).

[0036] Zur weiteren Verbesserung der Spannungskorrektur wird die Abstastung unter Verwendung der in Schritt **214** bestimmten korrigierten Spannungen wiederholt. Die Spannungskorrekturen werden dann iterativ modifiziert, bis die gewünschte Rate der Abstast-

konstanz erreicht wird. Die endgültige Spannung als eine Funktion der Temperatur wird über den in Schritt **202** ausgewählten Temperaturbereich aufgezeichnet und im Computerspeicher **30** gespeichert (Schritt **216**).

[0037] Eine temperaturabhängige Polynomgleichung wird unter Verwendung standardmäßiger nicht linearer Regressionstechniken nach der Methode der kleinsten Quadrate an die Spannungsdaten V in Abhängigkeit von Temperaturdaten T aus Schritt **216** angepasst. Die Gleichung wird durch die in Schritt **204** ausgewählte bestimmte Abtastrate r_i parametrisiert. Die Gleichung ist bei (1) dargestellt:

$$V(r_i, T) = a_i + b_i T + c_i T^2 + d_i T^3 + \dots \quad (1).$$

[0038] Die Anpassung liefert Werte für die Koeffizienten $a_i, b_i, c_i, d_i, \dots$, welche die Abhängigkeit der Funktion $V(r_i, T)$ von einer bestimmten Ordnung der Temperatur T für die ausgewählte Abtastrate r_i ergeben (Schritt **218**).

[0039] Die Schritte **204–218** werden für jede in Schritt **200** ausgewählte Abtastrate wiederholt (Schritt **220**). Sobald die Kalibrierungen für alle Abtastraten abgeschlossen wurden, werden die in Schritt **218** bestimmten Koeffizienten entsprechend der Ordnung der Temperatur, für die sie gelten, zusammengegruppert. Anhand dieser Daten kann der Koeffizientensatz für eine bestimmte Ordnung der Temperatur unter Verwendung standardmäßiger nicht linearer Verfahren nach der Methode der kleinsten Quadrate an eine Polynomgleichung in der Abtastrate r angepasst werden:

$$a = C_{1a} + C_{2a}r + C_{3a}r^2 + \dots \quad (2a)$$

$$b = C_{1b} + C_{2b}r + C_{3b}r^2 + \dots \quad (2b)$$

[0040] Nach Abschluss dieses Vorgangs kann der Gleichungssatz (2a), (2b), ..., in die nachstehende Gleichung (3) eingesetzt werden:

$$V(r, T) = a(r) + b(r)T + c(r)T^2 + d(r)T^3 + \dots \quad (3),$$

was zu einer einzigen Gleichung führt, welche die Spannung als eine Funktion der Temperatur und der gewünschten Abtastrate angibt (Schritt **222**).

[0041] Die durch das vorstehende Verfahren abgeleitete Gleichung hängt von der Wärmekapazität der Testlösung in den Küvetten ab. Wasser ist die am besten geeignete Testlösung für die Kalibrierung, weil die meisten Experimente unter Verwendung wässriger Lösungen ausgeführt werden. Experimente, bei denen nicht wässrige Lösungsmittel verwendet werden, können durch Wiederholen des vorstehend angegebenen Verfahrens mit der geeigneten Testlösung ermöglicht werden.

Vom Benutzer wählbare Ansprech- bzw. Antwortzeit

[0042] Das Instrument ermöglicht es dem Benutzer, über die Computerschnittstelle **40** aus einer Anzahl von Instrumentenansprech- bzw. -antwortzeiten auszuwählen. Die Instrumentenansprechzeit kennzeichnet die Rate des thermischen Ausgleichs zwischen der Vergleichsküvette **1** und der Probenküvette **2**. Ein Wärme erzeugendes Ereignis, das in einer Küvette und nicht in der anderen auftritt, erzeugt eine Temperaturdifferenz zwischen den Küvetten. Die Temperaturdifferenz dissipiert im Laufe der Zeit infolge einer Wärmeleitung zwischen den Küvetten, d.h. durch passive Kompensation. Die zusätzlichen Küvettenheizungen **18** und **19** können verwendet werden, um die Rate des thermischen Ausgleichs zwischen Küvetten durch unterschiedliches Erwärmen der Küvetten zu erhöhen, um die Temperaturdifferenz zwischen ihnen zu minimieren, d.h. durch aktive Kompensation.

[0043] Die verschiedenen Auswahlen der Ansprech- bzw. Antwortzeit für dieses Instrument liegen typischerweise im Bereich von drei bis fünfunddreißig Sekunden. Die Auswahl der längsten Ansprechzeit entspricht einer passiven Kompensation, bei der die zusätzlichen Küvettenheizungen **18** und **19** nicht verwendet werden. Kürzere Ansprechzeiten erfordern eine aktive Kompensation und entsprechen einer bestimmten Verstärkungseinstellung in dem Computer. Der Computer multipliziert die Verstärkungseinstellung mit der gemessenen Temperaturdifferenz zwischen den Küvetten, um die Spannungen zu bestimmen, die zum differentiellen Erwärmen der Küvettenheizungen **18** und **19** verwendet werden.

[0044] Während der aktiven Kompensation arbeitet das Instrument folgendermaßen. Die Küvettenheizungen **3** und **4**, welche durch den Computer **6** über die Stromquelle **5** gesteuert werden, leiten einen Abtastvorgang durch Erwärmen der Küvetten **1** und **2** mit einer spezifizierten Rate ein. Zusätzlich wird eine kleine konstante Spannung an die Küvettenheizung **18** angelegt, die mit der Vergleichsküvette **1** verbunden ist. Weil die Küvettenheizung **18** eine konstante Spannung an die Vergleichsküvette **1** anlegt, kann die Probenküvette **2** durch Einstellen der Spannung für die Küvettenheizung **19** in Bezug auf die Vergleichsküvette **1** erwärmt oder gekühlt werden. Wenn eine Temperatur in den Küvetten erreicht wird, welche ein Wärme erzeugendes Ereignis (oder möglicherweise ein Wärme absorbierendes Ereignis) in der Probenküvette **2** auslöst, wird eine Temperaturdifferenz durch den Sensor **8** gemessen und über den Wärmeeffektanalysator **7** zum Computer **6** gesendet. Der Computer multipliziert dieses Ungleichgewichtssignal mit der vom Benutzer wählbaren Verstärkungseinstellung, um die Spannung an der Küvettenheizung **19** proportional einzustellen, um die Temperaturdifferenz auf Null zu treiben. Die Messung

der Temperaturdifferenz zwischen den Küvetten und die anschließende Einstellung der Spannung an der Küvettenheizung **19** geschehen wiederholt während des Abtastvorgangs. Auf diese Weise wird die Temperaturdifferenz zwischen den Küvetten aktiv minimiert.

[0045] Die Verwendung einer größeren Verstärkungseinstellung erzeugt eine kürzere Ansprechzeit. Falls die Verstärkungseinstellung jedoch zu groß ist, ist die differentielle Erwärmung zwischen den Küvettenheizungen **18** und **19** zu groß, und die Temperatur der Probenküvette schießt über die Temperatur der Vergleichsküvette hinaus, wodurch Oszillationen in den Temperaturdifferenzdaten herbeigeführt werden, die im Computerspeicher **30** gespeichert werden. Das Einsetzen dieser Oszillationen stellt die Obergrenze für die maximale Verstärkungseinstellung und daher die Untergrenze für die kürzeste wählbare Instrumentenansprechzeit dar.

[0046] Während eines Abtastvorgangs werden die Zeit, die Temperatur und die Temperaturdifferenz zwischen den Küvetten wiederholt im Computerspeicher **30** gespeichert. Die Temperaturdifferenzdaten bei jeder Temperatur werden gewöhnlich in eine Leistungsdifferenz konvertiert, welche Wärme erzeugende Ereignisse bei dieser Temperatur anhand Bestandteilen in der Probenküvette **2** quantifiziert, die in der Vergleichsküvette **1** nicht vorhanden sind. Diese Konvertierung hängt von der Auswahl der Ansprechzeit ab, und die richtigen Konvertierungsfaktoren werden vor dem Betrieb im Computerspeicher **30** gespeichert.

[0047] Bestimmungen der richtigen Faktoren zum Konvertieren einer Temperaturdifferenz zwischen Küvetten in eine Leistungsdifferenz zwischen Küvetten sind auf dem Fachgebiet wohlbekannt und umfassen die folgende Kalibrierung. Die Küvetten **1** und **2** werden mit identischen Flüssigkeiten, typischerweise Wasser, gefüllt und ins Gleichgewicht kommen gelassen. Zu dieser Zeit hat die Temperaturdifferenz zwischen den Küvetten eine Grundlinie von Null. Daher wird eine bekannte Erhöhung (oder Verringerung) der konstanten Leistung durch die Vergleichsküvettenheizung **18** auf die Vergleichsküvette **1** angewendet. Hierdurch wird bewirkt, dass die Temperatur der Vergleichsküvette **1** in Bezug auf die Temperatur der Probenküvette **2** ansteigt. Die Temperatur steigt wegen der erhöhten Wärmeleitung von der Vergleichsküvette **1** zur Probenküvette **2**, d.h. wegen der passiven Kompensation, jedoch nicht unbegrenzt an. Falls eine aktive Kompensation gewählt wird, wird die Probenküvette **2** zusätzlich durch die Küvettenheizung **19** proportional zum Produkt aus der Verstärkungseinstellung und der aktuellen Temperaturdifferenz erwärmt. Die Temperaturdifferenz nimmt zu, bis die durch die Küvettenheizung **18** an der Vergleichsküvette **1** erzeugte Wärme durch die Kombination der

passiven und aktiven Kompensation ausgeglichen wird, welche einen Wärmefluss in die Probenküvette **2** bereitstellen. Daher beginnt die Temperaturdifferenz bei einer Grundlinie von Null und steigt über einen Zeitraum bis zu einer neuen von Null verschiedenen Grundlinie an, nachdem eine konstante Spannungsdifferenz von außen an die Vergleichsküvette **1** angelegt wurde. Der Zeitraum, über den die Temperaturdifferenz ansteigt, quantifiziert die Ansprechzeit für eine bestimmte Verstärkungseinstellung. Ein Maß wird als die Ansprechhalbezeit bezeichnet, wobei es sich um die Zeit handelt, die erforderlich ist, damit die Temperaturdifferenz von der Grundlinie von Null bis zu einem Punkt auf halbem Wege zwischen der Grundlinie von Null und der endgültigen von Null verschiedenen Grundlinie geht. Die gesamte gemessene Änderung der Temperaturdifferenz, die durch die bekannte Leistungsdifferenz erzeugt wird, ergibt den Konvertierungsfaktor zwischen diesen Größen für eine bestimmte Auswahl der Ansprechzeit. Während des nachfolgenden Betriebs kann die gemessene Temperaturdifferenz unter Verwendung des empirisch bestimmten Konvertierungsfaktors für die geeignete Ansprechzeiteinstellung in die richtige Leistungsdifferenz konvertiert werden.

[0048] Die Konvertierungsfaktoren können auch unter Verwendung eines etwas anderen Kalibrierungsverfahrens bestimmt werden. In diesem Fall wird die bekannte Leistungsdifferenz für die Vergleichsküvette **1** nur während eines kurzen Zeitraums beibehalten, und es wird im Effekt ein Wärmeimpuls mit einer bekannten Gesamtenergie auf die Vergleichsküvette angewendet. Hierdurch wird ein Transient in den Temperaturdifferenzdaten erzeugt. Anhand der integrierten Fläche unter dem Transienten in Bezug auf die Grundlinie kann der richtige Konvertierungsfaktor für jede Verstärkungseinstellung bestimmt werden.

[0049] Andere Ausführungsformen liegen auch innerhalb des Schutzzumfangs der Erfindung. Beispielsweise wurde in der vorstehenden Beschreibung die Temperatur der Küvetten durch Addieren der Temperatur der Wärmeabschirmung zur Temperaturdifferenz zwischen den Küvetten und der Abschirmung, die beide gemessen werden, bestimmt. Alternativ kann die Temperatur der Küvetten mit einer anderen Kombination von Temperatursensoren gemessen werden, oder die Temperatur des Kalorimeters kann an anderen Orten innerhalb des Systems gemessen werden. Zusätzlich kann der verbesserte adiabatische Betriebsmodus auf ein isothermes Titrationskalorimeter oder andere Typen isothermer Kalorimeter oder auch auf ein Scanning-Kalorimeter, das in einem isothermen Modus arbeitet, angewendet werden. In diesen Fällen wird die Temperatur der Küvetten auf eine gewählte Temperatur gebracht, und es wird anschließend bewirkt, dass die Temperatur konstant bleibt, indem in dem verbesserten adiabatischen Modus ohne eine Spannung an den Küvetten-

heizungen **3** und **4** gearbeitet wird. Überdies brauchen die empirisch bestimmten Transformationen zum Verbessern des adiabatischen Betriebs und zum Verbessern der Konstanz der Abtastrate nicht durch Gleichungen dargestellt zu werden. Vielmehr könnten die Transformationen beispielsweise durch ein neuronales Netz oder eine Tabelle von Werten, anhand derer Zwischenwerte interpoliert werden, dargestellt werden.

[0050] Andere Ausführungsformen des Entwurfs umfassen Küvetten ohne Füllröhrchen, Küvetten, die aus dem Inneren der Abschirmung entfernbar sind, oder eine mehrschichtige Wärmeabschirmung.

Patentansprüche

1. Kalorimeter umfassend:
eine Probenküvette (**2**);
eine Vergleichsküvette (**1**);
eine Wärmeabschirmung (**9**), die die Probenküvette und die Vergleichsküvette umgibt;
eine Heizvorrichtung (**10**), die mit der Wärmeabschirmung thermisch gekoppelt ist;
einen ersten Temperatursensor (**14**), der zur Kontrolle bzw. Überwachung der Temperatur der Wärmeabschirmung dient;
einen zweiten Temperatursensor (**12**); und
ein Steuersystem (**6, 11, 13, 15, 7**) mit einer Ausgabeleitung, die mit der Heizvorrichtung verbunden ist und mit einer ersten Eingabeleitung und einer zweiten Eingabeleitung, wobei der erste Temperatursensor angeordnet ist, um die erste Eingabeleitung mit einem ersten Signal zu beliefern bzw. der ersten Eingabeleitung ein erstes Signal zuzuführen, und bei dem der zweite Temperatursensor angeordnet ist, um die zweite Eingabeleitung mit einem zweiten Signal zu beliefern, und wobei das Steuersystem konfiguriert ist, um ein Ausgabesignal bzw. Ausgangssignal an seiner Ausgabeleitung zu generieren, das eine Funktion des ersten und zweiten Signals ist;
das Kalorimeter ist **dadurch gekennzeichnet**, dass der zweite Temperatursensor (**12**) angeordnet ist, um eine Temperaturdifferenz zwischen der Wärmeabschirmung und mindestens einer der Probenküvette und der Vergleichsküvette kontrollieren bzw. überwachen zu können.

2. Kalorimeter nach Anspruch 1, wobei das Steuersystem einen Speicher (**30**) umfasst, der eine Abbildungsfunktion speichert, die die Temperatur der Wärmeabschirmung auf einen Korrekturwert abbildet und wobei das Steuersystem konfiguriert ist, um den Korrekturwert mit dem zweiten Signal zu kombinieren, um das Ausgabesignal zu generieren.

3. Kalorimeter nach Anspruch 2, wobei die gespeicherte Abbildungsfunktion eine Polynom-Gleichung umfasst.

4. Kalorimeter nach Anspruch 2, wobei die gespeicherte Abbildungsfunktion als Tabelle dargestellt ist.

5. Kalorimeter nach Anspruch 1, das weiterhin eine Heizvorrichtung (3, 4) umfasst, die mit der Probenküvette und der Vergleichsküvette thermisch gekoppelt ist, wobei in Betriebszustand das Steuersystem die Heizvorrichtung veranlasst sowohl die Probenküvette als auch die Vergleichsküvette bei einer benutzerdefinierten Abtastgeschwindigkeit zu erwärmen.

6. Kalorimeter nach Anspruch 5, das weiterhin eine mit der Heizvorrichtung (3, 4) verbundene Stromquelle (5) umfasst, die durch das Steuersystem gesteuert ist.

7. Kalorimeter nach Anspruch 6, wobei die Heizvorrichtung ein erstes mit der Probenküvette verbundenes Heizelement (4) und ein zweites mit der Vergleichsküvette verbundenes Heizelement (3) aufweist, wobei das erste und das zweite Element in Betriebszustand durch die Stromquelle versorgt werden.

8. Kalorimeter nach Anspruch 1, wobei das Steuersystem eine Addierschaltung (15) umfasst, die das zweite Signal und ein vom ersten Signal abgeleitetes Signal zur Generierung eines kombinierten Signals erhalten kann, wobei das Steuersystem das Ausgabesignal von dem kombinierten Signal generiert.

9. Kalorimeter nach Anspruch 8, wobei die Addierschaltung ausgeführt ist, um zur Generierung des kombinierten Signals das zweite Signal und das abgeleitete Signal zu addieren.

10. Kalorimeter nach Anspruch 1, wobei der erste Temperatursensor eine Widerstandsthermometervorrichtung umfasst.

11. Kalorimeter nach Anspruch 1, wobei der zweite Temperatursensor ein Thermoelement umfasst.

12. Kalorimeter nach Anspruch 1, wobei die Heizvorrichtung eine Heiz- und Kühlvorrichtung ist.

13. Kalorimeter nach Anspruch 1, das weiter eine Heizvorrichtung (3, 4) umfasst, die mit der Probenküvette und der Vergleichsküvette thermisch gekoppelt ist, wobei in Betriebszustand das Steuersystem die Heizvorrichtung veranlasst sowohl die Probenküvette als auch die Vergleichsküvette bei einer benutzerdefinierten Abtastgeschwindigkeit zu erwärmen, wobei das Kalorimeter weiter eine mit der Heizvorrichtung verbundene Stromquelle umfasst, und das Steuersystem eine zweite mit der Heizvorrichtung verbundene Ausgabeleitung aufweist, und das Steuersystem

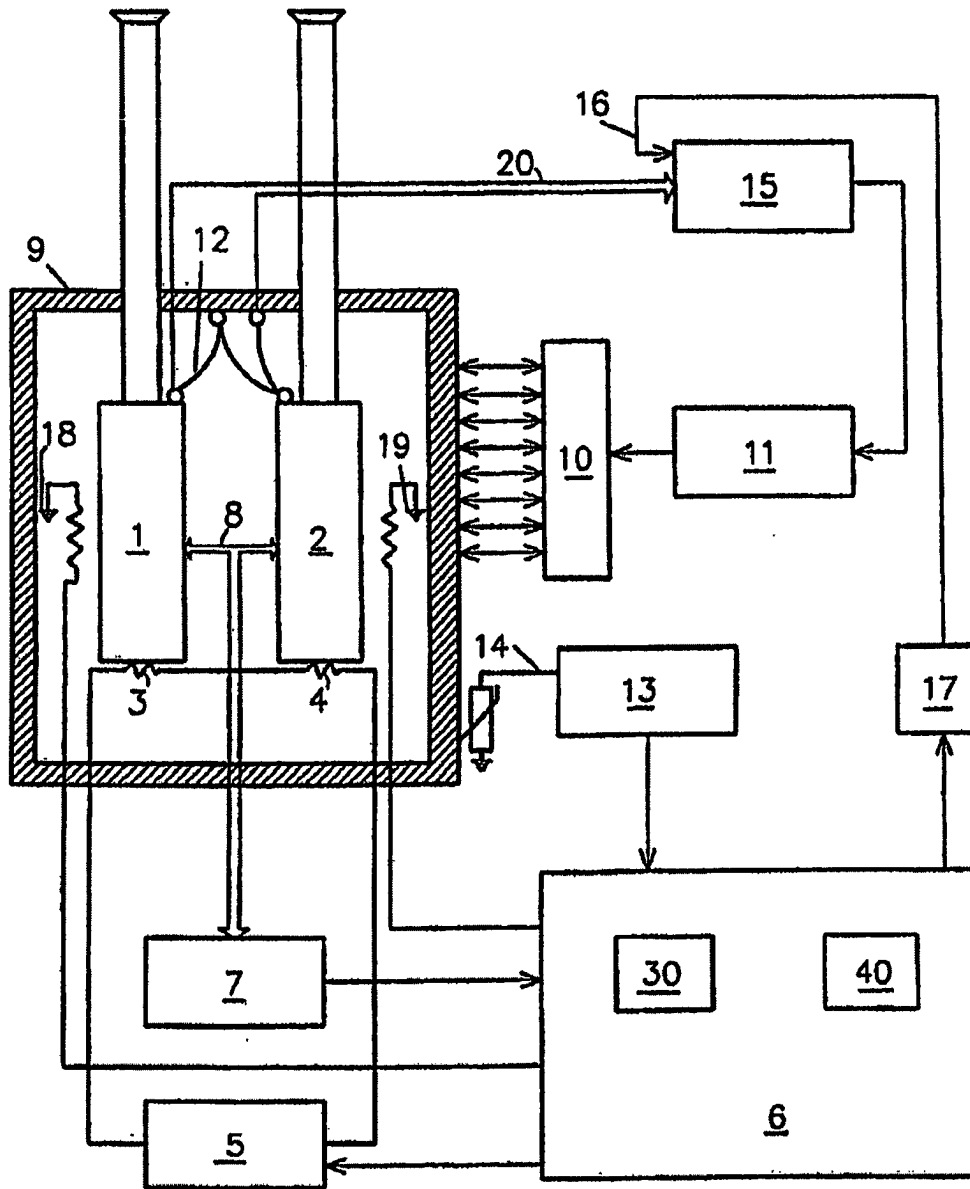
ausgeführt ist, um an seiner zweiten Ausgabeleitung ein Ausgabesignal zu generieren, das sowohl eine Funktion einer benutzerdefinierten Abtastgeschwindigkeit als auch des ersten Signals ist.

14. Kalorimeter nach Anspruch 1, wobei der zweite Temperatursensor ausgeführt ist, um eine Temperaturdifferenz zwischen einer Temperatur der Wärmeabschirmung und einer Durchschnittstemperatur der Probenküvette und der Vergleichsküvette zu kontrollieren.

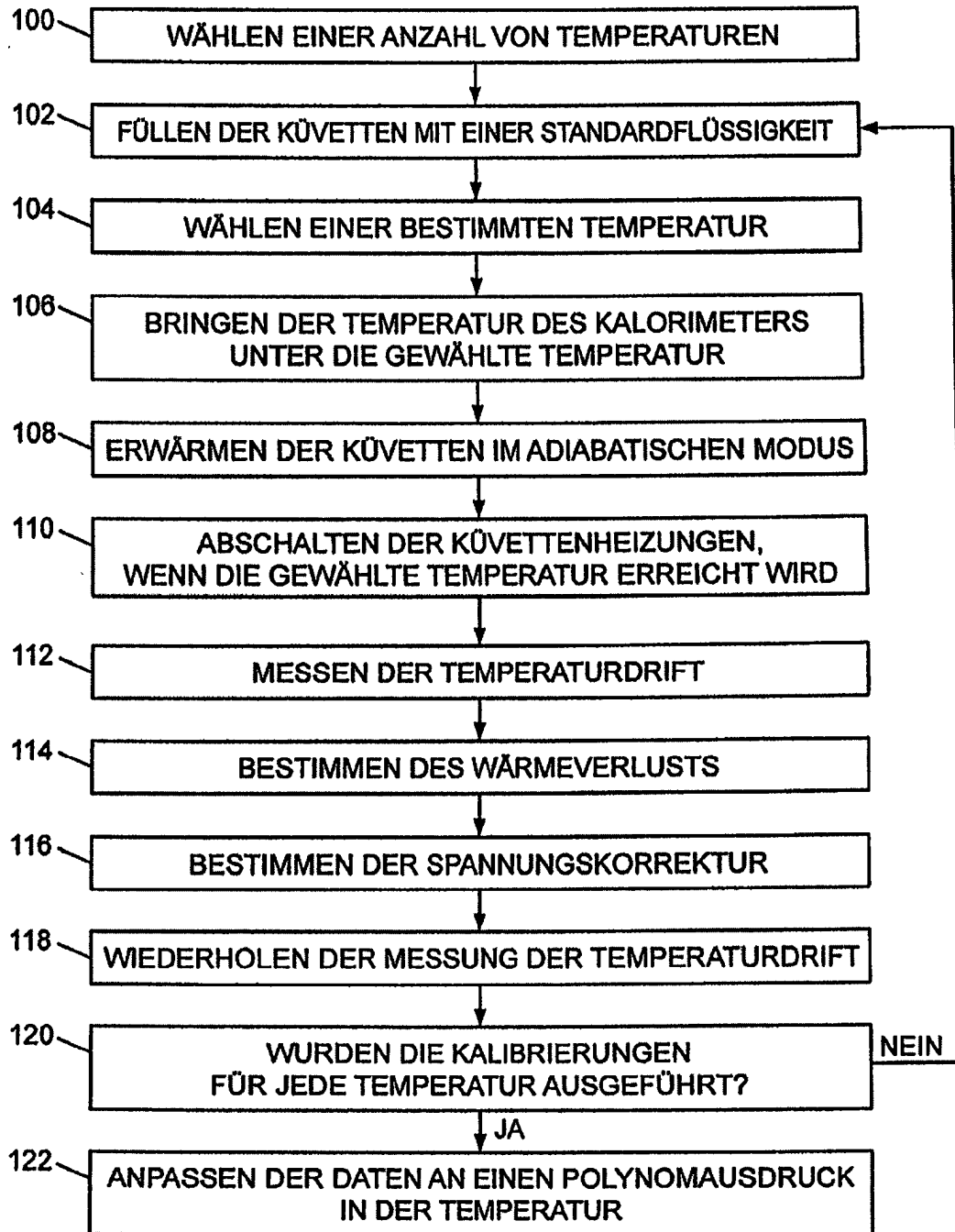
15. Kalorimeter nach Anspruch 1, das weiter umfasst:
eine mit der Probenküvette thermisch gekoppelte erste Heizvorrichtung (4);
eine mit der Vergleichsküvette thermisch gekoppelte zweite Heizvorrichtung (4); und
einen dritten Temperatursensor, der eine Temperaturdifferenz zwischen der Probenküvette und der Vergleichsküvette kontrolliert, wobei das Steuersystem eine andere Ausgabeleitung, die mit mindestens einer der ersten und zweiten Heizvorrichtungen verbunden ist,
eine dritte Eingabeleitung, die mit dem dritten Temperatursensor verbunden ist, hat und
eine Benutzeroberfläche (40), die einem Benutzer ermöglicht, eine benutzerdefinierte Verstärkungseinstellung auszuwählen, umfasst, wobei das Steuersystem ausgeführt ist, um an der anderen Ausgabeleitung ein Ausgabesignal bereitzustellen, das durch das Produkt der benutzerdefinierten Verstärkungseinstellung und der kontrollierten Temperaturdifferenz von dem dritten Temperatursensor gegeben ist.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

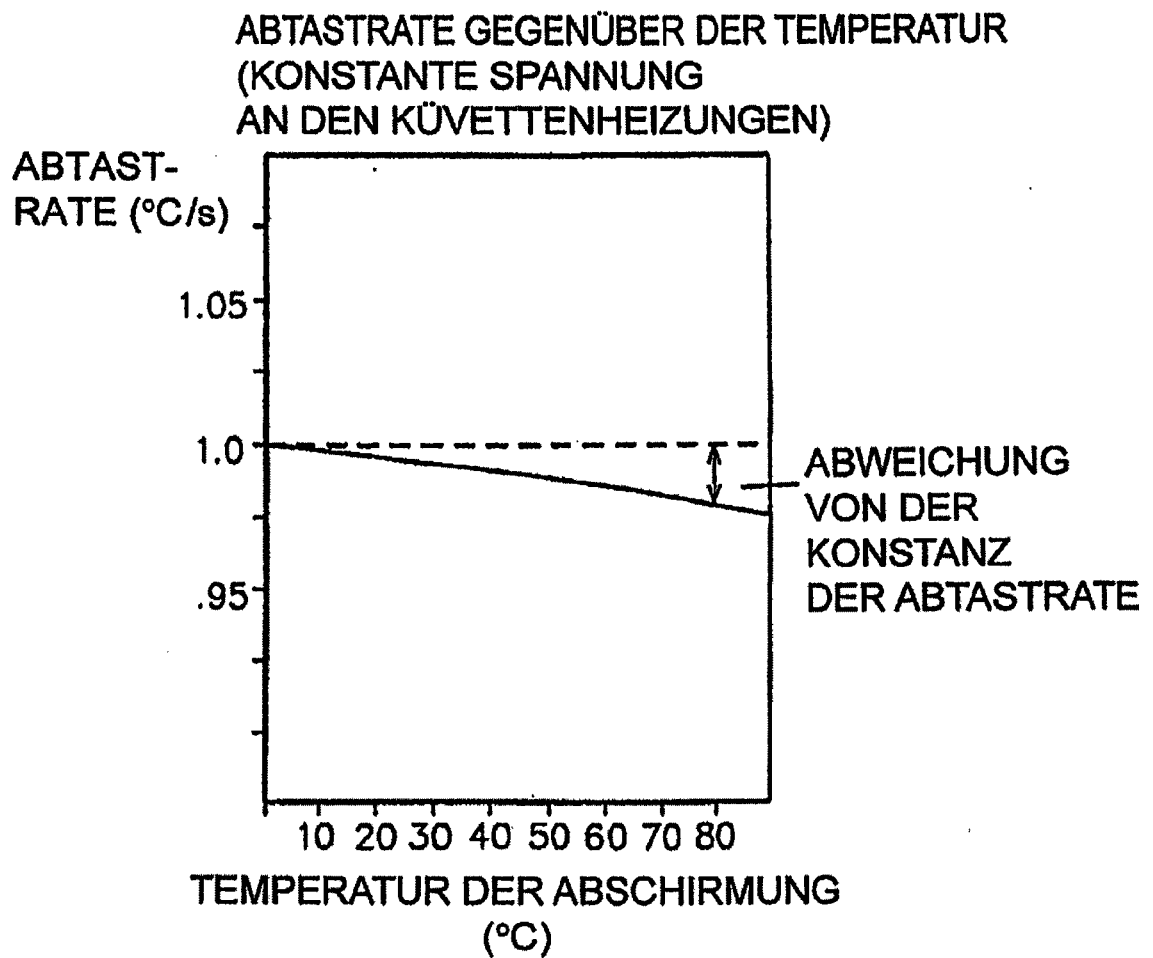
Anhängende Zeichnungen



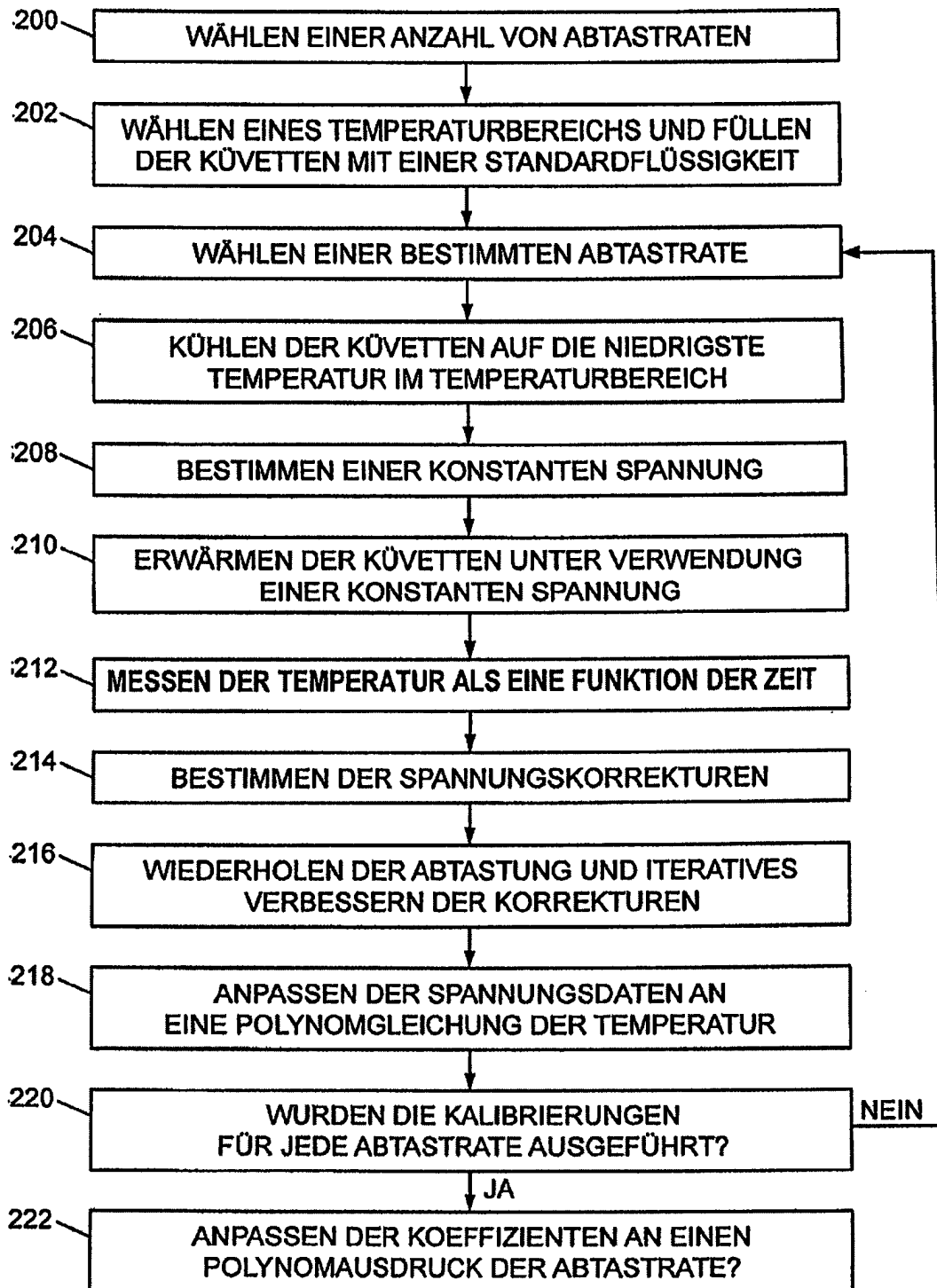
Figur 1



Figur 2



Figur 3



Figur 4