

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH

711 376 A2

Patentanmeldung für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(51) Int. Cl.: **G01N 1/44** (2006.01)
C12M 1/42 (2006.01)
B01D 3/00 (2006.01)
G01N 35/10 (2006.01)
G01N 22/00 (2006.01)
C12N 13/00 (2006.01)
G01N 21/62 (2006.01)

(12) **PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 00962/16

(22) Anmeldedatum: 26.07.2016

(43) Anmeldung veröffentlicht: 31.01.2017

(30) Priorität: 29.07.2015
DE DE102015214414.3

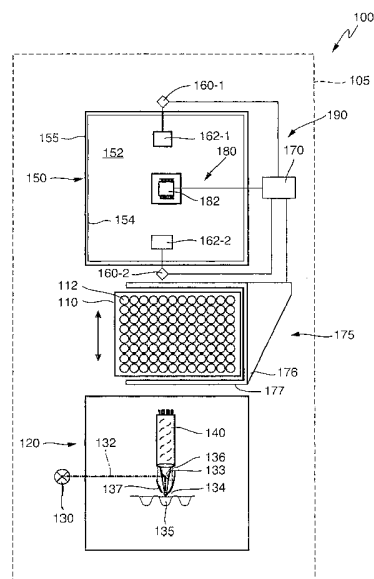
(71) Anmelder:
BERTHOLD TECHNOLOGIES GmbH & Co. KG,
Calmbacher Strasse 22
75323 Bad Wildbad (DE)

(72) Erfinder:
Dr. Frank Schleifenbaum, 75217 Birkenfeld (DE)

(74) Vertreter:
WEINMANN ZIMMERLI AG, Apollostrasse 2
8032 Zürich (CH)

(54) **Verfahren und System zur Ermittlung biologischer Eigenschaften von Proben.**

(57) Bei einem Verfahren zur Ermittlung biologischer oder anderer Eigenschaften von Proben mittels eines Mikroplatten-Lesegeräts sind die Proben in Näpfchen (112) einer Mikrotitrierplatte (110) angeordnet. Das Verfahren umfasst ein Füllen von Näpfchen einer Mikrotitrierplatte mit Proben, die mindestens eine Proben substanz in einem flüssigen Medium enthalten, ein Aufheizen von Proben mittels einer Heizeinrichtung, ein Anordnen der Mikrotitrierplatte in einer Messposition innerhalb einer Messkammer des Mikroplatten-Lesegeräts sowie eine Untersuchung von Proben während und/oder nach dem Aufheizen in mindestens einem Betriebsmodus des Mikroplatten-Lesegeräts durch Messung von aus den Proben emittierter Strahlung. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass zum Aufheizen der Proben Mikrowellenstrahlung verwendet wird. Ein zur Durchführung des Verfahrens geeignetes System (100) hat eine Heizeinrichtung (190) zum Aufheizen von Proben, die sich in Näpfchen (112) einer Mikrotitrierplatte (110) befinden. Die Heizeinrichtung umfasst mindestens eine Mikrowellenquelle (160-1, 160-2) zur Erzeugung von Mikrowellenstrahlung, welche zum Aufheizen auf Proben einstrahlbar ist.



Beschreibung**ANWENDUNGSGEBIET UND STAND DER TECHNIK**

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Ermittlung von Eigenschaften von Proben mittels eines Mikroplatten-Lesegeräts, wobei die Proben in einer Matrixanordnung in Nöpfchen einer Mikrotiterplatte angeordnet sind, sowie ein System zur Durchführung des Verfahrens. Ein bevorzugtes Anwendungsgebiet ist die Ermittlung biologischer Eigenschaften von Proben.

[0002] In der modernen Biologie werden vielfältig Probenmultiplex-Verfahren angewandt, bei denen die zu untersuchenden Proben in einer Matrixanordnung in Nöpfchen (wells) einer Mikrotiterplatte (microwell plate) angeordnet sind und entweder sequentiell oder parallelisiert mit unterschiedlichen, zumeist kontaktfreien optischen Analysemethoden untersucht werden. Die Art der untersuchten Proben ist hierbei äusserst vielfältig und kann von homogenen Lösungen bis zu immobilisierten Zellen reichen. Besonders letztere, aber auch andere spezielle Probensysteme («Assays»), benötigen für eine optimale Reaktion bzw. für optimales Wachstum eine möglichst genau eingestellte Temperatur. Moderne Mikroplatten-Lesegeräte verfügen daher über Heizfunktionen, durch die die Proben in der Mikrotiterplatte auf eine definierte Temperatur gebracht und auf dieser gehalten werden können.

[0003] Bei konventionellen Systemen wird diese Temperierung durch mit elektrischem Strom durchflossene Heizspiralen erreicht, die eine Temperaturabstrahlung aufgrund von Leitungsverlusten durch den ohmschen Widerstand des Heizelements erzeugen. Die mittels dieser elektrischen Widerstandsheizung erzeugte Wärme wird durch natürliche Luftströmung in das Innere einer Heizkammer übertragen und geht somit auf die dort befindliche Probe über. Teilweise wird zur Homogenisierung der Wärmeverteilung ein Ventilator eingesetzt, der die erwärmte Luft gleichmässig in der Heizkammer verteilt. Die Strommenge, die den Heizwiderstand durchfliesst, wird durch einen elektrischen Thermosensor geregelt, der eine eingestellte Soll-Temperatur mit der aktuellen, mittels eines Thermoelements erfassten Ist-Temperatur abgleicht und entsprechend den Strom nachregelt. Auf diese Weise können z.B. lebende Zellen bei idealen 37°C untersucht werden. Weiterhin können Kinetikstudien bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt werden und DANN-Hybridisierungen können kontrolliert werden. Weiterhin erfordern manche Assayformate das Arbeiten bei erhöhter Temperatur für optimale Performance.

[0004] Die US 2012/0 300 194 A1 zeigt universelle Multidetektionssystem für Mikrotiterplatten mit Heizeinrichtungen zur Temperierung von Proben.

AUFGABE UND LÖSUNG

[0005] Es ist eine Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren und ein System zur Ermittlung von Eigenschaften von Proben bereitzustellen, die gegenüber herkömmlichen Verfahren und Systeme verbesserte Untersuchungsmöglichkeiten unter Einsatz einer Temperierung von Proben schaffen. Insbesondere sollen das Verfahren und das System zur Ermittlung biologischer Eigenschaften der Proben geeignet sein.

[0006] Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren mit den Merkmalen von Anspruch 1, ein System mit den Merkmalen von Anspruch 13 sowie die Verwendung von Mikrowellenstrahlung gemäss Anspruch 26. Vorteilhafte Weiterbildungen sind in den abhängigen Ansprüchen angegeben. Der Wortlaut sämtlicher Ansprüche wird durch Bezugnahme zum Inhalt der Beschreibung gemacht.

[0007] Bei dem Verfahren wird Mikrowellenstrahlung zum Aufheizen von Proben verwendet, die vor dem Aufheizen, zeitgleich mit dem Aufheizen und/oder nach dem Aufheizen mittels mindestens einer optischen Untersuchungsmethode durch Messung der von der Probe emittierten Strahlung untersucht werden sollen. Vorzugsweise werden die Proben (einige oder alle) ausschliesslich durch Einstrahlen von Mikrowellenstrahlung aufgeheizt bzw. erwärmt.

[0008] Ein zur Durchführung des Verfahrens geeignetes System hat eine Heizeinrichtung zum Aufheizen von Proben, die sich im Nöpfchen einer Mikrotiterplatte befinden. Die Heizeinrichtung umfasst mindestens eine Mikrowellenquelle zur Erzeugung von Mikrowellenstrahlung, welche zum Aufheizen auf Proben einstrahlbar ist. Das System benötigt neben den Einrichtungen zur Erzeugung der Mikrowellenstrahlung keine weiteren Heizeinrichtungen, insbesondere keine Strahlungsheizeinrichtung und keine über Konvektion oder Wärmeleitung arbeitende Heizeinrichtung.

[0009] Die Verwendung von Mikrowellenstrahlung zum Aufheizen von Proben zur Ermittlung biologischer und/oder anderer Eigenschaften der Proben bietet spezifische Vorteile gegenüber den bisher für diesen Zweck genutzten Verfahren und Systemen. Die Vorteile sind unter anderem in der Art der Wärmeerzeugung und der Art der Wärmeübertragung begründet. Da bei den konventionellen Verfahren die Wärme die Probe(n) nur mittelbar über die Umgebungsluft erreicht, erfolgt die Erwärmung der Probe(n) in der Regel relativ langsam. Auch die Umgebung der Probe wird erwärmt. Umgekehrt kann ein späteres Abkühlen auf Raumtemperatur sehr lange dauern, da ein grosses Volumen und grossflächige Grenzflächen (z.B. begrenzende Wandungen) mit einer entsprechend hohen Wärmekapazität durch Wärmeabstrahlung, Konvektion und/oder durch aktiven Lufttransport abgekühlt werden müssen. Aufgrund der langsamen Aufwärm- und Abklingzeiten können die Einstellung einer exakten Temperatur und/oder eine Temperaturregelung schwierig sein.

[0010] Bei der beanspruchten Erfindung wird Mikrowellenstrahlung zur Probeaufheizung und/oder zur Temperierung von Proben eingesetzt. Dadurch kann die Effizienz der Probenerwärmung gesteigert werden. Im Idealfall kann praktisch aus-

schliesslich die zu untersuchende Probe erwärmt werden, während die Umgebung im Wesentlichen auf Umgebungstemperatur gehalten werden kann. Dies kann auch als Direktaufheizung bezeichnet werden und wird dadurch erreicht, dass Energie direkt, kontaktfrei und im Wesentlichen ausschliesslich in der Probe deponiert wird.

[0011] Durch Verwendung geeigneter Mikrowellenstrahlung kann weiterhin erreicht werden, dass die biologische und/oder chemische Integrität der Proben nicht beeinflusst wird, insbesondere weil keine resonante Anregung einzelner molekularen Bindungen zu befürchten ist.

[0012] Da z.B. biologische Proben meist in niedrigviskosen Flüssigkeiten mit permanentem Dipolmoment (insbesondere in Wasser, wässrigen Lösungen, ggf. auch in Ethanol) untersucht werden, ist es günstig, zum Aufheizen eine Strahlung zu verwenden, die im Wesentlichen ausschliesslich mit der Flüssigkeit wechselwirkt, die dann seinerseits als direkter Energieüberträger fungiert.

[0013] Da bei dieser Art der Energieübertragung einerseits die zu überbrückenden Strecken sehr gering sind, da die Wärme nur innerhalb des Probenvolumens transportiert werden muss, und gleichzeitig die Stossübertragung in kondensierter Phase wesentlich effizienter erfolgt als in Gasen, erhält man einen hohen Wirkungsgrad für den Energieübertrag vom Lösungsmittel (z.B. Wasser) zur Probe.

[0014] Der Begriff «Mikrowellenstrahlung» bezeichnet in dieser Anmeldung elektromagnetische Strahlung aus dem Frequenzbereich von ca. 1 GHz bis 300 GHz, was Wellenlängen von ca. 300 mm bis 1 mm entspricht. Im Rahmen der beanspruchten Erfindung werden vorzugsweise Wellenlängen des sogenannten 23-cm-Bands, d.h. Wellenlängen zwischen 2320 und 2450 MHz, zum Aufheizen der zu untersuchenden Proben verwendet. Insbesondere kann Mikrowellenstrahlung mit einer Frequenz von ca. 2,45 GHz verwendet werden. Für diese Frequenzen ist die Eindringtiefe in wässrigen oder alkoholischen Medien ausreichend gross für eine weitgehend gleichmässige Erwärmung einer Probe im typischen Format bei Mikrotiterplatten. Gegebenenfalls kann auch Mikrowellenstrahlung mit Frequenzen bis zu ca. 900 MHz verwendet werden.

[0015] Es kann ausreichen, eine einzige Mikrowellenstrahlenquelle zu nutzen und zur Aufheizung zu verwenden. Bei manchen Verfahrensvarianten ist vorgesehen, dass in einer Aufheizphase mindestens zeitweise Mikrowellenstrahlung einer ersten Mikrowellenquelle und mindestens einer davon gesonderten zweiten Mikrowellenquelle gleichzeitig eingestrahlt wird. Hierdurch ist eine bessere Steuerung der räumlichen Feldverteilung der Mikrowellenstrahlung im Bereich der Proben möglich. Bei Bedarf kann ggf. erreicht werden, dass im zeitlichen Mittel in mehreren oder allen Proben im Wesentlichen die gleiche Energiemenge deponiert wird, so dass die jeweils betroffenen Proben unter vergleichbaren Bedingungen temperiert werden. Eine selektive Aufheizung einzelner Proben oder von Untergruppen der Proben ist ebenfalls möglich. Zwei separat steuerbare Mikrowellenquellen können auch alternativ zueinander bzw. zeitlich versetzt genutzt werden.

[0016] Bei manchen Ausführungsformen des Systems weist die Heizeinrichtung eine erste Mikrowellen-Senderantenne und eine davon räumlich getrennte zweite Mikrowellen-Senderantenne auf. Hierdurch sind unter anderem eine bessere Steuerung der räumlichen Feldverteilung und damit eine Anpassung an die Verteilung von Proben in einer Mikrotiterplatte möglich.

[0017] Es ist möglich, dass die räumliche Feldverteilung sich während einer Aufheizphase nicht wesentlich ändert. Hierzu kann die Heizeinrichtung eine Mikrowellenquelle oder mehrere Mikrowellenquellen enthalten, die mit fest voreingestellten Steuerparametern arbeiten.

[0018] Es ist auch möglich, dass die erste und die zweite Mikrowellenquelle amplitudenmoduliert und/oder phasenmoduliert derart aufeinander abgestimmt gesteuert werden, dass durch die erste und die zweite Mikrowellenquelle eine zeitabhängig variierende Feldverteilung von Mikrowellenstrahlung erzeugt wird. In einem gegebenen Zeitfenster können beispielsweise einzelne Proben oder räumlich zusammenhängende Untergruppen von Proben aufgeheizt werden, während andere Proben nicht gleichzeitig aufgeheizt werden. Die räumliche Lage der durch Mikrowellenstrahlung erfassten Probe(n) kann mithilfe einer zeitabhängigen Steuerung variiert werden. Hierdurch kann die Flexibilität bei der Vorgabe von Temperaturprofilen erhöht werden.

[0019] Diese variable Steuerung der Heizwirkung kann bei einem System dadurch verwirklicht werden, dass die Heizeinrichtung eine erste Mikrowellenquelle und mindestens eine davon gesonderte zweite Mikrowellenquelle aufweist. Eine zugeordnete Mikrowellen-Steuereinrichtung kann so konfiguriert sein, dass die erste und die zweite Mikrowellenquelle amplitudenmoduliert und/oder phasenmoduliert derart aufeinander abstimmbar gesteuert werden können, dass durch die erste und die zweite Mikrowellenquelle eine zeitabhängig variierende Feldverteilung von Mikrowellenstrahlung erzeugbar ist.

[0020] Bei einer Klasse von Systemen weist die Heizeinrichtung eine für Mikrowellenstrahlung im Wesentlichen dichte Heizkammer mit einer metallischen Abschirmung auf. Die Heizkammer kann so dimensioniert sein, dass eine oder mehrere Mikrotiterplatten innerhalb der Heizkammer zum Aufheizen untergebracht werden können. Durch die metallische Abschirmung kann erreicht werden, dass die zum Aufheizen von Proben genutzte Mikrowellenstrahlung innerhalb des Bereichs der Abschirmung verbleibt und nicht nach aussen dringt. Dadurch können ausserhalb der Heizkammer liegende Komponenten des Systems gegen Mikrowellenstrahlung geschützt werden.

[0021] Bei manchen Varianten ist die Heizkammer eine von der Messkammer gesonderte Kammer. In diesen Fällen kann eine Transfereinrichtung zum Transfer von Mikrotiterplatten zwischen der Heizkammer und der Messkammer vorgesehen sein. Die Aufheizung und die Messung sind in diesen Fällen räumlich und zeitlich getrennt. Die Heizkammer kann innerhalb einer gesonderten Heizeinheit vorgesehen sein, die als Zusatzgerät zum Mikroplatten-Lesegerät gemeinsam mit dieser zu

einem System kombiniert werden kann. Es ist auch möglich, eine Heizkammer und eine davon gesonderte Messkammer in einem gemeinsamen Gehäuse unterzubringen. Eine Lösung mit getrennten Kammern bietet u.a. die Möglichkeit der Nachrüstbarkeit.

[0022] Bei anderen Varianten ist die Messkammer als eine für Mikrowellenstrahlung im Wesentlichen dichte Heizkammer mit einer metallischen Abschirmung ausgelegt. Dadurch kann eine kombinierte Mess- und Heizkammer geschaffen werden. In diesen Fällen muss eine Mikrotitrierplatte zwischen Aufheizen und Messen nicht bewegt werden. Die Aufheizung kann der eigentlichen Messung vorgeschaltet sein, so dass die Aufheizung abgeschlossen ist, bevor die Messung beginnt. Es ist auch möglich, mindestens einen Teil der Aufheizung während einer Messung durchzuführen bzw. eine Messung während einer Aufheizphase durchzuführen.

[0023] Bei vielen Varianten wird die Mikrowellenstrahlung so erzeugt, dass sich die Proben (eine oder mehrere) im Bereich des Fernfeldes der zugehörigen Mikrowellenerzeugung befinden. Dies ist jedoch nicht zwingend. Es ist auch eine Aufheizung im Nahfeldbereich möglich.

[0024] Bei manchen Verfahrensvarianten wird zum Aufheizen von Proben ein nicht-propagierendes Mikrowellen-Evanescenzfeld erzeugt, welches eine räumliche Ausdehnung hat, die eine selektive Aufheizung einzelner Proben erlaubt. Bei einem entsprechenden System kann dies dadurch erreicht werden, dass die Heizeinrichtung einen mit einer Mikrowellenquelle gekoppelten Nahfeld-Hohlwellenleiter aufweist, der eine Strahlungs-Austrittsöffnung aufweist, die einen wirksamen Durchmesser von weniger als der Hälfte der Wellenlänge der Mikrowellenstrahlung hat. Der Durchmesser kann beispielsweise im Bereich von ca. 0,5 mm bis ca. 6 mm liegen. Die Geometrie ist so gewählt, dass die Mikrowellenstrahlung nicht aus dem Nahfeld-Hohlwellenleiter in die Umgebung propagieren kann, sondern in den Nahfeld-Hohlwellenleiter zurückreflektiert wird. Lediglich ein evaneszenter Anteil kann im Bereich der Strahlungs-Austrittsöffnung auskoppeln und fällt in seiner Feldstärke exponentiell mit steigendem Abstand zur Strahlungs-Austrittsöffnung ab. Dadurch wird die Ortsauflösung des auf diese Weise mit Mikrowellenstrahlung beaufschlagten Bereichs ausschliesslich durch die Grösse der Strahlungs-Austrittsöffnung bestimmt und ist nicht mehr beugungsbegrenzt. Das evaneszente Mikrowellenfeld kann zur lokalen Erwärmung einer Probe genutzt werden.

[0025] Für eine möglichst genaue Einstellung von Probentemperaturen ist es zweckmässig, die Temperatur von Proben zu messen. Obwohl eine kontaktierende Messung mittels Messfühlern möglich ist, die in Kontakt mit den Proben und/oder der Mikrotitrierplatte stehen können, sind bevorzugte Verfahrensvarianten durch eine kontaktlose Messung der Temperatur von Proben zur Ermittlung von Probentemperaturwerten gekennzeichnet. Durch eine kontaktlose Temperaturmessung können Beeinträchtigungen der Probe durch die Temperaturmessung auch bei kleinen Probenvolumina vermieden werden. Eine Bestimmung der Temperatur individueller Proben oder von Untergruppen von Proben ist hierbei möglich.

[0026] Vorzugsweise werden die ermittelten Probentemperaturwerte zur Regelung der Temperatur herangezogen. Hierzu kann die Mikrowellenstrahlung in Abhängigkeit der Probentemperaturwerte oder davon abgeleiteter Werte gesteuert werden.

[0027] Bei der Verwendung von Mikrowellenstrahlung als Energiequelle zur Probenerwärmung kann die Erwärmung von Proben lokal erfolgen. Die Temperatur kann kontaktfrei beispielsweise über eine Infrarotkamera oder eine Infrarotdiode oder ein Infrarotdiodenarray gemessen und gegebenenfalls auf Basis der Probentemperaturwerte geregelt werden. Da diese strahlungsbasierte Temperaturmessung in einem anderen Wellenlängenbereich (Infrarotbereich) arbeitet als die zur Wärmeanregung eingesetzte Mikrowellenstrahlung, beeinflussen sich die beiden Strahlungsarten gegenseitig nicht und die Temperaturmessung kann bei Bedarf kontinuierlich oder intermittierend auch während der Beaufschlagung der Probe mit Mikrowellenstrahlung erfolgen. Hierdurch wird eine besonders zielgenaue Temperaturregelung begünstigt.

[0028] Wie bereits erwähnt gibt es Ausführungsbeispiele, bei denen die Messkammer als eine für Mikrowellenstrahlung im Wesentlichen dichte Heizkammer mit einer metallischen Abschirmung ausgelegt ist, so dass die Aufheizung innerhalb der Messkammer erfolgen kann. In diesem Fall können gesonderte Massnahmen vorgesehen sein, um sicherzustellen, dass gegen Mikrowellenstrahlung empfindliche Komponenten der Messeinrichtungen zum Untersuchen der Proben durch die Mikrowellenstrahlung nicht in ihrer Funktion beeinträchtigt und/oder beschädigt werden können.

[0029] Manche Messeinrichtungen umfassen beispielsweise eine polychromatische Lichtquelle, von der ein optischer Anregungspfad zur Übertragung von spektralen Anteilen von Licht der Lichtquelle als Anregungslicht in eine Messposition geleitet wird, in der eine Probe angeordnet oder anordenbar ist. Weiterhin ist ein optischer Emissionspfad zur Übertragung von durch die Probe emittiertem Emissionslicht zu einem Detektor vorgesehen. Mit derartigen Vorrichtungen können beispielsweise Fluoreszenzeigenschaften von Proben ermittelt werden. Manche derartigen Messeinrichtungen haben mindestens einen optischen Pfad (Anregungspfad und/oder Emissionspfad), der durch eine für Mikrowellenstrahlung dichte Durchbrechung in der metallischen Abschirmung der Heizkammer führt. Durch geeignete Dimensionierung und/oder Abschirmung der Durchbrechung kann sichergestellt werden, dass im Bereich der Durchbrechung keine Mikrowellenstrahlung aus der Heizkammer nach aussen dringen kann. Bei manchen Varianten führt der optische Pfad durch einen Lichtleiter, der durch eine für Mikrowellenstrahlung dichte Durchbrechung in der metallischen Abschirmung der Heizkammer geführt ist.

[0030] Bei manchen Ausführungsbeispielen ist vorgesehen, mikrochemische Prozesse, z.B. einfache Reaktions- oder Trennschritte, in einem Multilabel-Gerät (Mikroplatten-Lesegerät) mit einer Mikrowellenquelle als zentraler Energiequelle durchzuführen. Das System kann hierzu geeignete Einrichtungen aufweisen.

[0031] Diese mikrochemischen Prozesse sind nicht auf biologische Systeme beschränkt, sondern können insbesondere auch Reaktionen umfassen, bei denen Versuchsbedingungen wie z.B. die Stöchiometrie der Reaktionspartner, die Temperatur, der Temperaturgradient und/oder die Reaktionsdauer permutiert werden. Ein Ausführungsbeispiel aus dem Bereich der nichtbiologischen Proben sieht die Durchführung von Polymerisierungsreaktionen vor, da bei dieser Art von Reaktionen eine relativ kleine Anzahl von Reaktionspartnern Verwendung findet und die spezifischen Eigenschaften des polymeren Endprodukts durch die Variation der aufgeführten Versuchsparameter erreicht werden. Ein Mikroplatten-Lesegerät mit Mikrowellenaufheizung eignet sich in besonderer Weise zur Durchführung dieser Reaktionen, da durch das Mikroplattenformat parallel mehrere Proben untersucht werden können, und die Kombination mit der Mikrowellenaufheizung die oben geschilderten spezifischen Vorteile liefert. Die Möglichkeit der direkten Verfolgung der Reaktion oder die Überprüfung des Reaktionsergebnisses ist in Mikroplatten-Lesegeräten gegeben, da Polymerreaktionen häufig unter Änderung optischer Materialeigenschaften wie z.B. des Brechungsindex, der Absorption oder Autofluoreszenz ablaufen, die mit den in einem erfindungsmässen Mikroplattenlesegerät integrierten optischen Messeinrichtungen erfasst und quantifiziert werden können.

[0032] Manche Verfahrensvarianten sind dadurch gekennzeichnet, dass die Aufheizung der Mikrowellenstrahlung dazu verwendet wird, die Probe in ihrem molekularen Aufbau zu modifizieren. Dies geschieht vorzugsweise indirekt, indem das Lösungsmittel aufgeheizt und durch die Erhöhung der Temperatur Prozesse in Gang gesetzt werden, die die Probensubstanz ihrem molekularen Aufbau modifizieren können. Unter anderem ist es möglich, die Aufheizung durch Mikrowellenstrahlung dazu zu verwenden, heterogene Probensysteme in einzelne Bestandteile aufzutrennen, z.B. im Wege einer Destillation zwischen unmittelbar oder mittelbar benachbarten Näpfchen einer Mikrotiterplatte. Die über Mikrowellenstrahlung in die Probe eingetragene Energie kann so gering gehalten werden, dass eine unmittelbare Modifikation der Probensubstanz durch Mikrowellenstrahlung vermieden werden kann.

[0033] Bei dem System können derartige Verfahrensvarianten z.B. dadurch ermöglicht werden, dass ein Aufsatz über einem oder mehreren Näpfchen (Probenaufnahmen) derart angeordnet ist oder wird, dass verdampfte Flüssigkeit an den Wandungen des Aufsatzes kondensieren und zurück in das Näpfchen bzw. die Probenaufnahme tropfen kann. Es ist auch möglich, dass ein Aufsatz über einem oder mehreren Näpfchen (Probenaufnahmen) derart angeordnet ist oder wird, dass verdampfte Flüssigkeit an den Wandungen des Aufsatzes kondensieren kann und so umgelenkt wird, dass sie zumindest teilweise in eine mittelbar oder unmittelbar benachbarte Probenaufnahme tropfen kann. Die entsprechenden Aufsätze sollten aus einem durch Mikrowellenstrahlung nicht aufwärmbar Material (z.B. Glas oder Kunststoff) bestehen und können als Zubehör bzw. als Bestandteil des Systems angesehen werden.

[0034] Durch entsprechende Dimensionierung können die Aufsätze an die relativ kleinen Dimensionen von Näpfchen einer Mikrotiterplatte angepasst sein. Insbesondere sollte ein Aussendurchmesser eines Aufsatzes in seinem auf ein Näpfchen aufsetzbare Einlassbereich geringfügig kleiner sein als ein Innendurchmesser des Näpfchens an dessen offenem Ende, so dass der Aufsatz mit seinen Einlassbereich in ein Näpfchen eingeführt werden kann.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0035] Weitere Vorteile und Aspekte der Erfindung ergeben sich aus den Ansprüchen und aus der nachfolgenden Beschreibung von bevorzugten Ausführungsbeispielen der Erfindung, die nachfolgend anhand der Figuren erläutert sind. Dabei zeigen:

- Fig. 1 zeigt schematisch Komponenten eines Systems, das eine von einer Messkammer gesonderte Heizkammer aufweist;
- Fig. 2 zeigt schematisch Komponenten eines Systems, das eine kombinierte Mess- und Heizkammer aufweist;
- Fig. 3 zeigt schematisch Komponenten eines Systems, das eine Messeinrichtung aufweist, die Lichtleiter zur Führung von Anregungslicht in eine Mess- und Heizkammer und von Emissionslicht aus der Mess- und Heizkammer aufweist;
- Fig. 4 zeigt schematisch ein Ausführungsbeispiel eines Nahfeld-Hohlwellenleiters zur lokalen Erwärmung einzelner Proben;
- Fig. 5 zeigt schematisch ein System mit einem Nahfeld-Hohlwellenleiter zur lokalen Erwärmung einzelner Proben;
- Fig. 6 zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel eines Systems mit Nahfeld-Hohlwellenleiter;
- Fig. 7 zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel eines Systems mit Nahfeld-Hohlwellenleiter;

Fig. 8 zeigt in 8A bis 8C verschiedene Varianten eines mikrochemischen Verfahrens, das in einer Heizkammer unter Verwendung von Mikrowellenstrahlung zum selektiven Aufheizen einzelner Proben durchgeführt wird; und

Fig. 9 zeigt in 9A bis 9C verschiedene Varianten eines anderen mikrochemischen Verfahrens, das in einer Heizkammer unter Verwendung von Mikrowellenstrahlung zum selektiven Aufheizen einzelner Proben durchgeführt wird.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER AUSFÜHRUNGSBEISPIELE

[0036] In Fig. 1 sind schematisch einige Komponenten eines ersten Ausführungsbeispiels eines Systems 100 zur Ermittlung biologischer oder anderer Eigenschaften von Proben gezeigt.

[0037] Die zu untersuchenden Proben sind in einer Rechteck-Matrixanordnung in Näpfchen (wells) 112 einer rechteckigen Mikrotiterplatte 110 angeordnet und sollen sequenziell oder parallelisiert mithilfe einer oder mehrerer unterschiedlicher kontaktfreier optischer Analysemethoden untersucht werden. Die handelsübliche Mikrotiterplatte kann z.B. aus einem Kunststoffmaterial, wie z.B. Polyvinylchlorid oder Polystyrol, oder aus Glas bestehen und weist eine Anzahl von identisch dimensionierten Näpfchen in geraden Reihen und Spalten auf, z.B. zwischen 6 und 1536 Näpfchen, im Beispiel $12 \times 8 = 96$ Näpfchen.

[0038] Das System 100 ist unter anderem zur Durchführung von Verfahren der Fluoreszenzspektroskopie eingerichtet. Neben Fluoreszenzmessungen können auch anderer strahlungs-basierte Messmethoden, beispielsweise Lumineszenzmessungen oder Absorptionsmessungen, durchgeführt werden. Die hierfür genutzten Komponenten sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

[0039] Das System 100 weist eine im Wesentlichen quaderförmige, lichtdicht abschliessbare Messkammer 120 auf, die so dimensioniert ist, dass mindestens eine Mikrotiterplatte innerhalb der Messkammer so aufgenommen werden kann, dass jeweils eine der in den Näpfchen enthaltenen Proben mithilfe eines Positioniersystems in eine Messposition gebracht werden können. Das Positioniersystem hat hierzu einen in zwei Dimensionen horizontal verfahrbaren Kreuztisch mit integrierter Hubeinrichtung, so dass die Proben in drei Dimensionen positionierbar sind.

[0040] Der Messkammer sind Messeinrichtungen zugeordnet, mit deren Hilfe Proben in mindestens einem Betriebsmodus des Systems durch Messung von aus den Proben emittierter Strahlung untersucht werden können.

[0041] Ausserhalb der Messkammer ist eine primäre Lichtquelle 130 in Form einer Xenon-Blitz-Lampe mit kurzem Elektrodenabstand angeordnet. Es kann sich je nach Anwendung auch um eine Dauerstrich-Lampe handeln. Die Lichtquelle hat ein breites Emissionsspektrum im sichtbaren Spektralbereich.

[0042] Ein optischer Anregungspfad 132 mit einem ebenen Umlenkspiegel 133 führt von der Lichtquelle bis zu einer Messposition 134, in die eine zu messende Probe 135 durch Positionierung der Mikrotiterplatte (gestrichelt in einer Messposition dargestellt) für eine Messung positioniert werden kann. Die Probe befindet sich in einer Vertiefung bzw. einem Näpfchen (well) der Mikrotiterplatte. Die nicht näher dargestellten optischen Elemente des optischen Anregungspfads 132 dienen der Übertragung von spektralen Anteilen von Licht der primären Lichtquelle als Anregungslicht in die Messposition. Das Anregungslicht wird senkrecht von oben in ein Näpfchen bzw. in die Probe eingestrahlt.

[0043] In der Probe 135 befindet sich eine Probesubstanz in wässriger Lösung. Die Probesubstanz kann mithilfe des Anregungslichts dazu angeregt werden, Fluoreszenzlicht zu emittieren, welches gegenüber dem Anregungslicht zu niedrigeren Energien bzw. grösseren Wellenlängen verschoben ist. Das Ausmass der spektralen Rotverschiebung ist für die Probesubstanz spezifisch.

[0044] Das Emissionslicht (die emittierte Strahlung) gelangt über einen mit einem Parabolspiegel 137 ausgestatteten optischen Emissionspfad 136 zu einem Detektor 140, der in Abhängigkeit vom auftreffenden Licht elektrische Signale erzeugt, die einer nicht gezeigten Auswerteeinheit zugeführt werden, um das Emissionslicht zur Charakterisierung der Probe spektral auszuwerten. Im Beispielsfall umfasst der Detektor einen Photomultiplier.

[0045] Weiterhin können mit dem System 100 Absorptionsmessungen durchgeführt werden. Hierzu kann das Licht über den optischen Anregungspfad 132 durch die Probe geführt werden, die sich in einer Mikrotiterplatte mit transparentem Boden befindet. Das durchtretende Licht trifft nach Durchtritt durch die Probe auf einen nicht gezeigten Lichtdetektor, typischerweise eine Silizium-Photodiode mit breitem Spektralbereich.

[0046] Das System 100 eignet sich auch zur Messung von Lumineszenzemission, die chemisch, biologisch oder biochemisch erzeugt wird. Hierfür können über nicht gezeigte Injektoren Startersubstanzen injiziert werden, die Lichtemission in einer Probe initiieren. Das emittierte Licht wird über den Parabolspiegel 137 über den optischen Emissionspfad 136 zum Detektor 140 geführt.

[0047] Zu dem System 100 gehört eine Heizeinrichtung 190, mit der die in einer Mikrotiterplatte gehaltenen Proben mithilfe von Mikrowellenstrahlung aufgeheizt werden können. Zu der Heizeinrichtung 190 gehört eine von der Messkammer 120 gesonderte Heizkammer 150, die neben der Messkammer mit Abstand zu dieser auf gleicher Höhe innerhalb des Gehäuses 105 des Systems angeordnet ist. Eine Kammerwand 155 der Heizkammer umschliesst einen im Wesentlichen quaderförmigen Innenraum 152, der so dimensioniert ist, dass mindestens eine Mikrotiterplatte vollständig hineinpasst. An

der Innenseite der Kammerwand ist eine metallische Abschirmung 154 so angebracht, dass der Innenraum 152 gegenüber der Umgebung bezüglich der Abgabe von Mikrowellenstrahlung abgedichtet ist. Die Abschirmung 154 kann z.B. spaltfrei gefügte Metallbleche aufweisen, die an den Innenseiten der Kammerwände befestigt sind.

[0048] Im Innenraum 152 befindet sich eine erste Mikrowellen-Senderantenne 162-1, die an eine erste Mikrowellenquelle 160-1 angeschlossen ist und von dieser generierte Mikrowellenstrahlung in den Innenraum 152 abstrahlen kann. Eine optionale zweite Mikrowellen-Senderantenne 162-2 ist räumlich getrennt von der ersten Mikrowellen-Senderantenne 162-1 beispielsweise an der gegenüberliegenden Seite angeordnet und wird über eine zweite Mikrowellenquelle 160-2 zur Abgabe von Mikrowellenstrahlung in den Innenraum angeregt. Die Mikrowellenquellen 160-1, 160-2 sind an eine Steuereinrichtung 170 angeschlossen, die derart konfiguriert ist, dass die erste und die zweite Mikrowellenquelle unabhängig voneinander amplitudenmoduliert und/oder phasenmoduliert gesteuert werden können.

[0049] Bei den Mikrowellenquellen handelt es sich im Beispielsfall um Halbleiter-basierte Mikrowellenquellen, die Mikrowellenstrahlung mit einer Frequenz von ca. 2,45 GHz und einer Nennleistung im Bereich von ca. 50W erzeugen können. Alternativ wären z.B. auch Magnetrons geeigneter Leistung und Frequenz verwendbar.

[0050] Zu der Heizeinrichtung 190 gehört eine Temperaturmesseinrichtung 180 zur kontaktlosen Messung der Temperatur von Proben durch Erfassen und Auswerten von Infrarotstrahlung. Dadurch können Probentemperaturwerte ermittelt werden, auf deren Basis die Heizeinrichtung gesteuert werden kann, um eine Temperaturregelung zu erreichen. Die Temperaturmesseinrichtung 180 umfasst im Beispielsfall ein Infrarot-Diodenarray 182, welches oberhalb der Aufnahme für die Mikrotiterplatte ausserhalb der Abschirmung angebracht und an die Steuereinrichtung 170 angeschlossen ist. In der Abschirmung sind im Bereich des Infrarot-Diodenarrays kleine Löcher eingebracht, durch die die Infrarotstrahlung hindurchtreten kann, während die längerwellige Mikrowellenstrahlung blockiert wird.

[0051] Für den Transfer einer Mikrotiterplatte zwischen der Heizkammer 150 und der Messkammer 120 ist eine Transfereinheit 175 vorgesehen, die über die Steuereinrichtung 170 des Systems ansteuerbar ist. Die Transfereinheit weist eine auf Führungsschienen horizontal verfahrbare Plattenaufnahme 176 auf, die jeweils eine einzige Mikrotiterplatte aufnehmen kann. Die Plattenaufnahme weist einen vertikal verfahrbaren Rahmen 177 auf, auf dem die Mikrotiterplatte mit zwei gegenüberliegenden Rändern aufliegen kann. Die Mikrotiterplatte kann dadurch an andere Komponenten übergeben werden, z.B. durch Absetzen auf einem Podest in der Heizkammer. Die Transfereinheit 175 weist weiterhin Antriebe für eine Feinpositionierung der aufgenommen Mikrotiterplatte auf, so dass ein Plattenmanipulator vorliegt, der sowohl den Transfer als auch die Feinpositionierung übernehmen kann. Die Transfereinheit kann somit mit dem Kreutztisch zur Probenpositionierung eine gemeinsame Einheit bilden.

[0052] Die Proben werden ausschliesslich mittels Mikrowellenstrahlung aufgeheizt. Aufgrund des Dipolmoments der Wassermoleküle bewirkt eine Bestrahlung mit elektromagnetischer Strahlung im unteren GHz-Bereich (entsprechend Wellenlängen im Bereich von einigen Zentimetern), sogenannte Mikrowellenstrahlung, eine Krafteinwirkung auf das Wassermolekül, so dass ein Drehmoment auf das Wassermolekül wirkt und es zu einer Drehbewegung zwingt. Durch Reibung mit benachbarten Wassermolekülen entsteht Wärme. Es ist bei dieser Betrachtung wichtig, dass die verwendete Strahlungsfrequenz nicht einer Rotationsresonanzfrequenz des Wassermoleküls entsprechen muss.

[0053] Mithilfe der Anordnung kann sichergestellt werden, dass die Aufheizung bzw. die Inkubation von Proben in einem eigenständigen, metallisch-leitenden umschlossenen Raum (Innenraum 152) stattfindet, der für die Mikrowellenanregung eine Kavität darstellt und damit einem allseitig geschlossenen Hohlwellenleiter entspricht. Eine Mikrotiterplatte mit den zu untersuchenden Proben wird mithilfe der verfahrbaren Plattenaufnahme 176 in diese Kavität eingefahren und kann dort in einer Heizposition abgesetzt werden. Die Transfereinheit kann danach die Heizkammer verlassen. Der Innenraum 152 kann dann mithilfe einer ebenfalls abgeschirmten Schublade nach aussen strahlungsdicht verschlossen werden. Am Umfang der Schublade befinden sich maximal 1 mm breite und mindestens 1 cm lange Spalte, die für die im Inneren angeregte Mikrowellenstrahlung undurchlässig sind. Die Spalte können beispielsweise durch eine rückseitige Blende an der Probenschublade realisiert werden. Mit einer solchen Anordnung wird erreicht, dass im Innenraum 152 reproduzierbare und kontrollierbare elektromagnetische Bedingungen herrschen und die Ausbreitung von Mikrowellenstrahlung von den Mikrowellen-Sendeantennen zu den Proben nicht von der weiteren Ausgestaltung des Geräts abhängt, da zum Beispiel eventuelle Feldverbiegungen durch elektrisch leitende Bauteile ausgeschlossen werden. Die Heizeinrichtung 190 kann als eigenständige Baugruppe konstruiert sein, die in geeignet dimensionierte Geräte zusätzlich zu einer Messkammer integriert werden kann.

[0054] Eine wenigstens im zeitlichen Mittel homogene Feldverteilung innerhalb der Kavität kann erreicht werden, indem die beiden eigenständigen, im Innenraum platzierten Mikrowellen-Sendeantennen 162-1, 162-2 in Amplitude und Phase so gesteuert werden, dass möglichst keine Strahlungs-Hot-Spots entstehen, oder sich diese zeitlich über die Mikrotiterplatte bewegen lassen und somit einen (im zeitlichen Mittel) homogenen Energieeintrag sicherstellen.

[0055] Nach dem Transfer der Mikrotiterplatte mit den aufgeheizten Proben in die Messkammer können dort in an sich bekannter Weise Strahlungsmessungen durchgeführt werden, z.B. Fluoreszenzmessungen.

[0056] In Fig. 2 sind schematisch einige Komponenten eines zweiten Ausführungsbeispiels eines Systems 200 zur Ermittlung biologischer Eigenschaften von Proben gezeigt. Mit dem System können ähnlich wie beim ersten Ausführungsbeispiel Fluoreszenzmessungen und auch Lumineszenzmessungen oder Absorptionsmessungen an Proben durchgeführt

werden, die in Nöpfchen einer Mikrotiterplatte 210 untergebracht sind, die identisch oder ähnlich zur Mikrotiterplatte des ersten Ausführungsbeispiels sein kann.

[0057] Eine Besonderheit des Systems 200 besteht darin, dass die lichtdicht abschliessbare Messkammer 220 gleichzeitig als Heizkammer einer Heizeinrichtung 290 ausgelegt ist, so dass sie als kombinierte Mess- und Heizkammer dienen kann, die es erlaubt, die in der Messkammer befindlichen Proben mithilfe von Mikrowellenstrahlung zu erwärmen bzw. aufzuheizen. Dadurch können Aufheizung bzw. Temperierung und Messung bei Bedarf gleichzeitig durchgeführt werden.

[0058] Die im Wesentlichen quaderförmige Mess- und Heizkammer kann ähnlich oder gleich dimensioniert sein wie die Heizkammer 120 des ersten Ausführungsbeispiels. Um zu erreichen, dass die Messkammer auch als eine für Mikrowellenstrahlung im Wesentlichen dichte Heizkammer dienen kann, ist eine nur zum Teil dargestellte metallische Abschirmung vorgesehen, die den Innenraum 252 der Messkammer bei geschlossener Messkammer im Wesentlichen vollständig derart umschliesst, dass Mikrowellenstrahlung nicht aus dem Innenraum der Messkammer bzw. Heizkammer nach aussen dringen kann. Zum Aufbau der metallischen Abschirmung können an den Innenwänden der Messkammer Metallbleche angebracht sein, die an den Stossstellen spaltfrei oder mit sehr engen Spalten aneinandergefügt sind.

[0059] Wenigstens ein Teil der metallischen Abschirmung wird durch Lochbleche 255-1, 255-2 gebildet, die ein regelmässiges Muster von Löchern aufweisen, deren Durchmesser im Bereich von 1 mm bis 30 mm, insbesondere im Bereich von 2 mm bis 20 mm, liegt und damit so klein ist, dass Mikrowellenstrahlung diese Lochbleche nicht durchdringen kann. Die Löcher erlauben es jedoch, optische Pfade von Messeinrichtungen durch die metallische Abschirmung hindurchzuführen.

[0060] Die Messeinrichtungen, die der Messkammer 220 zugeordnet sind, umfassen eine ausserhalb der Messkammer angeordnete primäre Lichtquelle 230, die ein kontinuierliches Emissionsspektrum im sichtbaren Spektralbereich abgibt. Ein optischer Anregungspfad 232 führt durch eine Durchbrechung (Loch) im seitlichen Lochblech 255-1 hindurch über einen im Inneren der Messkammer angeordneten ebenen Umlenkspiegel von der Lichtquelle 230 bis zur Messposition 234, in der eine zu messende Probe positioniert werden kann. Die von der derart angeregten Probe emittierte Strahlung (das Emissionslicht) gelangt über einen mit einem Parabolspiegel ausgestatteten optischen Emissionspfad 236 zu einem ausserhalb der Messkammer angeordneten Detektor 240, der einen Photomultiplier umfasst. Der Emissionspfad führt durch Löcher bzw. Durchbrechungen im Lochblech 255-2, welches oberhalb der Messposition an der Kammerinnenwand angebracht ist.

[0061] Diejenigen Komponenten der Heizeinrichtung 290, welche für die Einstrahlung der Mikrowellenstrahlung auf die Proben vorgesehen sind, können identisch oder ähnlich entsprechenden Komponenten des ersten Ausführungsbeispiels sein, weshalb insoweit auf die Beschreibung des ersten Ausführungsbeispiels verwiesen wird. Auch hier gibt es zwei unabhängig voneinander ansteuerbare Mikrowellen-Senderantennen 262-1, 262-2, die jeweils innerhalb der metallischen Abschirmung angeordnet sind, um auf die Proben gerichtete Mikrowellenstrahlung zu erzeugen, die über eine Steuereinrichtung bezüglich Amplitude und Phase so gesteuert werden kann, dass sich im Bereich der Proben die gewünschte Feldverteilung zum Erwärmen der Proben ergibt.

[0062] Auch die Komponenten der kontaktlos arbeitenden Temperaturmeseinrichtung können denjenigen des ersten Ausführungsbeispiels entsprechen, weshalb auf die dortige Beschreibung verwiesen wird. Insbesondere ist auch hier ein Infrarot-Diodenarray 282 zur kontaktlosen Messung der Temperatur der Proben oberhalb der Aufnahmeposition für die Mikrotiterplatte ausserhalb der Abschirmung (Lochblech 255-2) angebracht. Die Messung erfolgt durch Löcher des Lochblechs hindurch.

[0063] In Fig. 3 sind schematisch einige Komponenten eines dritten Ausführungsbeispiels eines Systems 300 zur Ermittlung biologischer Eigenschaften von Proben gezeigt. Auch hier ist die Messkammer 320 gleichzeitig als Heizkammer einer Heizeinrichtung 390 ausgelegt, die es ermöglicht, die in der Messkammer befindlichen Proben mittels Mikrowellenstrahlung aufzuheizen bzw. zu temperieren. Die Heizeinrichtung mit mindestens einer Mikrowellen-Senderantenne 360-1 im Innenraum der Messkammer kann identisch oder ähnlich aufgebaut sein wie die Heizeinrichtungen der vorherigen Ausführungsbeispiele.

[0064] Unterschiede zum zweiten Ausführungsbeispiel liegen vor allem in der Art und Weise, wie die optischen Pfade der der Messkammer zugeordneten Messeinrichtung ausgelegt sind. Der Anregungspfad 332, welcher von der ausserhalb der Messkammer angeordneten Lichtquelle 330 zur Messposition 334 führt, führt durch einen ersten Lichtleiter 333, der durch ein Loch in dem oberhalb der Messposition angeordneten Lochblech 355-2 der metallischen Abschirmung führt. Der Emissionspfad 336, in welchem emittierte Strahlung von der Messposition zu dem ausserhalb der Messkammer angeordneten Detektor 340 geführt wird, verläuft durch einen zweiten Lichtleiter 337, welcher ebenfalls durch ein Loch in dem oberhalb der Messposition angeordneten Lochblech 355-2 geführt ist.

[0065] Bei diesem Ausführungsbeispiel wird also eine gemeinsame Kammer für Inkubation und Messung kombiniert mit Messeinrichtungen, die Lichtleiter von der Lichtquelle zur Probenposition und von der Probenposition zum Detektor aufweisen. Bildlich dargestellt ist eine Variante, bei der die Lichtleiter als y-Split ausgelegt sind, so dass Anregungspfad und Emissionspfad streckenweise nebeneinander geführt werden. Es ist auch möglich, Lichtleitfasern für den Anregungspfad an dem Emissionspfad koaxial auszuführen in der Weise, dass beide Pfade durch die gleiche Durchbrechung innerhalb der metallischen Abschirmung geführt werden können. Das Detail in Fig. 3 zeigt einen Querschnitt durch ein Koaxialfaserbündel 350, bei dem eine zentrale Lichtleitfaser das Licht des Emissionspfads führt und die um die zentrale Lichtleitfaser

herum angeordneten äusseren Lichtleitfasern zum Führen des Anregungslichts vorgesehen sind. Es ist auch möglich, das Koaxialfaserbündel in umgekehrter Anordnung zu verwenden, so dass eine zentrale Lichtleitfaser das Anregungslicht führt, während das Emissionslicht durch die um die zentrale Lichtleitfaser herum angeordneten äusseren Lichtleitfasern geführt wird. Die Aufteilung von Lichtleitfasern, die mit Anregungs- oder Emissionslicht beaufschlagt werden, kann auch willkürlich sein, so dass eine homogene Durchmischung von Anregungs- und Emissionslichtleitfasern erreicht wird.

[0066] Wenn ein Lichtleiter im Inneren der Heizkammer endet, sollte die Ferrule des Lichtleiters idealerweise aus Kunststoff oder einem anderen elektrisch nicht leitenden Material bestehen, um die Mikrowellen-Feldverteilung nicht zu stören. Metallene Ferrulen sind auch denkbar, sollten dann aber in die Auslegung der Heizkammer und die Berechnungen zur Optimierung der Feldverteilung der Mikrowellenstrahlung mit einbezogen werden.

[0067] Bei den bisher bildlich dargestellten Ausführungsbeispielen hat die Heizeinrichtung jeweils eine mit metallischer Abschirmung ausgestattete Heizkammer, in die mindestens eine Mikrotiterplatte mit Proben eingeführt werden muss, um die Proben mittels Mikrowellenstrahlung aufzuwärmen. Die Proben befinden sich im Fernfeldbereich der Mikrowellen-Sendeantennen.

[0068] Es sind auch kammerfreie Systeme möglich, also Systeme ohne gesonderte Heizkammer zur Aufnahme einer Mikrotiterplatte. Die nachfolgend beschriebenen Systeme nutzen dabei ein nicht-propagierendes Evaneszenzfeld der Mikrowellenstrahlung zur Probenaufheizung. Zur Veranschaulichung zeigt Fig. 4 schematisch ein Ausführungsbeispiel eines hierfür verwendbaren Nahfeld-Hohlwellenleiters 400 und Fig. 5 schematisch ein System 500, welches mit einem derartigen Nahfeld-Hohlwellenleiter zur Probenaufheizung ausgestattet ist.

[0069] Bei der Evaneszenz-Mikrowellenanregung wird die Mikrowellenstrahlung zunächst ähnlich wie bei den anderen Ausführungsbeispielen mithilfe einer Mikrowellenquelle 460 erzeugt und über eine Antenne 410 in das Innere des metallischen Nahfeld-Hohlwellenleiters 400 abgestrahlt. Bei dem Ausführungsbeispiel verjüngt sich der Nahfeld-Hohlwellenleiter an seinem der Antenne gegenüberliegenden Ende exponentiell für eine kontinuierliche Impedanzanpassung und endet in einer runden oder eckigen Strahlungs-Austrittsöffnung 420, deren effektiver Durchmesser D deutlich kleiner als die Wellenlänge der Mikrowellenstrahlung ist. Der Durchmesser kann beispielsweise im Bereich von 0,5 bis 3 cm liegen. Die Mikrowellen können hier nicht in das Fernfeld propagieren, sondern es bildet sich unmittelbar vor der Strahlungs-Austrittsöffnung ein in seiner Feldstärke exponentiell abklingendes Evaneszenzfeld aus, das zur lokalen Erwärmung einer Probe verwendet werden kann.

[0070] In einer nicht bildlich dargestellten Ausführungsform weist der Nahfeld-Hohlwellenleiter eine Geometrie auf, durch die die reflektierte Mikrowellenstrahlung nicht zur Quelle zurückreflektiert wird, sondern an ihr vorbeiläuft. Durch geeignete Umlenkung der Mikrowellenstrahlung kann der oben geschilderte Prozess mehrfach wiederholt werden, so dass eine Vielzahl von Proben in dem Nöpfchen einer Mikrotiterplatte simultan erwärmt werden können. Durch laterales Verfahren der Mikrotiterplatte relativ zu den Strahlungs-Austrittsöffnungen lassen sich somit alle Nöpfchen der Mikrotiterplatte sukzessive mit Mikrowellenstrahlung beaufschlagen.

[0071] In Fig. 5 ist schematisch ein Anwendungsbeispiel eines kammerfreien Systems 500 mit Mikrowellen-Evaneszenzstrahlung und Strahlführung des Messsystems über Lichtleiter dargestellt. Die Mikrotiterplatte 510 befindet sich hierbei innerhalb einer nicht dargestellten Messkammer des Systems, die keine innere metallische Abschirmung gegen das Austreten von Mikrowellenstrahlung aufweist oder benötigt. Es kann sich somit um die Messkammer eines konventionellen Systems handeln. Das von der Lichtquelle 530 über den Anregungspfad 532 zur Messposition gelangende Anregungslicht wird von oben in die Probe eingestrahlt, die emittierte Strahlung nach oben abgibt, welche durch den Emissionspfad 536 zum Detektor 540 gelangt.

[0072] Die Heizeinrichtung 590 des Systems 500 umfasst mindestens einen Nahfeld-Hohlwellenleiter 400, der im Beispielsfall unterhalb der Aufnahmeebene für die Mikrotiterplatte so angeordnet ist, dass die nach oben gerichtete Austrittsöffnung 420 in einer Ebene unmittelbar unterhalb derjenigen Ebene liegt, in welcher die Böden der Nöpfchen 512 der Mikrotiterplatte angeordnet sind. Der Abstand zwischen Strahlungs-Austrittsöffnung und Boden eines Nöpfchens ist so bemessen, dass das aus der Strahlungs-Austrittsöffnung austretende Mikrowellen-Evaneszenzfeld von unten durch das Material der Mikrotiterplatte hindurch in die wässrige Probe eindringen und diese aufheizen kann.

[0073] Vorteilhafterweise ist die Strahlungs-Austrittsöffnung im Durchmesser so klein, dass bei typischen Mikrotiterplatten auf diese Weise jeweils nur eine einzige Probe mittels Mikrowellenstrahlung aufgewärmt werden kann, während die anderen Proben praktisch von Mikrowellenstrahlung unbeeinflusst auf Umgebungstemperatur (oder einer anderen vorher eingestellten Temperatur) bleiben. Ein selektives Aufheizen einzelner Proben ist somit gezielt möglich. Die Aufheizung kann unter Beobachtung durch die kontaktlos arbeitende Temperaturmессeinrichtung überwacht und geregelt werden. Dieser hat, ähnlich wie bei den anderen Ausführungsbeispielen, einen oberhalb der Aufnahmeposition für die Mikrotiterplatte angeordneten Infrarotsensor 582. Mithilfe einer dreidimensional verfahrbaren Probenmanipulationseinrichtung 575 zum Bewegen der Mikrotiterplatte 510 relativ zu der Strahlungs-Austrittsöffnung 420 können einzelne Proben sukzessive vor die Austrittsöffnung positioniert werden..

[0074] Bei den Systemen 600 in Fig. 6 und 700 in Fig. 7 sind die Einrichtungen zum Positionieren der Mikrotiterplatte, zum Aufheizen von Proben mittels Nahfeld-Hohlwellenleiter und zur Temperaturregelung identisch zum Ausführungsbeispiel der Fig. 4 und 5. Unterschiede bestehen hier nur bezüglich des Aufbaus der Messeinrichtungen.

[0075] Beim System 600 von Fig. 6 wird das Licht der Lichtquelle 630 ohne Verwendung von Lichtleitern über einen schräggestellten Umlenkspiegel von oben auf die Probe eingestrahlt, während das Emissionslicht über einen Parabolspiegel zum Detektor gelangt (vgl. zum Beispiel erstes Ausführungsbeispiel).

[0076] Bei der Variante von Fig. 7 werden der Anregungspfad 732 und der Emissionspfad 736 über einen geometrischen Strahlteiler 770 in Form eines Lochspiegels separiert, der oberhalb der Messposition angeordnet ist und eine zentrische Öffnung aufweist, durch die das Anregungslicht unmittelbar von der oberhalb der Messposition angeordneten Lichtquelle 730 in eine Probe eingestrahlt werden kann. Das Emissionslicht gelangt über eine reflektierende Fläche des geometrischen Strahlteilers zum Detektor 740.

[0077] Fig. 8A zeigt ein Ausführungsbeispiel für eine Konfiguration zur Aufheizung einer Probe in einer Mikrotitrierplatte auf maximal die Siedetemperatur des eingesetzten Lösungsmittels für einen längeren Zeitraum. Auf ein Näpfchen 812 einer Mikrotitrierplatte 810 ist im Wesentlichen gasdicht ein Aufsatz 820 gebracht, der im Wesentlichen aus einem nach oben geöffneten Rohr aus einem nicht metallischen Material, z.B. kohlefaserdurchsetztem Kunststoff oder Glas besteht.

[0078] Der Aussendurchmesser des Aufsatzes ist in seinem auf ein Näpfchen 812 aufsetzbaren Einlassbereich geringfügig kleiner der Innendurchmesser des Näpfchens an seinem oberen offenem Ende, so dass der Aufsatz mit seinem Einlassbereich ein kleines Stück in das Näpfchen eingeführt werden kann. Anschliessend an der Einlassbereich ist eine nach aussen ragende Schulter ausgebildet, deren Aussendurchmesser etwas grösser als der Durchmesser der Näpfchenöffnung ist, so dass der Aufsatz das Näpfchen im Wesentlichen gasdicht abdichtet.

[0079] Durch Erwärmung der Probe 835 mittels Mikrowellenstrahlung von einer niedrigeren Temperatur T_1 auf eine höhere Temperatur $T_2 > T_1$ nach einem der oben beschriebenen Verfahren beginnt das Lösungsmittel zu siedend und steigt als Dampf nach oben ins Innere des Aufsatzes. Da durch die Verwendung von Mikrowellenstrahlung als Energiequelle das aufgesetzte Rohr im Wesentlichen nicht erwärmt wird, kühlt sich der Dampf an den Rohrwänden ab und kondensiert. Das flüssige Kondensat kann wieder zurück in das Näpfchen 812 tropfen.

[0080] In einer weiteren Ausführungsform gemäss Fig. 8B ist das Rohr dergestalt, dass es sich nach oben verjüngt. Durch diese Anordnung erreicht man eine effizientere Rekondensation des Lösungsmitteldampfes.

[0081] In einer anderen Ausführungsform hat das Rohr wie in Fig. 8C gezeigt eine nach oben hin ansteigende Wandstärke. Hierdurch erreicht man aufgrund der hohen Wärmekapazität des Rohres einen grösseren Wärmegradienten von T_2 nach T_1 und somit bei gegebener Rohrlänge eine effizientere Gaskondensation.

[0082] Fig. 9A zeigt ein Ausführungsbeispiel zur destillativen Trennung von flüssigen Substanzgemischen in Mikrotitrierplatten. Hierbei werden zwei benachbarte Näpfchen 812-1, 812-2 über eine zum zweiten Näpfchen hin abfallende Brücke 830 miteinander verbunden, dergestalt, dass die Brücke auf dem ersten Näpfchen 812-1, in dem sich das Substanzgemisch befindet und das als Destilliernäpfchen bezeichnet werden kann, im Wesentlichen gasdicht aufsitzt, während sie auf dem zweiten Näpfchen 812-2, das als Vorlagenäpfchen bezeichnet werden kann, so aufliegt, dass ein Gasaustausch mit der Umgebung stattfinden kann. Durch Erwärmung der Probe mit Mikrowellenstrahlung nach einem der oben beschriebenen Verfahren beginnt das Lösungsmittel zu siedend und steigt als Dampf nach oben. Da durch die Verwendung von Mikrowellenstrahlung als Energiequelle die aufgesetzte Brücke im Wesentlichen nicht erwärmt wird, kühlt sich der Dampf an den Brückenwänden ab und kondensiert. Das Kondensat fliesst an der abfallenden Seite der Brücke ab und gelangt so in das Vorlagenäpfchen. Unter Ausnutzung unterschiedlicher Siedepunkte eines Substanzgemischs können auf diese Weise zwei Fraktionen voneinander getrennt werden. Die Trennleistung kann gesteigert werden, indem in die Brücke nicht gezeigte Stege aufweist, die oberhalb des Destilliernäpfchens in den Gasraum ragen. An diesen Stegen kann der Dampf rekondensieren, herabtropfen und wieder in die Gasphase übergehen.

[0083] Hierdurch erhöht sich die Zahl der effektiven Destillationsschritte und die Trennleistung wird gesteigert. In der klassischen präparativen Chemie wird dieses Verfahren als Steigerung der Anzahl theoretischer Böden durch Einbringen einer Destillationskolonne bezeichnet (Kolonnendestillation).

[0084] In einem in Fig. 9B dargestellten Ausführungsbeispiel weist die Brücke eine in Richtung Vorlagenäpfchen steigende Wandstärke auf. Hierdurch erreicht man aufgrund der hohen Wärmekapazität der Brücke einen grösseren Wärmegradienten von T_2 nach T_1 und somit bei gegebener Brückenlänge eine effizientere Gaskondensation.

[0085] Ein weiteres in Fig. 9C gezeigtes Ausführungsbeispiel verwendet als Brücke ein gekrümmtes Rohr, das auf der Seite des Destilliernäpfchens eine im wesentlichen horizontale Öffnung zum Gasraum hin aufweist und auf der Seite des Vorlagenäpfchens eine im wesentlichen senkrechte Öffnung aufweist, so dass im Rohr kondensiertes Gas in das Vorlagenäpfchen tropfen kann.

[0086] Bei beiden oben geschilderten Verfahren zur Erwärmung von Proben in Mikrotitrierplatten mit Mikrowellenstrahlung zur Modifikation des molekularen Aufbaus oder zur Trennung eines homogenen Substanzgemischs wird die Mikrowellenstrahlung nicht so eingesetzt, dass unmittelbar durch die Beaufschlagung mit der Mikrowellenstrahlung die molekulare Integrität der Probe beeinflusst wird. Vielmehr dient die Mikrowellenstrahlung nur dazu, das Lösungsmittel durch Orientierungspolarisation der darin enthaltenen Dipole zu erwärmen. Dadurch ist gewährleistet, dass die gewonnen Erkenntnisse auch für grössere Substanzmengen skalieren.

[0087] Aktuelle Forschungsarbeiten untersuchen, inwieweit intensive Mikrowellenstrahlung die chemischen Eigenschaften von Substanzen direkt beeinflussen können. Diese Einflussnahme ist bei den beschriebenen Beispielen nicht vorgesehen, kann aber ggf. zusätzlich ausgenutzt werden, wenn leistungsstarke Mikrowellenquellen Verwendung finden.

[0088] Ausführungsformen der beanspruchten Erfindungen können einen oder mehrere der folgenden Vorteile bieten.

[0089] Eine ausschliesslich lokale Erwärmung der Probe: Hierdurch können wesentlich kürzere Aufheizzeiten im Bereich weniger Sekunden erreicht werden. Gleichzeitig wird der Geräteinnenraum nicht aufgeheizt und muss daher entsprechend nicht langsam abkühlen. Daher können Messungen bei unterschiedlichen Temperaturen in direkter Abfolge durchgeführt werden.

[0090] Eine exakte Temperaturregelung: Wird über eine IR-Diode oder einen anderen IR-Sensor die Temperatur der Probe in Echtzeit verfolgt, kann diese durch Einstellung der Mikrowellenleistung (im cw- oder im Pulsbetrieb) sehr präzise über eine Rückkopplung geregelt werden (feedback control). Somit erreicht man eine hochpräzise Probenthermostatisierung, die mit herkömmlichen Verfahren nicht in vergleichbarer Weise möglich ist.

[0091] Eine Erzeugung von Temperaturprofilen: Ein aktiver Temperatur-Regelkreis kann in Verbindung mit den kurzen Reaktionszeiten dafür sorgen, dass Anwender-spezifische Temperaturprofile gefahren werden können. Das ist einerseits z.B. für zweidimensionale Kinetikstudien von Vorteil und eröffnet andererseits das Feld der DNA-Hybridisierung: durch eine genaue Festlegung des Aufheiz- und Abkühlprofils können Hybridisierungsfehler nahezu vermieden werden.

[0092] Eine Erweiterung des Anwendungsspektrums der Geräte. Es ist nach Überlegungen der Erfinder möglich, im Rahmen u-chemischer Prozesse einfache Reaktions- und Trennschritte in einem Multilabel-Gerät mit einer Mikrowellenquelle als zentraler Energiequelle durchzuführen. In Kombination mit Injektoren oder auch Dispergiereinheiten kann hier mit entsprechenden Aufsätzen unter Rückfluss erhitzt und gerührt sowie von einem Well in ein Nachbarwell destilliert werden. Voraussetzung hierfür ist ein grosser Temperaturgradient, der erreicht wird, indem ein Aufheizen der Destillationsbrücke (z.B. als einfaches gebogenes Rohr ausgeführt) verhindert wird. Die lokale Erwärmung mit Hilfe von Mikrowellenstrahlung genügt dieser Anforderung.

[0093] Auf diese Weise kann sich ein Multilabelreader bzw. Mikroplatten-Lesegerät vom reinen Messgerät zum integrierten Syntheseroboter mit Analyseeinheit entwickeln. Ein solcher Ansatz ist für systemische Ansätze z.B. in der Polymerforschung äusserst hilfreich, da hier mit einer begrenzten Anzahl von Ausgangssubstanzen Reaktionsbedingungen und Konzentrationen durchpermutiert werden, um gewünschte Produkteigenschaften zu erzielen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Ermittlung von Eigenschaften von Proben mittels eines Mikroplatten-Lesegeräts, wobei die Proben in Näpfchen einer Mikrotiterplatte angeordnet sind, mit folgenden Schritten:
Füllen von Näpfchen einer Mikrotiterplatte mit Proben, die mindestens eine Probensubstanz in einem flüssigen Medium enthalten;
Aufheizen von Proben mittels einer Heizeinrichtung;
Anordnen der Mikrotiterplatte in einer Messposition innerhalb einer Messkammer des Mikroplatten-Lesegeräts;
Untersuchen von Proben vor, während und/oder nach dem Aufheizen in mindestens einem Betriebsmodus des Mikroplatten-Lesegeräts durch Messung von aus den Proben emittierter Strahlung;
dadurch gekennzeichnet, dass
zum Aufheizen der Proben Mikrowellenstrahlung verwendet wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zum Aufheizen Mikrowellenstrahlung aus einem Frequenzbereich von 2320 MHz bis 2450 MHz eingestrahlt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass in einer Aufheizphase mindestens zeitweise Mikrowellenstrahlung einer ersten Mikrowellenquelle und mindestens einer davon gesonderten zweiten Mikrowellenquelle gleichzeitig eingestrahlt wird.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine erste Mikrowellenquelle und eine zweite Mikrowellenquelle amplitudenmoduliert und/oder phasenmoduliert derart aufeinander abgestimmt gesteuert werden, dass durch die erste und die zweite Mikrowellenquelle eine zeitabhängig variierende Feldverteilung von Mikrowellenstrahlung erzeugt wird.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass beim Aufheizen im zeitlichen Mittel in mehreren oder allen Proben im Wesentlichen die gleiche Energiemenge deponiert wird.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Teil der Aufheizung während einer Messung durchgeführt wird.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ein nicht-propagierendes Mikrowellen-Evaneszenzfeld erzeugt wird, welches eine räumliche Ausdehnung hat, die eine selektive Aufheizung einzelner Proben erlaubt.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch eine kontaktlose Messung der Temperatur von Proben zur Ermittlung von Probentemperaturwerten, wobei vorzugsweise zur Messung der Temperatur von den Proben ausgehende Infrarotstrahlung gemessen wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, gekennzeichnet durch Steuern der Mikrowellenstrahlung in Abhängigkeit der Probentemperaturwerte oder davon abgeleiteter Werte.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass eine Messung der Temperatur von Proben mindestens phasenweise während der Aufheizung durchgeführt wird.
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Aufheizung durch Mikrowellenstrahlung dazu verwendet wird, die Probe in ihrem molekularen Aufbau zu modifizieren.
12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Aufheizung durch Mikrowellenstrahlung dazu verwendet wird, heterogene Probensysteme in einzelne Bestandteile aufzutrennen, insbesondere im Wege einer Destillation zwischen unmittelbar oder mittelbar benachbarten Näpfchen einer Mikrotiterplatte.
13. System (100, 200, 300, 500, 600, 700) zur Ermittlung von Eigenschaften von Proben (135), die in Näpfchen (112) einer Mikrotiterplatte (110, 210, 510) angeordnet sind, mit:
einer Messkammer (120) zur Aufnahme mindestens einer Mikrotiterplatte in einer Messposition;
einer Heizeinrichtung (190, 290, 390, 590) zum Aufheizen von Proben, die sich in Näpfchen der Mikrotiterplatte befinden;
Messeinrichtungen zum Untersuchen von in der Messkammer angeordneten Proben während und/oder nach dem Aufheizen in mindestens einem Betriebsmodus durch Messung von aus den Proben emittierter Strahlung;
dadurch gekennzeichnet, dass
die Heizeinrichtung (190, 290, 390, 590) mindestens eine Mikrowellenquelle (160-1, 160-2) zur Erzeugung von Mikrowellenstrahlung aufweist, welche zum Aufheizen auf Proben einstrahlbar ist.
14. System nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Heizeinrichtung (190) eine für Mikrowellenstrahlung im Wesentlichen dichte Heizkammer (150) mit einer metallischen Abschirmung (154) aufweist.
15. System nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Heizkammer (150) eine von der Messkammer (120) gesonderte Kammer ist und dass eine Transfereinrichtung (175) zum Transfer von Mikrotiterplatten (110) zwischen der Heizkammer (150) und der Messkammer (120) vorgesehen ist.
16. System nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Messkammer (220) als eine für Mikrowellenstrahlung im Wesentlichen dichte Heizkammer mit einer metallischen Abschirmung ausgelegt ist.
17. System nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Heizeinrichtung (190, 290) eine erste Mikrowellen-Sendeantenne (162-1, 262-1) und eine davon räumlich getrennte zweite Mikrowellen-Sendeantenne (162-2, 262-2) aufweist.
18. System nach einem der Ansprüche 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Heizeinrichtung (190) eine erste Mikrowellenquelle (160-1) und mindestens eine davon gesonderte zweite Mikrowellenquelle (160-2) aufweist.
19. System nach Anspruch 18, gekennzeichnet durch eine Steuereinrichtung (170), die derart konfiguriert ist, dass die erste Mikrowellenquelle (160-1) und die zweite Mikrowellenquelle (160-2) amplitudenmoduliert und/oder phasenmoduliert derart aufeinander abgestimmt steuerbar sind, dass durch die erste und die zweite Mikrowellenquelle eine zeitabhängig variierende Feldverteilung von Mikrowellenstrahlung erzeugbar ist.
20. System nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Heizeinrichtung einen mit einer Mikrowellenquelle (460) gekoppelten Nahfeld-Hohlwellenleiter (400) aufweist, der eine Strahlungs-Austrittsöffnung (420) aufweist, welche einen wirksamen Durchmesser (D) von weniger als der Hälfte der Wellenlänge der Mikrowellenstrahlung hat, wobei der Durchmesser vorzugsweise im Bereich von 0.5 mm bis 6 mm liegt.
21. System nach Anspruch 20, gekennzeichnet durch eine Probenmanipulationseinrichtung (575) zum Bewegen der Mikrotiterplatte (520) relativ zu der Strahlungs-Austrittsöffnung (420).
22. System nach einem der Ansprüche 13 bis 20, gekennzeichnet durch eine Temperaturmesseinrichtung (180) zur kontaktlosen Messung der Temperatur von Proben zur Ermittlung von Probentemperaturwerten, wobei vorzugsweise die Temperaturmesseinrichtung mindestens einen Temperatursensor (182, 282, 582) aufweist, der ausgewählt ist aus der Gruppe Infrarotdiode, Infrarot-Diodenarray und Infrarotkamera.
23. System nach Anspruch 22, gekennzeichnet durch Temperaturregelungseinrichtung, die dafür konfiguriert ist, die Mikrowellenstrahlung in Abhängigkeit der Probentemperaturwerte oder davon abgeleiteter Werte zu steuern.
24. System nach einem der Ansprüche 14 bis 19 oder 22 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass die Messeinrichtungen mindestens einen optischen Pfad (232, 332, 336) aufweisen, der durch eine für Mikrowellenstrahlung dichte Durchbrechung in der metallischen Abschirmung (255-1, 355-2) der Heizkammer (290, 390) führt, wobei vorzugsweise der optische Pfad durch einen Lichtleiter (333, 337) führt.

25. System nach einem der Ansprüche 14 bis 24, gekennzeichnet durch mindestens einen Aufsatz (820), der über einem oder mehreren Näpfchen derart anordenbar ist, dass verdampfte Flüssigkeit der Probe an Wandungen des Aufsatzes kondensieren und zurück in das oder die Näpfchen tropfen kann und/oder mindestens einen Aufsatz (830), der derart über einem oder mehreren Näpfchen anordenbar ist, dass verdampfte Flüssigkeit an den Wandungen des Aufsatzes kondensieren und so umgelenkt werden kann, dass die Flüssigkeit zumindest teilweise in ein mittelbar oder unmittelbar benachbartes Näpfchen tropfen kann.
26. Verwendung von Mikrowellenstrahlung zum Aufheizen von Proben, die in Näpfchen einer Mikrotiterplatte angeordnet sind, bei einem Verfahren zur Ermittlung biologischer oder anderer Eigenschaften der Proben.

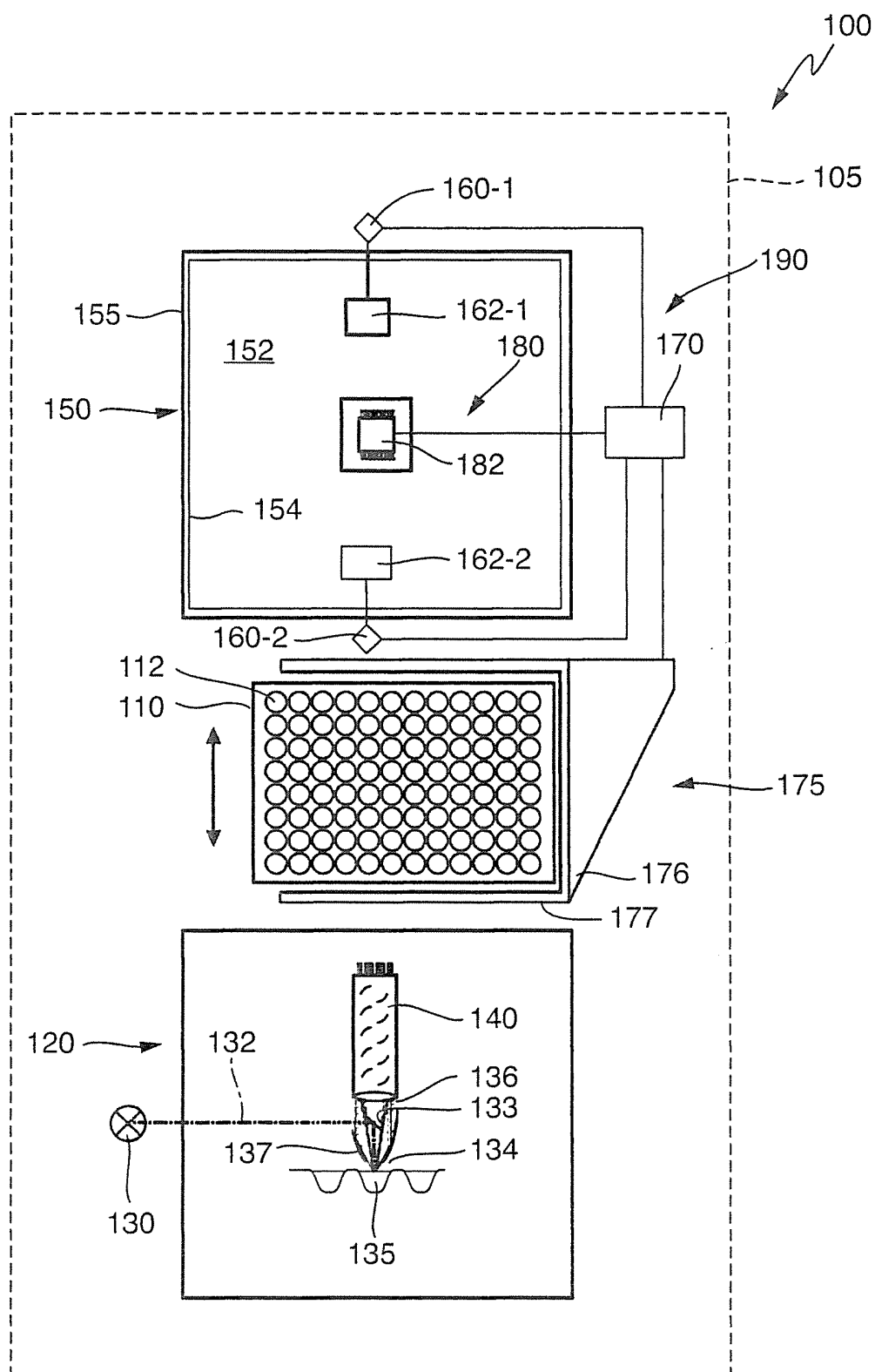


Fig. 1

