

(19)



LE GOUVERNEMENT
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
Ministère de l'Économie

(11)

N° de publication :

LU100885

(12)

BREVET D'INVENTION**B1**

(21)

N° de dépôt: LU100885

(51)

Int. Cl.:

B01L 3/00, C12M 1/12, C12M 1/18, C12M 1/32, C12M 1/34, C12M 1/36

(22)

Date de dépôt: 25/07/2018

(30)

Priorité:

(72)

Inventeur(s):

SCHÖNDUBE Jonas – 79115 Freiburg (Allemagne)

(43)

Date de mise à disposition du public: 27/01/2020

(74)

Mandataire(s):

Dennemeyer & Associates S.A. – L-
1274 HOWALD (Luxembourg)

(47)

Date de délivrance: 27/01/2020

(73)

Titulaire(s):

cytena GmbH – 79110 Freiburg (Allemagne)

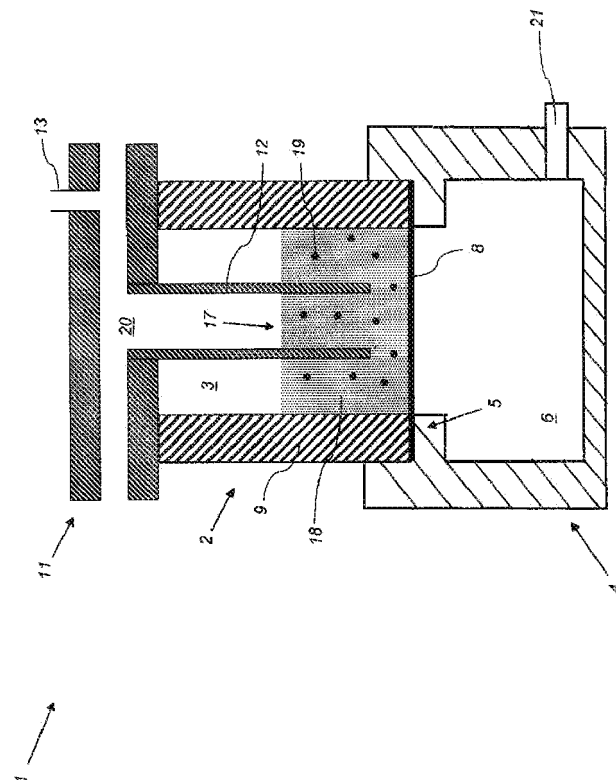
(54)

Vorrichtung mit wenigstens einem Behältnis.

(57)

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung mit wenigstens einem Behältnis aufweisend einen Aufnahmeraum zum Aufnehmen einer flüssigen Probe, die eine Flüssigkeit und wenigstens eine Zelle und/oder wenigstens ein Partikel aufweist. Die Vorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass das Behältnis von einem Ausgangszustand mit einem Aufnahmeraumvolumen in wenigstens einen ausgedehnten Zustand mit einem anderen Aufnahmeraumvolumen überführbar ist und dass die Vorrichtung eine Dehnvorrichtung mit einer Aufnahme zum Aufnehmen des Behältnisses aufweist, wobei das Behältnis mittels der Dehnvorrichtung von dem Ausgangszustand in den ausgedehnten Zustand überführbar ist.

Fig. 1



Beschreibung

Titel: Vorrichtung mit wenigstens einem Behältnis

- 5 Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung mit wenigstens einem Behältnis aufweisend einen Aufnahmeraum zum Aufnehmen einer flüssigen Probe, die eine Flüssigkeit und wenigstens eine Zelle und/oder wenigstens ein Partikel aufweist. Darüber hinaus betrifft die Erfindung ein Verfahren zum Kultivieren oder Untersuchen von Zellen unter Verwendung der
- 10 Vorrichtung. Außerdem betrifft die Erfindung eine Mikrotiterplatte, eine Dehnvorrichtung, ein Computerprogramm, einen Datenträger und ein Datenträgersignal.

- Aus dem Stand der Technik ist bekannt, dass Wirkstoffe, wie beispielsweise
- 15 monoklonale Antikörper und andere Proteine mit Hilfe sogenannter monoklonaler Zelllinien hergestellt werden. Dies sind Populationen aus Zellen, die alle von einer einzelnen Mutterzelle abstammen. Das Herstellen von monoklonalen Zelllinien ist notwendig, da nur so sichergestellt werden kann, dass alle Zellen der Population ein annähernd gleiches Genom
- 20 haben, um die Wirkstoffe zu erzeugen.

- Um eine monoklonale Zelllinie zu erzeugen, werden Zellen einzeln in Behältnisse einer Mikrotiterplatte überführt. Die überführten Zellen werden hergestellt, indem eine Host-Zelllinie genetisch verändert wird und diese
- 25 veränderten Zellen vereinzelt werden. Das Ablegen einzelner Zellen in die Mikrotiterplatten geschieht durch beispielsweise Freistrahldruckmethoden oder Pipettieren.

- Danach werden Zellkolonien, die jeweils aus einer Zelle wachsen, in den
- 30 Behältnissen der Mikrotiterplatte kultiviert. Anschließend werden die Zellkulturen schrittweise in größere Gefäße überführt. Schlussendlich wird aus einer Serie von vielen hundert bis tausend solcher Zellkulturen

diejenige in die Produktion überführt, die die Wirkstoffe am stabilsten und in größter Menge in einem Bioreaktor herstellen kann, der beispielsweise ein Volumen von 10.000 l (Liter) aufweisen kann.

- 5 Bei einem Überführen der Zellen in ein größeres Gefäß kann es zu einem ungewollten Kulturverhalten kommen, wie beispielsweise der Reduktion der metabolischen Aktivität und schlimmstenfalls zum Absterben der Zellen. Ein weiterer Nachteil bei den bekannten Kultivierungsverfahren besteht darin, dass beim Überführen der Zellen in ein größeres Gefäß
10 jeweils eine Kontaminationsgefahr besteht.

- Man kann Zellen jedoch nicht von Anfang an in Bioreaktoren züchten, da die Zellkulturen bei geringen Konzentrationen nicht wachsen. So vermehren sich Einzelzellen nicht in großen Volumina, sondern sterben in
15 der Regel ab. Darüber hinaus vermehren sich Zellen nicht ideal, wenn die Zelldichte im Behälter zu hoch ist. Daher ist eine schrittweise Erhöhung des Behältervolumens notwendig, um ein ideales Zellwachstum zu erreichen.

- Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, bei einer Zellkultivierung das
20 Risiko eines ungewollten Kulturverhaltens und einer Kontamination zu verringern.

- Die Aufgabe wird durch eine Vorrichtung der eingangs genannten Art gelöst, die dadurch gekennzeichnet ist, dass das Behältnis von einem
25 Ausgangszustand mit einem Aufnahmevolumen in wenigstens einen ausgedehnten Zustand mit einem anderen Aufnahmevolumen überführbar ist und dass die Vorrichtung eine Dehnvorrichtung mit einer Aufnahme zum Aufnehmen des Behältnisses aufweist, wobei das Behältnis mittels der Dehnvorrichtung von dem Ausgangszustand in den
30 ausgedehnten Zustand überführbar ist.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung weist den Vorteil auf, dass das

Behältnis dehnbar ist. Somit kann der Aufnahmeraum des Behältnisses je nach Zustand des Behältnisses unterschiedliche Aufnahmeraumvolumina aufweisen. Dabei ist das andere Aufnahmeraumvolumen größer als das Aufnahmeraumvolumen. Die Vorrichtung kann insbesondere zum

5 Kultivieren von Zellen eingesetzt werden. Außerdem kann die Vorrichtung zum Untersuchen von Zellen eingesetzt werden.

Das Vorsehen eines Behälters, der unterschiedliche Aufnahmeraumvolumina aufweisen kann, bietet den Vorteil, dass mehrere

10 Überführungsschritte zum Überführen der Zellen in jeweils größere Gefäße entfallen. Dies ist möglich, weil das Aufnahmeraumvolumen des Behältnisses an den entsprechenden Volumenbedarf, der für ein optimales Zellwachstum notwendig ist, angepasst werden kann. Die Anpassung des Aufnahmeraumvolumens erfolgt dabei auf einfache

15 Weise durch die Dehnvorrichtung. Im Ergebnis reduziert sich aufgrund der verringerten Anzahl an Überführungsschritten das Risiko eines ungewollten Kulturverhaltens und einer Kontamination. Darüber hinaus besteht ein Vorteil darin, dass die Zellkultivierung durch die Vorrichtung schneller erfolgt, weil die Zellen keinem Stress durch das Überführen der Zellen in

20 größere Gefäße ausgesetzt sind.

Die Flüssigkeit der flüssigen Probe kann eine Zusammensetzung aufweisen, die für ein Zellwachstum förderlich ist. Die Zelle ist eine biologische Zelle, insbesondere ist die Zelle die kleinste Einheit des Lebens, die autonom zur

25 Reproduktion und Selbsterhaltung fähig ist.

Nach einem, insbesondere unabhängigen, Erfindungsgedanken ist eine Dehnvorrichtung zum Dehnen eines Behältnisses aufweisend einen Aufnahmeraum zum Aufnehmen einer flüssigen Probe, die eine Flüssigkeit

30 und wenigstens eine Zelle und/oder wenigstens ein Partikel aufweist, vorhanden. Die Dehnvorrichtung ist dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Aufnahme zum Aufnehmen des Behältnisses aufweist und derart

ausgebildet ist, dass mittels der Dehnvorrichtung ein Überführen des Behältnisses von einem Ausgangszustand mit einem Aufnahmeraumvolumen in wenigstens einen ausgedehnten Zustand mit einem anderen Aufnahmeraumvolumen bewirkbar ist. Die
5 Dehnvorrichtung kann, wie nachstehend näher ausgeführt ist, ausgebildet sein.

Die Dehnvorrichtung ist eine Vorrichtung, die dazu ausgebildet und bestimmt ist, ein Dehnen des Behältnisses, insbesondere eines Teils des
10 Behältnisses, zu bewirken, um das Behältnis von dem Ausgangszustand in den ausgedehnten Zustand zu überführen. Zum Dehnen des Behältnisses wird mittels der Dehnvorrichtung eine Kraft auf das Behältnis ausgeübt, die eine Formänderung des Behältnisses, insbesondere eines Teils des Behältnisses, bewirkt. Das Behältnis kann auf die Dehnvorrichtung gesetzt
15 sein. Insbesondere kann das Behältnis auf oder in die Aufnahme der Dehnvorrichtung gesetzt werden. Als Dehnen wird eine Längenänderung eines Körpers zu einer ursprünglichen Länge verstanden. Dabei kann der Körper in wenigstens einer Raumrichtung gedehnt werden.

20 Die Aufnahme der Dehnvorrichtung ist jeder Bestandteil der Dehnvorrichtung, der zur Aufnahme des Behältnisses geeignet ist. So kann die Aufnahme der Dehnvorrichtung eine Aussparung in einem Gehäuse der Dehnvorrichtung sein. Die Aufnahme der Dehnvorrichtung kann einem Abschnitt der Dehnvorrichtung entsprechen, auf die das Behältnis gesetzt
25 ist. Die Aufnahme ist dabei derart angeordnet und ausgebildet, dass durch die Dehnvorrichtung ein Dehnen des Behältnisses bewirkt werden kann.

Bei einer besonderen Ausführung kann die Dehnvorrichtung eine
30 Unterdruckkammer aufweisen. Dabei kann das Behältnis bei einem Unterdruck in der Unterdruckkammer in den ausgedehnten Zustand überführt werden. Das Vorsehen der Unterdruckkammer bietet den

Vorteil, dass mittels der Dehnvorrichtung auf einfache Weise eine Kraft auf das Behältnis ausgeübt werden kann, die ein Dehnen zumindest eines Teils des Behältnisses bewirkt. Als Unterdruck wird ein Druck verstanden, der kleiner ist als der Atmosphärendruck.

5

Die Dehnvorrichtung kann einen Anschluss aufweisen, mittels dem die Unterdruckkammer mit einer Pumpe fluidisch verbunden ist. Somit kann auf einfache Weise ein Unterdruck in der Unterdruckkammer erzeugt werden.

10

Die Dehnvorrichtung kann derart ausgebildet sein, dass das Behältnis von dem Ausgangszustand in einen maximal ausgedehnten Zustand kontinuierlich überführt wird. Somit ist das Aufnahmeraumvolumen kontinuierlich vergrößerbar. Kontinuierlich vergrößerbar bedeutet, dass das Volumen gleichmäßig über die Zeit zunimmt und/oder dass die Zunahme des Aufnahmeraumvolumens stufenlos einstellbar ist. Im Ergebnis kann das Behältnis zwischen dem Ausgangszustand und dem maximal ausgedehnten Endzustand in mehrere dazwischen befindliche ausgedehnte Zustände überführt werden. Alternativ kann das Behältnis von dem Ausgangszustand in den maximal ausgedehnten Zustand schrittweise überführt werden. Die ausgedehnten Zustände unterscheiden sich dabei voneinander in ihren Aufnahmeraumvolumina.

15

20

25

Die Dehnvorrichtung kann das Behältnis mechanisch dehnen. Dies bedeutet, dass die Dehnvorrichtung eine Mechanik aufweisen kann, mittels der das Behältnis mechanisch in den ausgedehnten Zustand überführt werden kann. Das Behältnis kann alternativ hydraulisch und/oder pneumatisch und/oder magnetisch und/oder elektrostatisch und/oder elektromagnetisch und/oder piezoelektrisch gedehnt werden. Im Ergebnis kann ein Dehnen des Behältnisses auf einfache Weise realisiert werden.

30

- Das Überführen des Behältnisses von dem Ausgangszustand in den ausgedehnten Zustand kann von einem elektrischen Steuersignal abhängen. Insbesondere kann das elektrische Steuersignal an die Pumpe übermittelt werden, die mit der Unterdruckkammer der Dehnvorrichtung
- 5 fluidisch verbunden ist. Die Dehnvorrichtung kann das Behältnis automatisch, insbesondere gemäß einer, insbesondere in einem elektrischen Speicher, hinterlegten Steuersequenz, dehnen. Die Steuersequenz kann von den zu kultivierenden Zellen abhängen.
- 10 Die Dehnvorrichtung kann eine Struktur aufweisen, die die Form des ausgedehnten Behälters begrenzt. Die Struktur kann in der Unterkammer angeordnet sein. Durch die Struktur kann die Form des ausgedehnten Behältnisses auf einfache Weise vorgegeben werden. So kann durch die Struktur erreicht werden, dass das ausgedehnte Behältnis eine
- 15 rechteckförmige oder zylinderförmige oder kegelstumpfförmige Ausbildung aufweist. Das Behältnis kann natürlich auch, abhängig von der Struktur, eine andere Ausbildung aufweisen. Die Struktur kann wenigstens eine Wand aufweisen, die in der Unterkammer der Dehnvorrichtung angeordnet ist und die Ausbildung des ausgedehnten Behälters begrenzt.
- 20 Mittels der Dehnvorrichtung kann ein Teil des Behältnisses gedehnt werden. Von Vorteil ist, wenn das Behältnis einen dehnbaren Boden und/oder eine dehnbare Behältniswand aufweist. Der dehnbare Boden und/oder die dehnbare Behältniswand Der Boden und/oder die
- 25 Behältniswand können elastisch sein. Als elastisch wird ein Material bezeichnet, wenn es bei Entlastung in den unverformten Ausgangszustand zurückkehrt, der vor der Belastung vorhanden war.
- 30 Dabei kann ein Elastizitätsmodul des Bodens und/oder Behältniswand, das entsprechend der DIN 53504:2017-03 bestimmt werden kann, in einem Bereich von 0,01 bis 0,5 GPa, insbesondere 0,02 bis 0,1 GPa, besonders bevorzugt in einem Bereich von 0,03 bis 0,07 GPa liegen. Der Boden weist

eine Dehnbarkeit ausgehend von dem Ausgangszustand bis zu dem maximalen ausgedehnten Zustand von wenigstens 300% und höchstens 5.000% auf. Insbesondere liegt die Dehnbarkeit in einem Bereich zwischen 500% und 2.000%. Als Dehnbarkeit wird die Eigenschaft eines dehnbaren Materials verstanden, sich unter Krafteinwirkung zu verformen. Dabei gibt die Dehnbarkeit an wie weit das Material gedehnt werden kann, ohne dass es reißt oder bricht.

Der dehnbare Boden und/oder die dehnbare Behälterwand umfasst bevorzugt mindestens ein Elastomer, insbesondere ein thermoplastisches Elastomer. Dabei enthält der dehnbare Boden bevorzugt ein Polymer ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus synthetischen Kautschuk wie Styrol-Butadien-Kautschuk, Chloropren-Kautschuk, Polybutadien-Kautschuk, Ethylen-Propylen-Dien Kautschuk, Silikonkautschuk, Fluor-Kautschuk, Nitril-Kautschuk, Polyurethan, hydrierter Acrylnitril-Butaiden-Kautschuk, Polypropylen, Polyisobutylen und Polyisopropen, Naturkautschuk wie Latex und Mischungen davon.

Besonders bevorzugt enthält der dehnbare Boden und/oder die dehnbare Behälterwand Polyisopropen, Polybutylen und/oder Silikon. Der dehnbare Boden kann außerdem Zusätze, wie Proteine, insbesondere Casein und/oder Kollagen enthalten. Bevorzugt enthält der dehnbare Boden Weichmacher, wie Carbonsäureester, Fette, Öle und Kampfer.

Der Boden kann mit der Behälterwand drehfest verbunden sein. Insbesondere kann der Boden mit der Behälterwand stoffschlüssig verbunden sein. Besonders bevorzugt ist, wenn ein Teil des Bodens mit der Behälterwand verklebt ist. Die Behälterwand kann einen höheren Elastizitätsmodul aufweisen als der Boden. Insbesondere kann die Behälterwand einen derart hohen Elastizitätsmodul aufweisen, dass bei der zum Dehnen des Bodens auf den Boden wirkenden Kraft die Behälterwand nicht gedehnt wird. Bei einer alternativen Ausführung kann

der Boden ein höheres Elastizitätsmodul aufweisen als die dehnbare Behälterwand.

5 Der ausgedehnte Zustand des Behälters kann durch Dehnen eines Teils des Bodens und/oder eines Teils der Behälterwand realisiert werden. Insbesondere kann der nicht mit der Behälterwand verbundene Teil des Bodens gedehnt werden. Im Ergebnis wird ein einfach aufgebautes Behältnis bereitgestellt, bei dem ein ausgedehnter Zustand des Behältnisses durch Dehnen eines Teils des Behältnisses, insbesondere eines
10 Teils des Bodens und/oder der Behälterwand, erreicht werden kann.

Das Behältnis kann Bestandteil einer Mikrotiterplatte sein. Die Mikrotiterplatte kann eine Vielzahl von Behältnissen, insbesondere genau 96 oder 384 Behältnisse, aufweisen.

15 Dabei kann nach einem, insbesondere unabhängigen, Erfindungsgedanken eine Mikrotiterplatte vorhanden sein, die mehrere Behältnisse aufweist, wobei die Mikrotiterplatte dadurch gekennzeichnet ist, dass wenigstens eines der Behältnisse derart ausgebildet ist, dass das
20 Behältnis von einem Ausgangszustand mit einem Aufnahmeraumvolumen in wenigstens einen ausgedehnten Zustand mit einem anderen Aufnahmeraumvolumen überführbar ist.

Es ist möglich, dass mehrere Behältnisse, insbesondere alle Behältnisse,
25 jeweils von dem Ausgangszustand in den ausgedehnten Zustand überführt werden können. Die einzelnen Behältnisse oder ein Teil der Behältnisse der Mikrotiterplatte können, wie zuvor beschrieben ist, ausgebildet sein. Insbesondere können der Behälterboden und/oder die Behälterwand wenigstens teilweise dehnbar ausgebildet sein. Die Behältnisse der
30 Mikrotiterplatte können außerdem, wie nachfolgend beschrieben ist, ausgebildet sein.

Eine dehnbare Folie kann mit den einzelnen Behälterwänden verbunden, insbesondere verklebt, sein. Dies bietet den Vorteil, dass der Boden einer Vielzahl von Behältern durch eine einzige Folie gebildet werden kann. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass bereits am Markt verfügbare

5 Mikrotiterplatten, die keinen Boden aufweisen, eingesetzt werden können, was aus Kostengesichtspunkten vorteilhaft ist. Die Mikrotiterplatte wird in einem Arbeitsschritt mit der Folie verbunden.

Bei einer Ausführung, bei der die Vorrichtung mehrere Behälter aufweist, wie beispielsweise bei einem Einsatz der Mikrotiterplatte, kann die Dehnvorrichtung mehrere Behälter in den ausgedehnten Zustand überführen. Das Überführen von mehreren Behältern in den ausgedehnten Zustand kann besonders bevorzugt gleichzeitig erfolgen. Insbesondere können mehrere Behälter durch eine einzige

10 Dehnvorrichtung in den ausgedehnten Zustand überführt werden, wodurch die Vorrichtung kompakt ausgebildet ist.

Das Aufnahmeraumvolumen des Behälters, insbesondere der Behälter der Mikrotiterplatte, im Ausgangszustand kann in einem

20 Bereich zwischen 0,1 µl (Mikroliter) bis 50 ml (Milliliter), insbesondere im Bereich zwischen 0,1 µl bis 1 ml, vorzugsweise im Bereich zwischen 10 µl bis 400 µl, liegen. Das andere Aufnahmeraumvolumen des Behälters kann im ausgedehnten Zustand in einem Bereich zwischen 1 µl bis 2,5 l, insbesondere im Bereich zwischen größer 300 µl und 3 ml, liegen. Der

25 große Bereich des anderen Aufnahmeraumvolumens bietet den Vorteil, dass mehrere Überführungsschritte zum Überführen der Zellen in jeweils größere Gefäße entfallen und die Kultivierung der Zellen länger in dem Behälter erfolgen kann. Insbesondere kann die Zellkultur direkt von dem Behälter in einen Schüttelkolben überführt werden.

30 Die Dehnvorrichtung und/oder das Behälter können wenigstens teilweise aus transparentem Material bestehen. Dies bietet den Vorteil, dass die in

dem Behältnis befindlichen Zellen optisch erfasst werden können. Zum optischen Erfassen kann die Vorrichtung eine optische Erfassungseinrichtung, wie beispielsweise eine Kamera, aufweisen.

- 5 Bei einer besonderen Ausführung kann die Vorrichtung einen Deckel zum Abschließen des Behältnisses aufweisen. Sofern eine Mikrotiterplatte eingesetzt wird, kann der Deckel alle Behältnisse der Mikrotiterplatte abschließen. Der Deckel und die Dehnvorrichtung können sich bezüglich des Behältnisses gegenüberliegen. Dadurch wird eine besonders
- 10 kompakte Vorrichtung realisiert.

Der Deckel kann wenigstens eine Fluidleitung aufweisen, die in das Behältnis eindringt. Insbesondere kann die Fluidleitung derart ausgebildet sein, dass sie in die im Behältnis angeordnete flüssige Probe eindringt.

- 15 Sofern die Vorrichtung eine Mikrotiterplatte mit mehreren Behältnissen aufweist, kann der Deckel derart ausgebildet sein, dass in jedes der Behältnisse jeweils eine Fluidleitung eindringt.

Die Fluidleitung kann mit einem Deckeleinlass fluidisch verbunden sein.

- 20 Dies ist von Vorteil, weil dadurch eine Zufuhr von Flüssigkeit aus einem Flüssigkeitsreservoir in das Behältnis sichergestellt werden kann, wenn das Behältnis, insbesondere der Boden des Behältnisses, gedehnt wird. Bei diesem Fall muss dem Behältnis eine andere Flüssigkeit, die der Flüssigkeit der flüssigen Probe entsprechen kann, zugeführt werden, um ein
- 25 optimales Zellwachstum sicherzustellen. Im Ergebnis kann durch die Fluidleitung auf einfache Weise die andere Flüssigkeit in das Behältnis zugeführt werden. Alternativ oder zusätzlich kann über die Fluidleitung dem Behältnis ein Gas zugeführt werden.

- 30 Alternativ oder zusätzlich kann durch die Fluidleitung eine in dem Behältnis befindliche flüssige Probe, insbesondere Flüssigkeit, aus dem Behältnis abgeführt werden. Die abgeführte flüssige Probe kann anschließend

beispielsweise in einem Labor untersucht werden und/oder in ein anderes Behältnis zugeführt werden.

Die Fluidzufuhr und/oder Fluidabfuhr kann bei dem Verfahren zum
5 Kultivieren von Zellen von Vorteil sein. Bei dem Verfahren kann flüssige Probe in das Behältnis, das sich im Ausgangszustand befindet, ausgegeben und nach einer vorgegebenen Zeitdauer die Zellanzahl und/oder Zellkonzentration, insbesondere automatisch, ermittelt werden. Das Aufnahmeraumvolumen des Behältnisses ist von der ermittelten
10 Zellanzahl und/oder von der ermittelten Zellkonzentration abhängig. Dies bedeutet, dass das Behältnis von dem Ausgangszustand in den ausgedehnten Zustand oder von einem ausgedehnten Zustand in einen anderen ausgedehnten Zustand abhängig von der ermittelten Zellanzahl und/oder von der ermittelten Zellkonzentration überführt wird. Im Ergebnis
15 das Aufnahmeraumvolumen von der ermittelten Zellanzahl und/oder von der ermittelten Zellkonzentration abhängen, was für die Kultivierung der Zellen von Vorteil ist.

Durch die Fluidleitung kann bei Bedarf eine andere Flüssigkeit in das
20 Behältnis zugeführt werden. Die andere Flüssigkeit kann der in der flüssigen Proben enthaltenen Flüssigkeit entsprechen. Alternativ kann die andere Flüssigkeit sich von der in den flüssigen Proben enthaltenen Flüssigkeit unterscheiden. Darüber hinaus kann bei der Kultivierung ein Teil der flüssigen Probe, insbesondere die in dem Behältnis befindliche Flüssigkeit,
25 ausgetauscht werden. Darüber hinaus kann in einem ersten Schritt die im Behältnis befindliche Flüssigkeit aus dem Behältnis abgeführt und in einem zweiten, darauf folgenden Schritt die andere Flüssigkeit in das Behältnis eingebracht werden. Dadurch kann auf einfache Weise die im Behältnis befindliche Flüssigkeit ausgetauscht werden.

30 Bei einer besonderen Ausführung kann das Aufnahmeraumvolumen innerhalb eines vorgegebenen Zeitraums in einer vorgegebenen Weise

vergrößert oder verkleinert werden. Insbesondere kann das Aufnahmeraumvolumen kontinuierlich oder schrittweise vergrößert oder verkleinert werden. Die Zeitdauer kann in einem elektrischen Speicher der Vorrichtung hinterlegt sein. Dieses Verfahren kann sich insbesondere dann
5 anbieten, wenn die Zellanzahl und/oder die Zellkonzentration nicht ermittelt wird.

Durch die Fluidleitung kann die andere Flüssigkeit in das Behältnis zugeführt werden. Dies kann mehrmals in regelmäßigen Zeitabständen
10 erfolgen. Im Ergebnis kann die Kultivierung der Zellen auf einfache Weise selbsttätig, also ohne das Einwirken eines Labormitarbeiters und/oder die Überwachung der Zellanzahl und/oder der Zellkonzentration erfolgen. Darüber hinaus kann in einem ersten Schritt die im Behältnis befindliche Flüssigkeit aus dem Behältnis abgeführt und in einem zweiten, darauf
15 folgenden Schritt die andere Flüssigkeit in das Behältnis eingebracht werden. Dadurch kann auf einfache Weise die im Behältnis befindliche Flüssigkeit ausgetauscht werden.

Alternativ oder zusätzlich kann die Fluidzufuhr und/oder Fluidabfuhr bei
20 dem Verfahren zum Untersuchen von Zellen von Vorteil sein. Bei dem Verfahren wird die flüssige Probe in das Behältnis, das sich im Ausgangszustand befindet, ausgegeben und das Aufnahmeraumvolumen des Behältnisses ist abhängig von der durchzuführenden Untersuchung. Bei der Untersuchung kann eine
25 Eigenschaft der flüssigen Probe, insbesondere eine Eigenschaft der Zelle, bestimmt werden.

Dabei kann das Aufnahmeraumvolumen vergrößert werden, wenn die durchzuführende Untersuchung die Zugabe von einer anderen Flüssigkeit
30 erfordert. Die andere Flüssigkeit kann sich von der in der flüssigen Probe enthaltenen Flüssigkeit unterscheiden oder kann der Flüssigkeit der flüssigen Probe entsprechen.

- Als Beispiel können hier genetische Untersuchungen der Flüssigkeit genannt werden. Hierbei wird häufig das Zellmaterial in einem kleinen Flüssigkeitsvolumen, z.B. 3-5 µl zugänglich gemacht (lysiert) und mit Hilfe anderer Flüssigkeiten, z.B. ca. 30-50 µl, und chemischer Reaktion
- 5 amplifiziert und möglicherweise aufgereinigt, um genügt und ausreichend reines genetische Material für die Analyse zur Verfügung zu haben. Daher kann ein Behältnis, das anfangs ein kleines Aufnahmeraumvolumen und später ein größeres Aufnahmeraumvolumen hat, gewünscht sein.
- 10 Bei einer ganz besonderen Ausführung kann die Vorrichtung eine Prozessiereinheit aufweisen. Die Prozessiereinheit kann eine Fluidzufuhr in das Behältnis oder eine Fluidabfuhr aus dem Behältnis steuern oder regeln. Insbesondere kann die Prozessiereinheit einen oder mehrere Prozessierungsschritte durchführen und/oder veranlassen. Dazu kann die
- 15 Prozessiereinheit eine elektrische Steuer- oder Regelvorrichtung aufweisen. Als Prozessierungsschritte kommen beispielsweise das Zuführen oder Entnehmen von Fluid in das Behältnis bzw. aus dem Behältnis und/oder das Durchmischen der in dem Behältnis befindlichen flüssigen Probe in Betracht.
- 20 Die elektrische Steuer- oder Regelvorrichtung kann batteriebetrieben sein. Außerdem kann die Steuer- oder Regelvorrichtung kabellos mit einer elektrischen Sende- und/oder Empfangseinrichtung kommunizieren. Dazu weist die Steuer- oder Regelvorrichtung eine andere elektrische Sende-
- 25 und/oder Empfangseinrichtung auf. Die elektrische Sende- und/oder Empfangseinrichtung kann außerhalb der Vorrichtung angeordnet sein. Dadurch kann die Vorrichtung beispielsweise Informationen zur Prozessierung an einen externen Computer übermitteln. Darüber hinaus kann die Vorrichtung über die andere Sende- und/oder
- 30 Empfangseinrichtung Befehle empfangen, wie die Prozessierung zu erfolgen hat. Alternativ kann in der Prozessiereinheit eine Steuersequenz

hinterlegt sein, mittels der die Prozessierung gesteuert wird. Die Steuersequenz kann von der zu kultivierenden Zelle abhängen.

- 5 Darüber hinaus kann die elektrische Steuer- oder Regelvorrichtung innerhalb eines durch ein Gehäuse der Prozessiereinheit eingeschlossenen Hohlraums angeordnet sein. Somit muss die Vorrichtung nicht an einen Computer oder anderweitig außerhalb der Vorrichtung angeordnete Steuer- oder Regelvorrichtungen angeschlossen sein.
- 10 Die Prozessiereinheit kann man mit dem Deckel fluidisch verbunden sein. Dies ist insbesondere dann vorteilhaft, wenn innerhalb der Prozessiereinheit, insbesondere in dem durch das Gehäuse der Prozessiereinheit eingeschlossenen Hohlraum, ein Reservoirbehälter angeordnet ist. In dem Reservoirbehälter ist eine Flüssigkeit angeordnet,
- 15 die dem Behältnis zugeführt wird, wenn das Behältnis gedehnt wird, um ein optimales Zellwachstum sicherzustellen. Darüber hinaus ist der Reservoirbehälter mit dem Deckel und somit mit dem Behältnis fluidisch verbunden. Das Vorsehen des Reservoirbehälters in dem Hohlraum der Prozessiereinheit bietet den Vorteil, dass das Behältnis mit einem
- 20 außerhalb der Vorrichtung angeordneten Reservoirbehälter nicht fluidisch verbunden werden muss, damit nach einem Vergrößern des Aufnahmeraumvolumens dem Behältnis Flüssigkeit zugeführt werden kann.

- 25 Die Prozessiereinheit kann auf dem Deckel und/oder dem Behältnis und/oder der Dehnvorrichtung angeordnet sein. Dadurch lässt sich ein kompakter Aufbau der Vorrichtung realisieren. Darüber hinaus kann die Vorrichtung besonders kompakt ausgebildet sein, wenn die Prozessiereinheit die Pumpe aufweist, mittels der der Unterdruck in der Dehnvorrichtung erzeugbar ist. Insbesondere kann die Pumpe in dem
- 30 durch das Gehäuse der Prozessiereinheit eingeschlossenen Hohlraum angeordnet sein. Im Ergebnis wird eine vollständig autonom arbeitende

Vorrichtung realisiert. Insbesondere kann das Kultivieren der Zellen durch die Vorrichtung vollständig autonom durchgeführt werden.

- Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist, dass sie modular aufgebaut ist. Insbesondere besteht die Vorrichtung aus vier modularen Bauteilen, nämlich dem Behältnis, insbesondere der Mikrotiterplatte, der Dehnvorrichtung, dem Deckel und der Prozessiereinheit. Dabei können der Deckel und das Behältnis, insbesondere die Mikrotiterplatte, als Einwegartikel ausgeführt sein. Die Prozessiereinheit und die Dehnvorrichtung können als Mehrwegartikel ausgeführt sein. Die Vorrichtung kann in Stapelbauweise ausgeführt sein. Dies bedeutet, dass die zuvor genannten Modulbauteile übereinander angeordnet sind.
- Die erfindungsgemäße Vorrichtung weist außerdem den Vorteil auf, dass ein Zellwachstum beschleunigt werden kann, indem die in dem Behältnis befindliche flüssige Probe durchmischt wird. Dazu kann ein Teil der flüssigen Probe in die Fluidleitung eingesaugt werden. Anschließend kann wenigstens ein Teil der eingesaugten flüssigen Probe aus der Fluidleitung in das Behältnis ausgegeben wird. Das Einsaugen der flüssigen Probe in die Fluidleitung und das anschließende Ausgeben der eingesaugten Probe kann mehrmals hintereinander durchgeführt werden, wodurch eine besonders gute Durchmischung der flüssigen Probe erreicht wird.
- Alternativ oder zusätzlich kann die in dem Behältnis angeordnete flüssige Probe dadurch durchmischt werden, dass das Behältnis mehrmals hintereinander von dem Ausgangszustand in den ausgedehnten Zustand und von dem ausgedehnten Zustand in den Ausgangszustand oder einen anderen ausgedehnten Zustand überführt wird. Dies bedeutet, dass die flüssige Probe durch eine entsprechende Bewegung des Behältnisses, insbesondere des Bodens und/oder der Behältniswand, durchmischt wird.

Von besonderem Vorteil ist ein Computerprogramm, das Befehle umfasst, die bei der Ausführung des Programms durch einen Computer diesen veranlassen, das erfindungsgemäße Verfahren durchzuführen. Außerdem ist ein Datenträger vorteilhaft, auf dem das erfindungsgemäße
5 Computerprogramm gespeichert ist. Darüber hinaus ist ein Datenträgersignal von Vorteil, das ein erfindungsgemäßes Computerprogramm überträgt.

In den Figuren ist der Erfindungsgegenstand schematisch dargestellt,
10 wobei gleiche oder gleichwirkende Elemente zumeist mit denselben Bezugszeichen versehen sind. Dabei zeigt:

Figur 1 zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung gemäß einem ersten Ausführungsbeispiel in einem Betriebszustand, bei dem sich das
15 Behältnis im Ausgangszustand befindet,

Figur 2 zeigt die erfindungsgemäße Vorrichtung gemäß dem ersten Ausführungsbeispiel in einem Betriebszustand, bei dem sich das Behältnis in einem ersten ausgedehnten Zustand befindet,

Figur 3 zeigt die erfindungsgemäße Vorrichtung gemäß dem ersten
20 Ausführungsbeispiel in einem Betriebszustand, bei dem sich das Behältnis in einem zweiten ausgedehnten Zustand befindet,

Figur 4 zeigt die erfindungsgemäße Vorrichtung gemäß dem ersten Ausführungsbeispiel in einem Betriebszustand, bei dem ein Teil der im Behältnis befindlichen flüssigen Probe in eine Fluidleitung
25 eingesaugt ist,

Figur 5 zeigt die erfindungsgemäße Vorrichtung gemäß dem ersten Ausführungsbeispiel in einem Betriebszustand, bei dem der eingesaugte Teil der flüssigen Probe in das Behältnis ausgegeben ist,

30 Figur 6 zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung gemäß einem zweiten Ausführungsbeispiel,

Figur 7 zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung gemäß einem dritten

Ausführungsbeispiel, bei dem sich das Behältnis im Ausgangszustand befindet,

Figur 8 zeigt die erfindungsgemäße Vorrichtung gemäß dem dritten Ausführungsbeispiel, bei dem sich das Behältnis im ausgedehnten Zustand befindet,

Figur 9 zeigt eine Mikrotiterplatte mit einer Vielzahl von Behältnissen in einem Ausgangszustand,

Figur 10 zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung gemäß dem vierten Ausführungsbeispiel in einem Betriebszustand, bei sich die Behältnisse in einem ausgedehnten Zustand befinden,

Figur 11 zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung gemäß einem fünften Ausführungsbeispiel.

Eine in Figur 1 gezeigte Vorrichtung 1 zum Kultivieren von Zellen 19 weist ein Behältnis 2 auf, das einen Aufnahmeraum 3 zum Aufnehmen einer flüssigen Probe 17 besitzt. Die flüssige Probe 17 weist eine Flüssigkeit 18 und in der Flüssigkeit 18 angeordnete Zellen 19 auf. Das Behältnis 2 ist derart ausgebildet, dass es von einem in Figur 1 gezeigten Ausgangszustand in einen in Figur 2 gezeigten ersten ausgedehnten Zustand überführt werden kann. Im Ausgangszustand weist das Behältnis 2 ein Aufnahmeraumvolumen auf, das kleiner ist als ein erstes anderes Aufnahmeraumvolumen des im ersten ausgedehnten Zustand befindlichen Behältnisses 2.

Zum Überführen des Behältnisses 2 von dem in Figur 1 gezeigten Ausgangszustand in den in Figur 2 gezeigten ersten ausgedehnten Zustand weist die Vorrichtung 1 eine Dehnvorrichtung 4 auf, die eine Aufnahme 5 in Form einer Aussparung zum Aufnehmen des Behältnisses 2 besitzt. Das in der Aufnahme 5 angeordnete Behältnis 2 wird mittels der Dehnvorrichtung 4 von dem in Figur 1 gezeigten Ausgangszustand in den in Figur 2 gezeigten ersten ausgedehnten Zustand überführt.

Das Behältnis 2 weist eine Behältniswand 9 und einen dehnbaren Boden 8 auf. Der dehnbare Boden 8 ist mit der Behältniswand 9 stoffschlüssig verbunden. Insbesondere ist ein Teil des dehnbaren Bodens 8 mit der Behältniswand 9 verklebt.

5

Die Vorrichtung 1 weist außerdem einen Deckel 11 auf, der das Behältnis 2 verschließt. Der Deckel 11 und die Dehnvorrichtung 4 liegen sich bezüglich des Behältnisses 2 gegenüber. Dabei liegt der Deckel 11 auf einer Seite des Behältnisses 2 auf. Das Behältnis 2 liegt an einer anderen Seite des Behältnisses 2 auf der Dehnvorrichtung 4 auf.

10

Der Deckel 11 weist eine Fluidleitung 12 auf, die sich derart in das Behältnis 2 erstreckt, dass sie in die flüssige Probe 17 teilweise hineinragt. Darüber hinaus weist der Deckel 11 einen Deckelanschluss 13 auf. Dabei ist der Deckelanschluss 13 mit dem Aufnahmeraum 3, insbesondere der flüssigen Probe 17, fluidisch verbunden. Dazu weist der Deckel 11 einen Fluidkanal 20 auf, der sich durch die Fluidleitung 12 erstreckt und der mit dem Deckelanschluss 13 fluidisch verbunden ist.

15

Das Behältnis 2 ist teilweise in der Aufnahme 5 der Dehnvorrichtung 4 angeordnet. Insbesondere liegt der dehnbare Boden 8 auf einem Wandabschnitt der Aufnahme 5. Die Dehnvorrichtung 4 weist eine Unterdruckkammer 6 auf, die in Wirkverbindung mit einem Teil des dehnbaren Bodens 8 steht. Darüber hinaus weist die Dehnvorrichtung 4 einen Anschluss 21 auf, durch den Luft aus der Unterdruckkammer 6 abgeführt werden kann.

20

Figur 2 zeigt die Vorrichtung 1 gemäß dem ersten Ausführungsbeispiel in einem Betriebszustand, bei dem sich das Behältnis 2 in dem ersten ausgedehnten Zustand befindet. Zum Überführen des Behältnisses 2 aus dem in Figur 1 gezeigten Ausgangszustand in den in Figur 2 gezeigten ersten ausgedehnten Zustand wird Luft aus der Unterdruckkammer 6 über

30

den Anschluss 21 abgesaugt. Dies erfolgt vorzugsweise dadurch, dass der Anschluss 21 mit einer in der Figur 2 nicht dargestellten Pumpe fluidisch verbunden ist.

5 Infolge des Unterdrucks wird auf den dehnbaren Boden 8 eine Kraft ausgeübt, die ein Verformen des dehnbaren Bodens 8 in eine von dem Deckel 11 abgewandte Richtung bewirkt. Dabei wird nur ein Teil des Bodens 8, nämlich der nicht mit der Behälterwand 9 verbundene Teil des Bodens 8, gedehnt. Durch Verformen des dehnbaren Bodens 8 wird
10 erreicht, dass der Aufnahmeraum 3 ein erstes, anderes Aufnahmeraumvolumen aufweist. Das erste andere Aufnahmeraumvolumen ist größer als das Aufnahmeraumvolumen des Behältnisses 2 im Ausgangszustand.

15 Darüber hinaus ist aus Figur 2 ersichtlich, dass das Flüssigkeitsvolumen größer ist als das in Figur 1 dargestellte Flüssigkeitsvolumen. Dies wird dadurch erreicht, dass Flüssigkeit 18 aus einem in Figur 2 nicht dargestellten Reservoirbehälter über den Deckelanschluss 13, und die Fluidleitung 12 in das Behältnis 2 zugeführt wird.

20

Figur 3 zeigt die Vorrichtung 1 gemäß dem ersten Ausführungsbeispiel in einem Betriebszustand, bei dem sich das Behältnis 2 in einem zweiten ausgedehnten Zustand befindet. Zum Überführen des Behältnisses 2 in den zweiten ausgedehnten Zustand wird der Druck in der Unterdruckkammer 6
25 weiter abgesenkt, sodass der Druck in der Unterdruckkammer 6 niedriger ist als bei dem in Figur 2 gezeigten Betriebszustand der Vorrichtung 1.

Bei dem in Figur 3 dargestellten Betriebszustand der Vorrichtung 1 wirkt auf den dehnbaren Boden 8 eine größere Kraft als bei dem in Figur 2
30 dargestellten Betriebszustand, was dazu führt, dass sich der dehnbare Boden 8 weiter dehnt als bei dem in Figur 2 dargestellten Betriebszustand. Dies bedeutet, dass in dem zweiten ausgedehnten Zustand das Behältnis 2

der Aufnahmeraum 3 ein zweites anderes Aufnahmeraumvolumen aufweist, das größer ist als das Aufnahmeraumvolumen und das erste andere Aufnahmeraumvolumen.

- 5 Zudem wird Flüssigkeit in das Behältnis 2 zugeführt, sodass das Flüssigkeitsvolumen größer ist als das Flüssigkeitsvolumen bei dem in Figur 2 dargestellten Betriebszustand. Außerdem befinden sich in der Flüssigkeit 18 mehr Zellen 19 als bei den in den Figuren 1 und 2 dargestellten Zuständen der Vorrichtung 1.

10

Die Figuren 4 und 5 zeigen die erfindungsgemäße Vorrichtung 1 gemäß dem ersten Ausführungsbeispiel bei einer Betriebsweise, die sich von der in den Figuren 2 und 3 gezeigten Betriebsweise unterscheidet.

- 15 Die Vorrichtung 1 wird derart betrieben, dass die in dem Behältnis 2 befindliche flüssige Probe 17 durchmischt wird. Dazu wird in einem ersten Verfahrensschritt, der in Figur 4 dargestellt ist, ein Teil der im Aufnahmeraum 3 befindlichen flüssigen Probe 17 in die Fluidleitung 12 eingesaugt. Dazu wird im Fluidkanal 20 ein Unterdruck angelegt, sodass
- 20 ein Teil der flüssigen Probe 17 in die Fluidleitung 12 eingesaugt wird. Dies kann dadurch erfolgen, dass der Fluidkanal 20 mittels des Deckelanschlusses 13 mit einer nicht dargestellten Pumpe fluidisch verbunden wird, die einen Unterdruck im Fluidkanal 20 erzeugt.

- 25 Dabei kann zum Erzeugen des Unterdrucks in dem Fluidkanal 20 dieselbe Pumpe eingesetzt werden wie zum Erzeugen des Unterdrucks in der Unterdruckkammer 6. Alternativ kann eine andere Pumpe zum Erzeugen des Unterdrucks in der Fluidleitung 20 eingesetzt werden.

- 30 Im Anschluss an das Einsaugen des Teils der flüssigen Probe 17 in die Fluidleitung 12 wird, wie in Figur 5 gezeigt ist, wenigstens ein Teil der in die Fluidleitung 12 eingesaugten flüssigen Probe 17 in das Behältnis 2

ausgegeben. Dazu wird in dem Fluidkanal 20 ein Überdruck angelegt. Das
Einsaugen der flüssigen Probe 17 in die Fluidleitung 12 und das Ausgeben
wenigstens eines Teils der flüssigen Probe 17 aus der Fluidleitung 12 in das
Behältnis 2, insbesondere den Aufnahmeraum 3, kann mehrmals
5 hintereinander ausgeführt werden. Dadurch lässt sich die im
Aufnahmeraum 3 befindliche flüssige Probe 17 gut durchmischen.

Bei der in den Figuren 4 und 5 dargestellten Betriebsweise weist der
Aufnahmeraum 3 das gleiche Aufnahmeraumvolumen auf. Dies
10 bedeutet, dass der Boden 8 nicht gedehnt wird.

Figur 6 zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung 1 gemäß einem zweiten
Ausführungsbeispiel. Die in Figur 6 dargestellte Vorrichtung 1 unterscheidet
sich von der in Figur 1 dargestellten Vorrichtung 1 dadurch, dass eine
15 Struktur 7 in der Unterdruckkammer 6 der Dehnvorrichtung 4 angeordnet
ist.

Die Struktur 7 bewirkt, dass bei Anlegen eines Unterdrucks in der
Unterdruckkammer 6 der dehnbare Boden 8 so gedehnt wird, dass er eine
20 kegelstumpffartige Form aufweist. Dabei weist die Struktur 7 in der Figur 6
nicht dargestellte Öffnungen auf, mittels denen sichergestellt ist, dass
auch innerhalb des durch die Struktur 7 umschlossenen Raumes der
Unterdruckkammer 6 ein Unterdruck herrscht.

25 Figur 7 zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung 1 gemäß einem dritten
Ausführungsbeispiel, bei dem sich das Behältnis 2 im Ausgangszustand
befindet. Die Vorrichtung 1 unterscheidet sich von der in Figur 1
dargestellten Vorrichtung 1 in der Ausbildung der Dehnvorrichtung 4.

30 So weist die in Figur 7 dargestellte Dehnvorrichtung 4 keine
Unterdruckkammer 6 auf. Die Dehnung des Behältnisses 2 erfolgt bei der in
Figur 7 dargestellten Dehnvorrichtung 4 durch eine mechanische oder

hydraulische Dehneinrichtung 25. Die mechanische oder hydraulische Dehneinrichtung 25 ist mit dem Boden 8 des Behältnisses 2 und mit einem Gehäuse 22 der Dehnvorrichtung 4 wirkverbunden.

- 5 Bei dem in Figur 7 dargestellten Zustand übt die mechanische oder hydraulische Dehneinrichtung 25 keine Kraft auf den Boden 8 des Behältnisses aus, sodass sich dieses im Ausgangszustand befindet.

- Figur 8 zeigt die erfindungsgemäße Vorrichtung 1 gemäß dem dritten Ausführungsbeispiel, bei dem sich das Behältnis 2 in einem ausgedehnten Zustand befindet. Zum Überführen in den in Figur 8 dargestellten Zustand übt die mechanische oder hydraulische Dehneinrichtung 25 eine Kraft auf den Boden 8 des Behältnisses 2 aus, die ein Dehnen des Bodens 8 ausgehend von dem in Figur 7 dargestellten Zustand in den in Figur 8
10 gezeigten ausgedehnten Zustand bewirkt.

- Figur 9 zeigt eine Mikrotiterplatte 10 mit einer Vielzahl von Behältnissen 2. Dabei bildet eine dehnbare Folie den Boden 8 der einzelnen Behältnisse 2. Die Folie ist derart ausgebildet, dass sie alle Behältnisse 2 der
20 Mikrotiterplatte 10 abschließt. Dabei ist die Folie mit der Behältniswand 9 des jeweiligen Behältnisses 2 verbunden, insbesondere verklebt.

- Figur 10 zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung 1 gemäß einem vierten Ausführungsbeispiel in einem Betriebszustand, bei dem sich die Behältnisse
25 2 in einem ausgedehnten Zustand befinden. Die Mikrotiterplatte 10 ist auf der Dehnvorrichtung 4 angeordnet. Mittels des Anschlusses 21 wird Luft aus der Unterdruckkammer 6 abgeführt und somit in der Unterdruckkammer 6 ein Unterdruck erzeugt.

- 30 Aufgrund des Unterdrucks in der Unterdruckkammer 6 wirkt eine Kraft auf den dehnbaren Boden 8, der bewirkt, dass sich der Boden 8 jedes Behältnisses 2, insbesondere gleichzeitig, dehnt und somit im Vergleich zu

dem in Figur 7 dargestellten Zustand das Aufnahmeraumvolumen in jedem Behälter 2 vergrößert ist.

Figur 11 zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung 1 gemäß einem fünften Ausführungsbeispiel. Die in Figur 11 dargestellte Vorrichtung 1 unterscheidet sich von der in Figur 1 dargestellten Vorrichtung 1 in der Ausbildung der Dehnvorrichtung 4. So ist bei der in Figur 1 gezeigten Ausführung die Aufnahme 5 eine Aussparung in einem Gehäuse 22 der Dehnvorrichtung 4. Bei der in Figur 9 dargestellten Ausführung weist das Gehäuse 22 der Dehnvorrichtung 4 keine Aussparung zum Aufnehmen der Mikrotiterplatte 10 auf. Die Aufnahme 5 weist eine Vielzahl von Löchern auf, die in fluidischer Verbindung mit der Unterdruckkammer 6 stehen. Der Boden 8 des jeweiligen Behälters 2 kann bei einem Unterdruck in der Unterdruckkammer 6 durch die Löcher hindurch in die Unterdruckkammer 6 ragen.

Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass bei der in Figur 11 dargestellten Ausführung eine Mikrotiterplatte 10 mit mehreren Behältern 2 vorhanden ist, die auf die Aufnahme 5 gesetzt wird.

Darüber hinaus besteht ein Unterschied darin, dass die Vorrichtung 1 eine Prozessiereinheit 14 aufweist. Die Prozessiereinheit 14 dient zum Steuern oder Regeln einer Fluidzufuhr in das Behälter 2 oder die Behälter 2 oder zur Fluidabfuhr aus dem Behälter 2 oder aus den Behältern 2. Dazu weist die Prozessiereinheit 14 eine Steuer- oder die Regelvorrichtung 23 auf, mittels der die Fluidzufuhr oder Fluidabfuhr gesteuert oder geregelt wird. Darüber hinaus kann die Prozessiereinheit 14 ein oben beschriebenes Durchmischen der flüssigen Probe 17 in dem jeweiligen Behälter 2 steuern oder regeln.

Die Prozessiereinheit 14 kann ein Reservoirbehälter 15 und die Pumpe 16 aufweisen. Sowohl die Pumpe 16 als auch der Reservoirbehälter 15 sind in

einem durch ein Gehäuse 24 der Prozessiereinheit 14 umschlossenen Hohlraum angeordnet. Die Prozessiereinheit 14 wird auf den Deckel 11 gesetzt, wobei die Fluidleitungen 12 des Deckels 11 nicht dargestellt sind. Wie aus Figur 11 ersichtlich ist, sind die einzelnen Bauteile der Vorrichtung 1

5 Übereinander angeordnet.

Bezugszeichenliste:

	1	Vorrichtung
	2	Behältnis
5	3	Aufnahmeraum
	4	Dehnvorrichtung
	5	Aufnahme
	6	Unterdruckkammer
	7	Struktur
10	8	Boden
	9	Behältniswand
	10	Mikrotiterplatte
	11	Deckel
	12	Fluidleitung
15	13	Deckelanschluss
	14	Prozessiereinheit
	15	Reservoirbehälter
	16	Pumpe
	17	flüssige Probe
20	18	Flüssigkeit
	19	Zelle
	20	Fluidkanal
	21	Anschluss
	22	Gehäuse der Dehnvorrichtung
25	23	elektrische Steuer- oder Regelvorrichtung
	24	Gehäuse der Prozessiereinheit
	25	mechanische oder hydraulische Dehneinrichtung

D. Z. J.

Patentansprüche

1. Vorrichtung (1) mit wenigstens einem Behältnis (2) aufweisend einen Aufnahmeraum (3) zum Aufnehmen einer flüssigen Probe (17), die
5 eine Flüssigkeit (18) und wenigstens eine Zelle (19) und/oder wenigstens ein Partikel aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass das Behältnis (2) von einem Ausgangszustand mit einem Aufnahmeraumvolumen in wenigstens einen ausgedehnten Zustand mit einem anderen Aufnahmeraumvolumen überführbar ist und dass die Vorrichtung (1) eine Dehnvorrichtung (4) mit
10 einer Aufnahme (5) zum Aufnehmen des Behältnisses (2) aufweist, wobei das Behältnis (2) mittels der Dehnvorrichtung (4) von dem Ausgangszustand in den ausgedehnten Zustand überführbar ist.
2. Vorrichtung (1) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
15 a. die Dehnvorrichtung (4) eine Unterkammer aufweist oder dass
b. die Dehnvorrichtung (4) eine Unterkammer (6) aufweist, wobei das Behältnis (2) bei einem Unterdruck in der Unterdruckkammer in den ausgedehnten Zustand überführt
20 ist.
3. Vorrichtung (1) nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass
a. die Dehnvorrichtung (4) das Behältnis (2) mechanisch dehnt
25 oder dass
b. die Dehnvorrichtung (4) eine Mechanik aufweist, mittels der das Behältnis (2) in den ausgedehnten Zustand überführbar ist.
- 30 4. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Überführen des Behältnisses (2) von dem

Ausgangszustand in den ausgedehnten Zustand von einem elektrischen Steuersignal abhängt.

5. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Dehnvorrichtung (4) eine Struktur (7) aufweist, die die Form des ausgedehnten Behälters (2) begrenzt.

6. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Behältnis (2) einen dehnbaren Boden (8) und/oder eine dehnbare Behältniswand (9) aufweist.

7. Vorrichtung (1) nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Boden (8) mit der Behältniswand (9) verbunden, insbesondere stoffschlüssig verbunden, ist.

8. Vorrichtung (1) nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass im ausgedehnten Zustand ein Teil des Bodens (8) und/oder ein Teil der Behältniswand (9) gedehnt ist.

9. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass

- a. das Behältnis (2) Bestandteil einer Mikrotiterplatte (10) ist und/oder dass
- b. eine Mikrotiterplatte (10) eine Vielzahl von Behältnissen (2) aufweist.

10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass mehrere Behältnisse (2) vorhanden sind und dass

- a. die Dehnvorrichtung mehrere Behältnisse (2) in den ausgedehnten Zustand überführt oder dass
- b. die Dehnvorrichtung gleichzeitig mehrere Behältnisse (2) in den ausgedehnten Zustand überführt.

11. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass

- 5 a. das Aufnahmeraumvolumen des Behältnisses (2) im Ausgangszustand in einem Bereich zwischen 0,1 µl bis 50 ml liegt und/oder dass
- b. das andere Aufnahmeraumvolumen des Behältnisses (2) im ausgedehnten Zustand in einem Bereich zwischen 1 µl bis 2,5 l liegt.

10

12. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Dehnvorrichtung (4) und/oder das Behältnis (2) wenigstens teilweise aus transparentem Material besteht.

- 15 13. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 12, gekennzeichnet durch einen Deckel (11) zum Abschließen des Behältnisses (2).

- 20 14. Vorrichtung (1) nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Deckel (11) wenigstens eine Fluidleitung (12) aufweist, die in das Behältnis (2) eindringt.

- 25 15. Vorrichtung (1) nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Fluidleitung (12) mit einem Deckelanschluss (13) fluidisch verbunden ist.

25

16. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 11 bis 15, gekennzeichnet durch eine Prozessiereinheit (14), die eine Fluidzufuhr in das Behältnis (2) oder eine Fluidabfuhr aus dem Behältnis (2) steuert oder regelt.

30

17. Vorrichtung (1) nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Prozessiereinheit (14) zum Steuern der Fluidzufuhr oder Fluidabfuhr eine elektrische Steuer- oder Regelvorrichtung (23) aufweist, die
- a. batteriebetrieben ist und/oder die
 - 5 b. innerhalb eines durch ein Gehäuse (24) der Prozessiereinheit (14) eingeschlossenen Hohlraums angeordnet ist und/oder die
 - c. kabellos mit einer elektrischen Sende- und/oder Empfangseinrichtung kommuniziert.
- 10
18. Vorrichtung (1) nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Prozessiereinheit (14) einen Reservoirbehälter (15) aufweist, der mit dem Deckel (11) fluidisch verbunden ist.
- 15
19. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Prozessiereinheit (14) eine Pumpe (16) aufweist, mittels der ein Unterdruck in der Dehnvorrichtung (4) erzeugbar ist.
- 20
20. Verfahren zum Kultivieren von Zellen (19) unter Verwendung der Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 19.
21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass die flüssige Probe (17) in das Behältnis (2), das sich im Ausgangszustand befindet, ausgegeben und nach einer vorgegebenen Zeitdauer die
- 25 Zellanzahl und/oder Zellkonzentration ermittelt wird, wobei das Aufnahmeraumvolumen des Behältnisses (2) abhängig von der ermittelten Zellanzahl und/oder von der ermittelten Zellkonzentration ist.
22. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass die
- 30 flüssige Probe (17) in das Behältnis (2), das sich im Ausgangszustand befindet, ausgegeben wird, wobei das Aufnahmeraumvolumen des

Behältnisses (2) innerhalb eines vorgegebenen Zeitraums in vorgegebener Weise vergrößert oder verkleinert wird.

23. Verfahren zum Untersuchen von Zellen (19) unter Verwendung der
5 Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 19.

24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass die
flüssige Probe (17) in das Behältnis (2), das sich im Ausgangszustand
befindet, ausgegeben und das Aufnahmeraumvolumen des Behältnisses
10 (2) abhängig von der durchzuführenden Untersuchung ist.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 24, dadurch
gekennzeichnet, dass durch die Fluidleitung (12), insbesondere mehrmals
in regelmäßigen Zeitabständen, eine andere Flüssigkeit in das Behältnis (2)
15 zugeführt oder durch die Fluidleitung (12) eine in dem Behältnis (2)
befindliche flüssige Probe (17), insbesondere Flüssigkeit, aus dem Behältnis
(2) abgeführt wird.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 25, dadurch
20 gekennzeichnet, dass zum Durchmischen der in dem Behältnis (2)
angeordneten flüssigen Probe (17), ein Teil der flüssigen Probe (17) in die
Fluidleitung (12) eingesaugt und anschließend wenigstens ein Teil der
eingesaugten flüssigen Probe (17) aus der Fluidleitung (12) in das Behältnis
(2) ausgegeben wird.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 26, dadurch
gekennzeichnet, dass zum Durchmischen der in dem Behältnis (2)
angeordneten flüssigen Probe (17) das Behältnis (2) mehrmals
hintereinander von dem Ausgangszustand in den ausgedehnten Zustand
25 und von dem ausgedehnten Zustand in den Ausgangszustand oder einen
anderen ausgedehnten Zustand überführt wird.
30

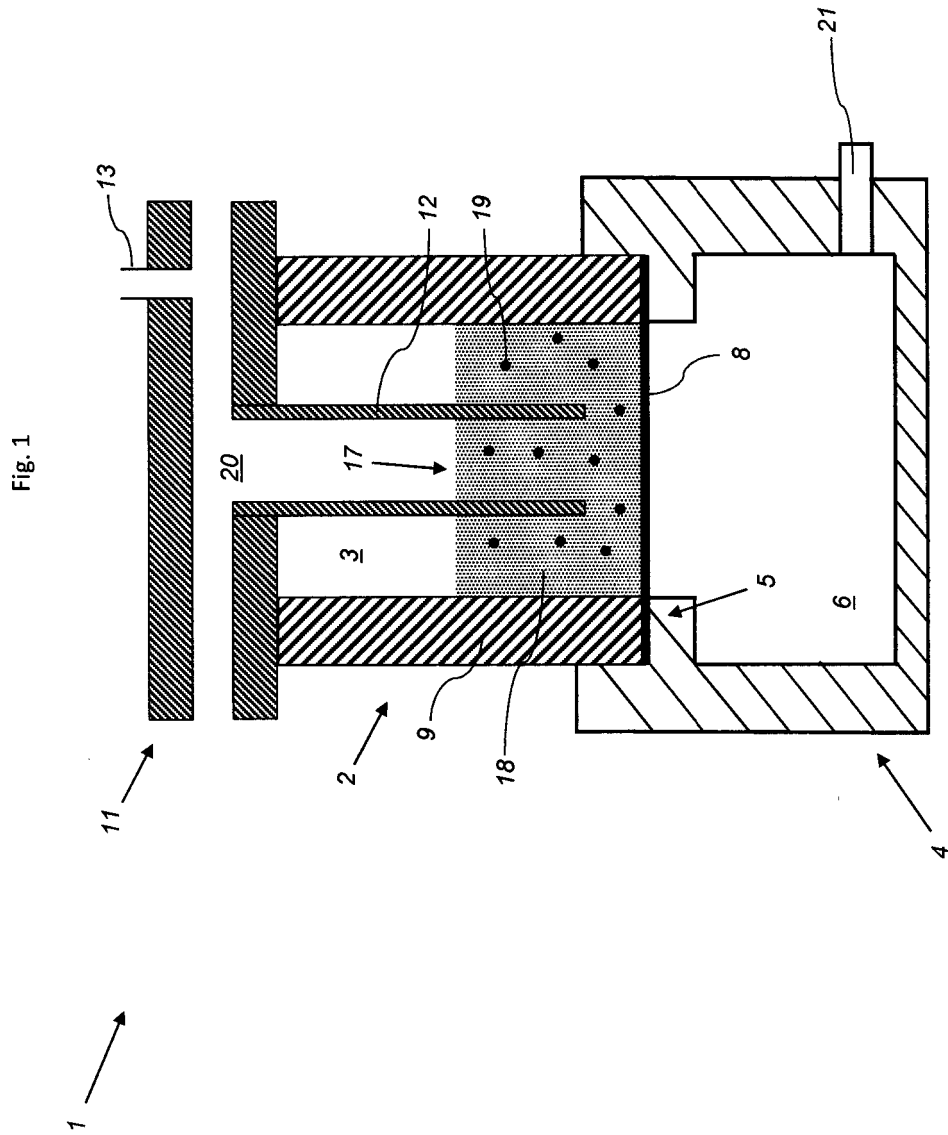
28. Mikrotiterplatte (10), insbesondere zum Verwenden in einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 19 oder einem Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 27, mit mehreren Behältnissen (2), dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens eines der Behältnisse (2) derart ausgebildet ist, dass das Behältnis (2) von einem Ausgangszustand mit einem Aufnahme-raumvolumen in wenigstens einen ausgedehnten Zustand mit einem anderen Aufnahme-raumvolumen überführbar ist.

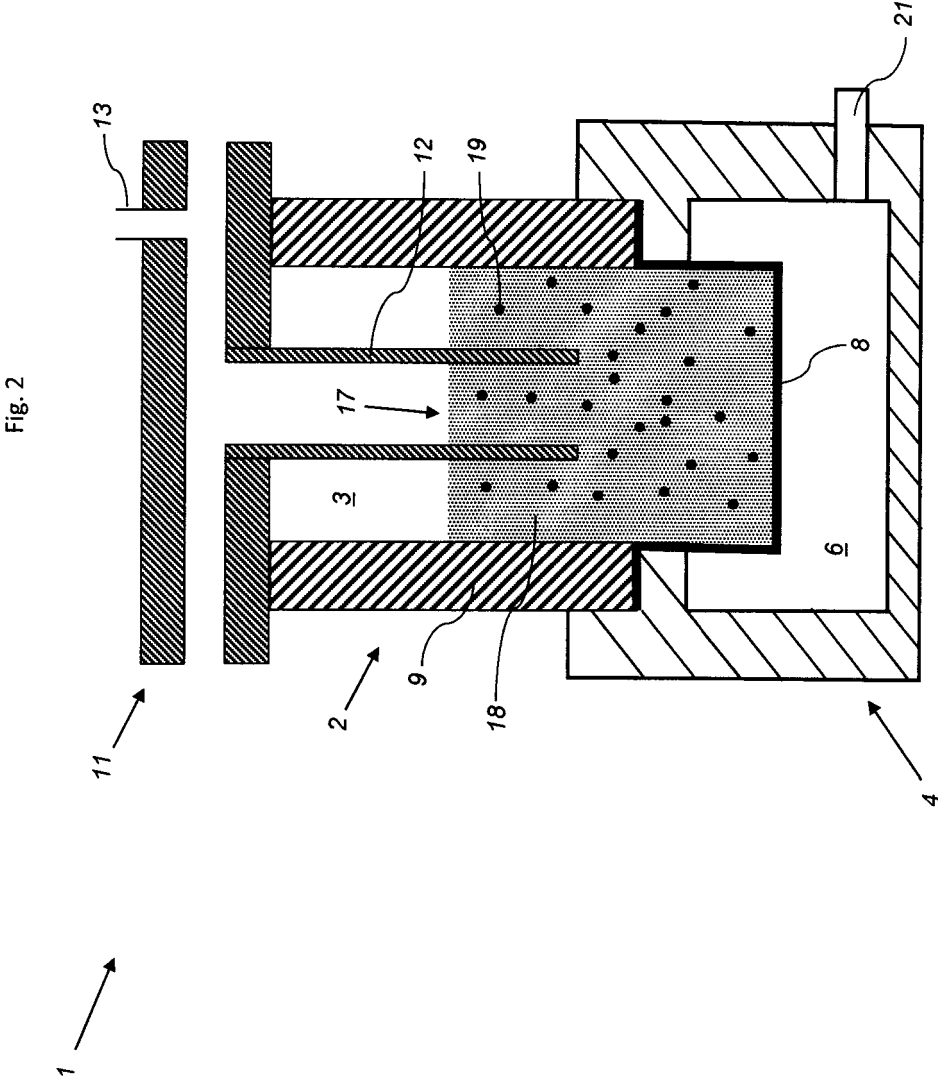
29. Dehnvorrichtung (4), insbesondere zum Verwenden in einer Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 19 oder einem Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 27, zum Dehnen eines Behältnisses (2) aufweisend einen Aufnahme-raum (3) zum Aufnehmen einer flüssigen Probe (17), die eine Flüssigkeit (18) und wenigstens eine Zelle (19) und/oder wenigstens ein Partikel aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass die Dehnvorrichtung (4) eine Aufnahme (5) zum Aufnehmen des Behältnisses (2) aufweist und derart ausgebildet ist, dass mittels der Dehnvorrichtung (4) ein Überführen des Behältnisses (2) von einem Ausgangszustand mit einem Aufnahme-raumvolumen in wenigstens einen ausgedehnten Zustand mit einem anderen Aufnahme-raumvolumen bewirkbar ist.

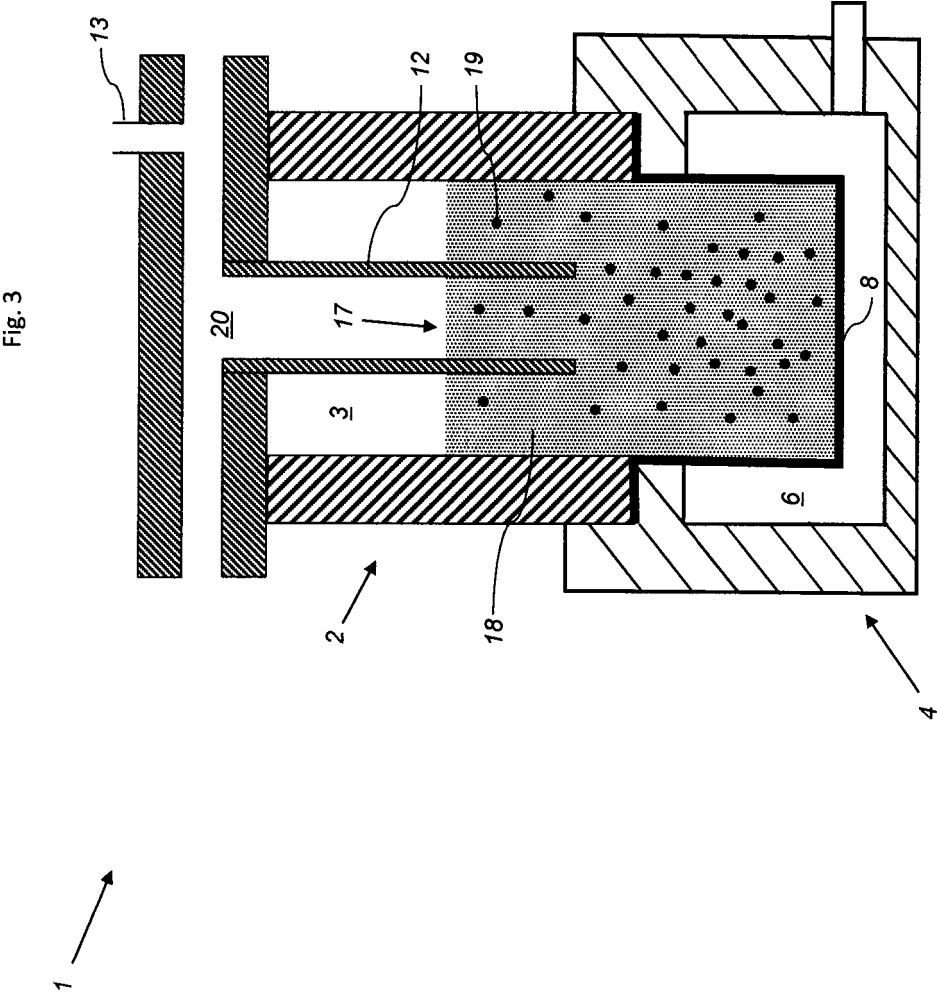
30. Computerprogramm, umfassend Befehle, die bei der Ausführung des Programms durch einen Computer (12) diesen veranlassen, die Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 27 durchzuführen.

31. Datenträger, auf dem das Computerprogramm nach Anspruch 30 gespeichert ist.

32. Datenträgersignal, das das Computerprogramm nach Anspruch 30 überträgt.







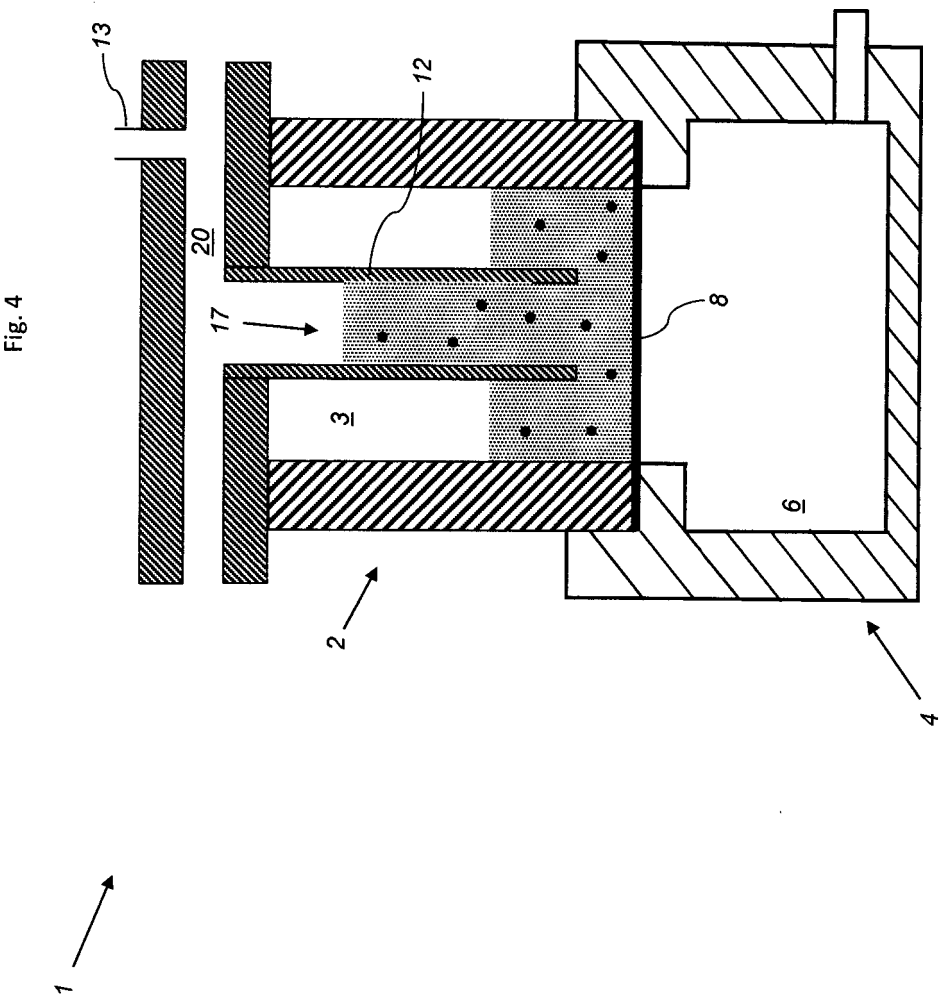


Fig. 5

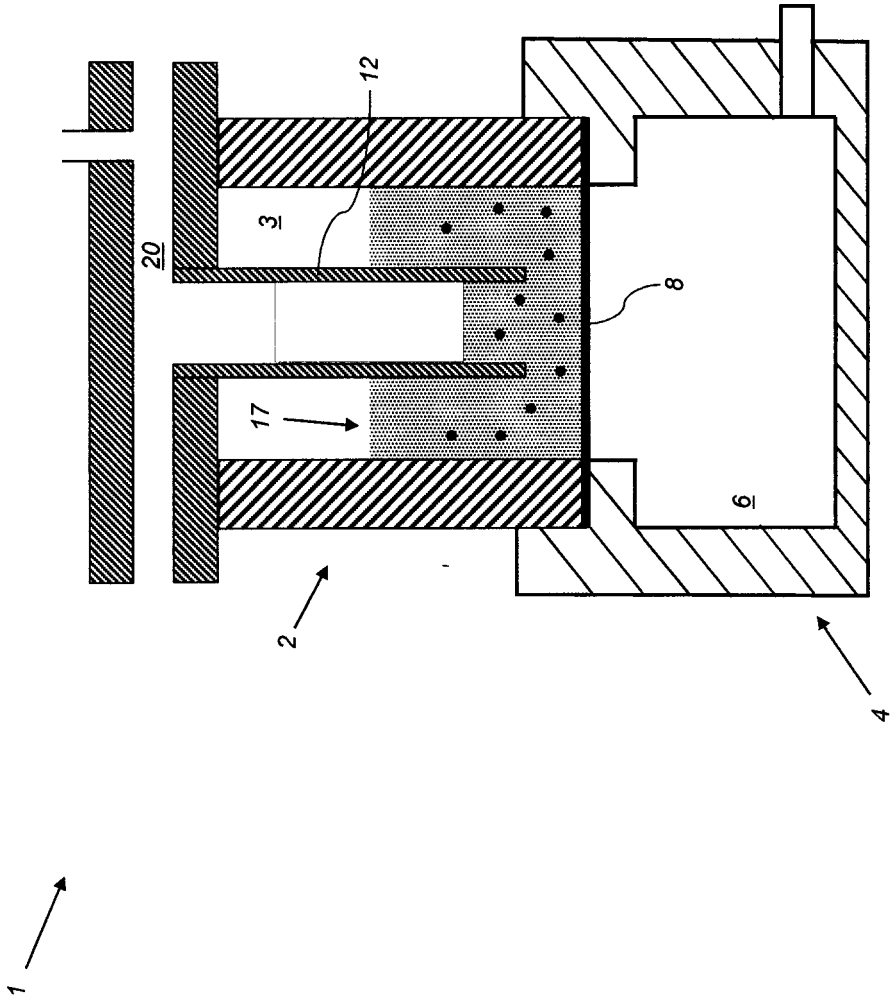
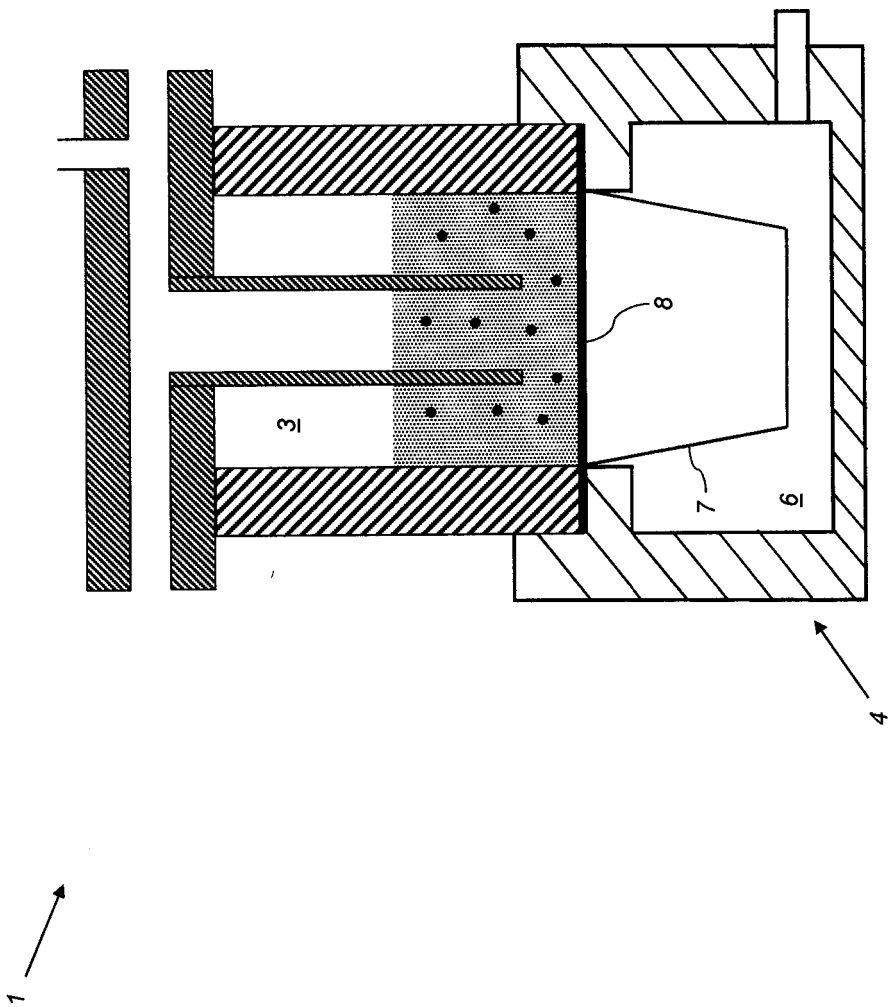
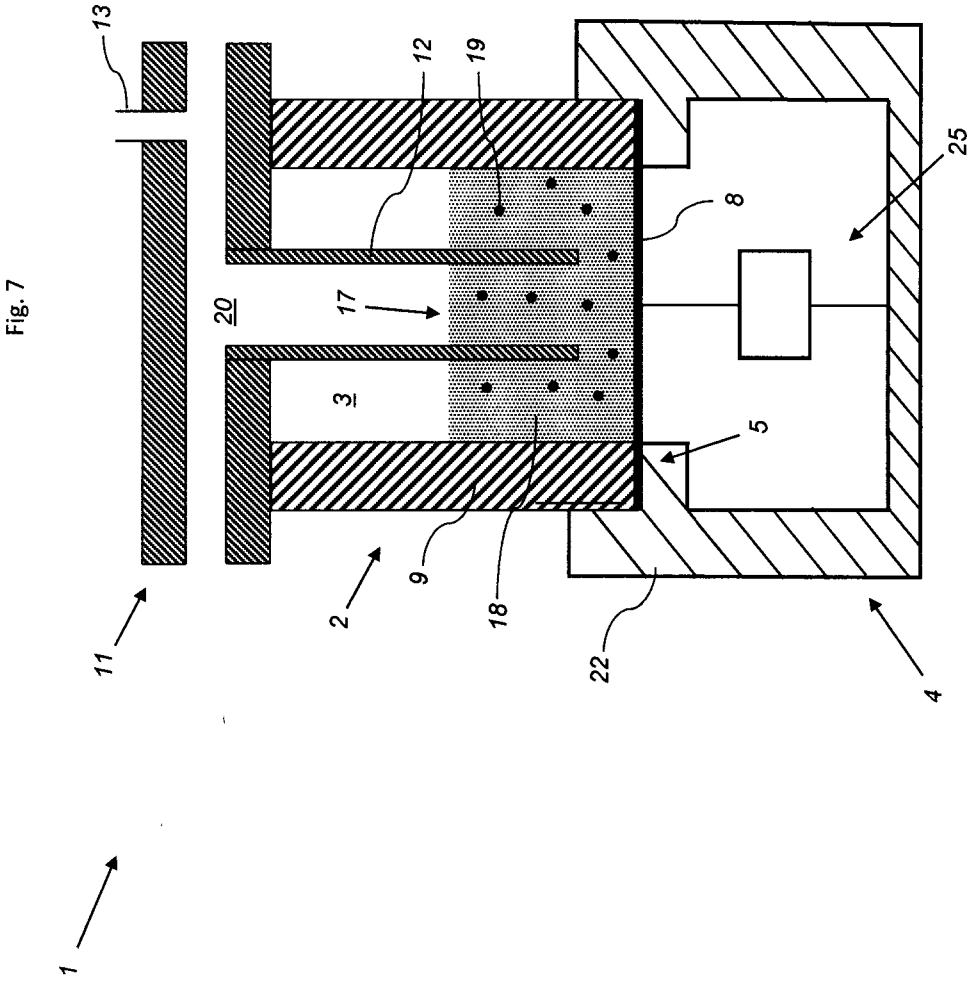


Fig. 6





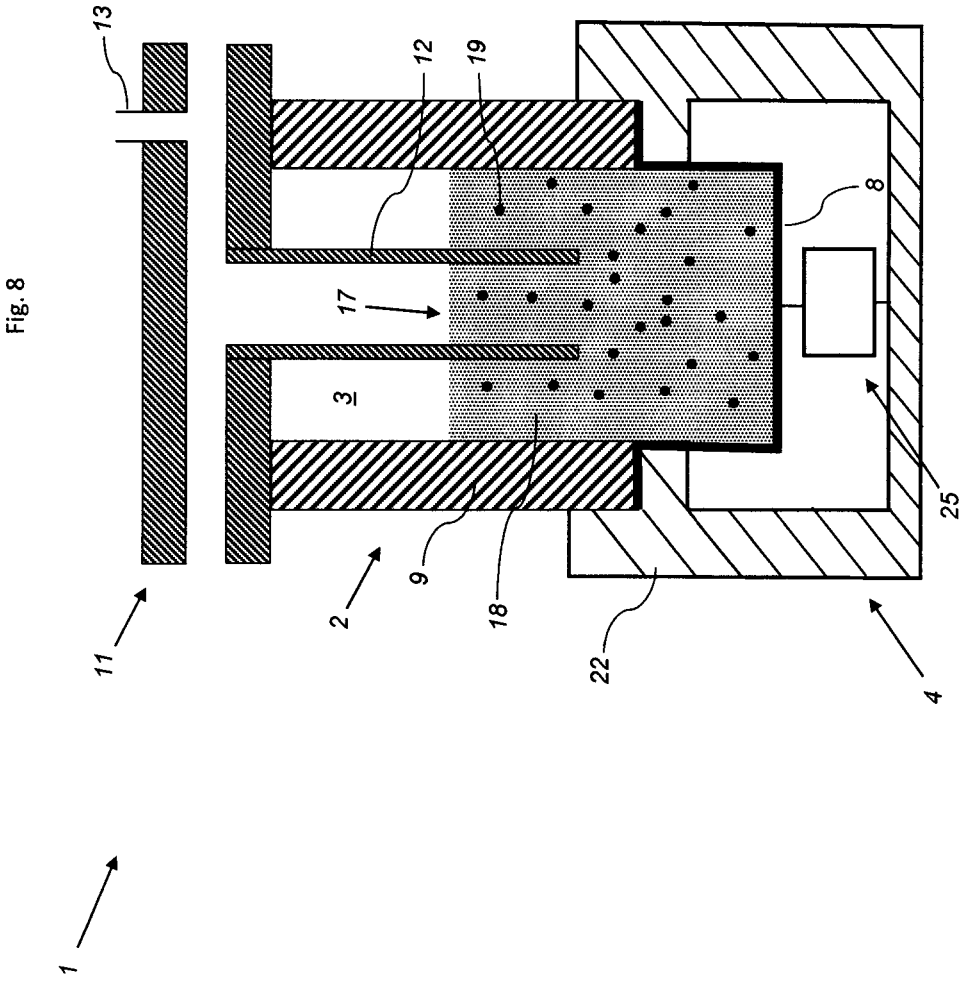
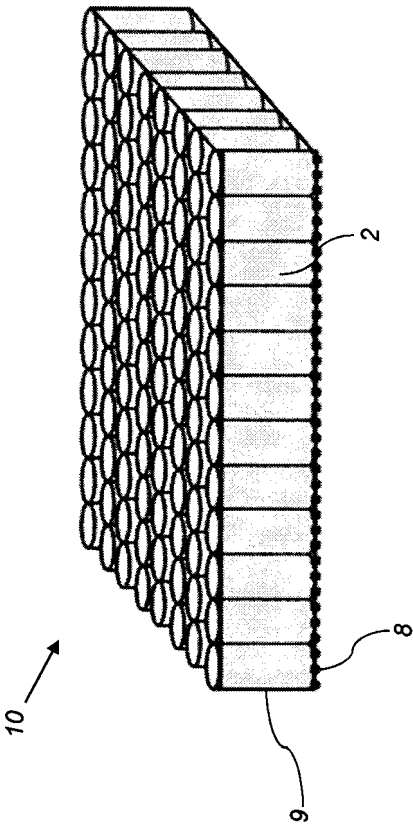


Fig. 9



1 →

Fig. 10

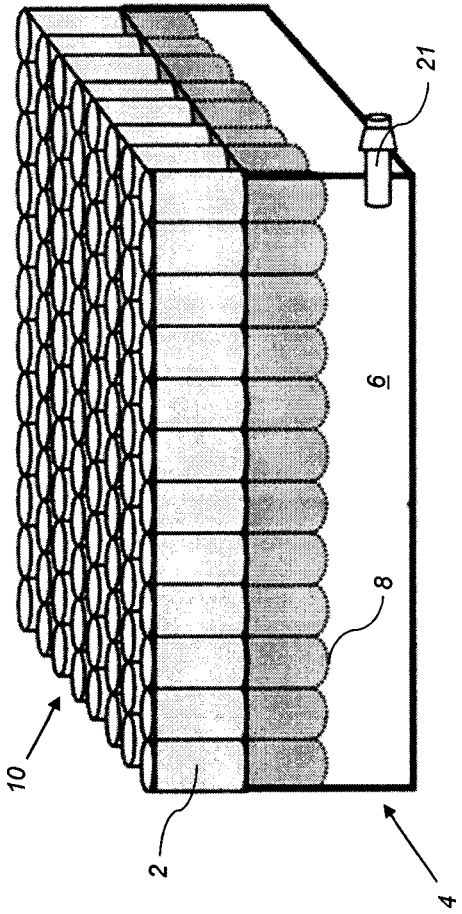


Fig. 11

