



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
25.03.2020 Patentblatt 2020/13

(51) Int Cl.:
B01L 7/00 (2006.01)

(21) Anmeldenummer: **18195975.0**

(22) Anmeldetag: **21.09.2018**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
Benannte Erstreckungsstaaten:
BA ME
Benannte Validierungsstaaten:
KH MA MD TN

(71) Anmelder: **Eppendorf AG**
22339 Hamburg (DE)

(72) Erfinder:
• **Wild, Michael**
22339 Hamburg (DE)
• **Schicke, Kirsten**
22339 Hamburg (DE)

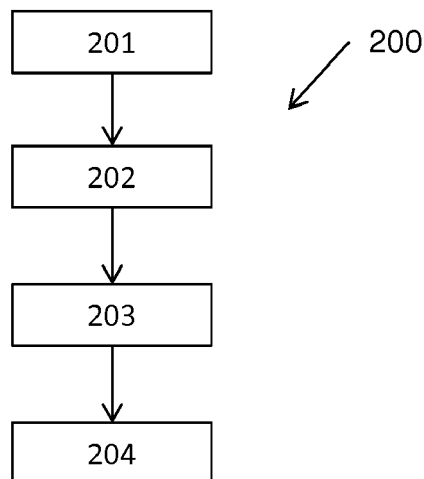
(74) Vertreter: **Wallinger Ricker Schlotter Tostmann**
Patent- und Rechtsanwälte mbB
Zweibrückenstraße 5-7
80331 München (DE)

(54) **VERFAHREN ZUR STEUERUNG EINES THERMOCYCLERS UND THERMOCYCLER**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Steuerung eines Thermocyclers und einen Thermocycler, bei dem eine Ermittlung mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit durch ein Temperierplandaten

und Laufzeitdaten verwendendes Auswertungsprogramm erfolgt, wodurch insbesondere das Temperierverhalten eines langsameren Thermocyclers auf einem schnelleren Thermocycler simuliert werden kann.

Fig. 4



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit für die Steuerung der Temperiereinrichtung eines Thermocyclers. Die Erfindung betrifft zudem einen Thermocycler, dessen Steuerung zur Durchführung eines solchen Verfahrens eingerichtet ist.

[0002] Ein Thermocycler ist ein Laborgerät, das in der Lage ist, die Temperatur mindestens einer Laborprobe zeitlich nacheinander auf eine vorbestimmte Temperatur einzustellen und für eine vorgegebene Dauer auf dieser Temperaturstufe zu halten. Der Ablauf dieser Temperatursteuerung ist zyklisch. Das heißt ein vorbestimmter Temperaturzyklus, also eine Abfolge von mindestens zwei Temperaturstufen, typischer Weise drei Temperaturstufen, wird wiederholt durchgeführt. Dieses Verfahren dient in der Regel der Durchführung einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

[0003] Bei der Durchführung von DNS-Vervielfältigung mit einer PCR ist der Benutzer für ein optimales Ergebnis darauf angewiesen, dass die Probe im zeitlichen Verlauf eines vom Benutzer vorgegebenen Temperierplans präzise und reproduzierbar temperiert wird.

[0004] Der Temperaturzyklus eines Thermocyclers wird vom Benutzer durch Einstellen eines Temperierplans, meist direkt an einer Bedieneinrichtung des Geräts, vorgegeben. Exemplarisch ist ein solcher Zyklus mit Einstellmöglichkeit in Fig. 2a mit Bezug auf eine Bildschirmanzeige eines beispielhaften erfindungsgemäßen Thermocyclers gezeigt. Dabei wird vom Benutzer die Höhe jeder Temperaturstufe eines Zyklus und deren Haltezeit eingestellt sowie die Gesamtzahl der zu absolvierenden Zyklen. Die Steuerung der Thermocycler sorgt dafür, dass der Temperierplan möglichst genau entsprechend diesen Vorgaben umgesetzt wird. Für den Benutzer meist nicht genau ermittelbar, verwendet die Gerätesteuerung dabei bestimmte Steuerungsparameter, die an die im Thermocycler verwendeten Hardwarekomponenten angepasst sind. Insbesondere weisen Peltierelemente, die in den Temperiereinrichtungen der Thermocycler meist als Temperierelemente zur Temperierung des Probenblocks (Thermoblocks) eingesetzt werden, unterschiedliche Leistungswerte auf. Das Ergebnis der Temperierung wird zudem durch alle

[0005] Hardware- und Materialparameter des Thermocyclers bestimmt, die einen Einfluss auf die Wärmeübertragung, also die Wärmezufuhr und Wärmeabfuhr, von den flüssigen Laborproben bis zum Peltierelement haben.

[0006] Wesentliche Leistungsparameter eines Thermocycler sind die maximale Heizrate und die maximale Kühlrate, mit der ein Thermoblock des Thermocyclers temperierbar ist. Exemplarisch ist ein solcher Leistungswert in Fig. 2b und Fig. 2c angegeben. Eine weitere Leistungscharakteristik ist das Einschwingverhalten beim Einstellen der Temperaturstufen des Thermoblocks mittels Temperaturregelung. Diese Leistungswerte sind für einen Thermocycler bzw. eine Klasse von Thermocyclern charakteristisch. Das Einschwingverhalten ist in der Regel darauf optimiert, eine Temperaturstufe schnell zu erreichen. Die entsprechende Gestaltung der Temperaturregelung ist gerätespezifisch und dem Anwender nicht bekannt. Werte für die maximale Heizrate und die maximale Kühlrate werden von den Herstellern meist in der Gerätespezifikation angegeben. Der eigentliche Temperaturverlauf am Thermoblock des Thermocyclers bzw. der Temperaturverlauf in den flüssigen Proben, der letztlich das Resultat der temperaturabhängigen Reaktionsfolgen (z.B. PCR) prägt, hängt nicht nur vom benutzerdefinierten Temperierplan ab sondern auch von den genannten hardware-spezifischen Leistungswerten.

[0007] In den der Erfindung zugrunde liegenden Untersuchungen an kommerziell erhältlichen Thermocyclern hat sich nun gezeigt, dass die maximalen Temperaturänderungsgeschwindigkeiten bzw. Rampenraten meist nicht oder nur kurzzeitig erreicht werden. Wie in Figur 3c gezeigt ist, lässt die Kenntnis der maximalen Temperaturänderungsgeschwindigkeit, die in der Figur als die steilste Gerade 2 dargestellt ist, nicht unmittelbar auf das Zeitintervall des Temperaturwechsels, hier als Δt_{s_cool} bezeichnet, schließen. In anderen Worten, das maximale Differential 2 der Temperaturkurve im Bereich des Zeitintervalls ist ungleich dem Differenzenquotienten 1 im Zeitintervall. Der Differenzenquotient im Zeitintervall wird nachfolgend auch als effektive Temperaturänderungsgeschwindigkeit bzw. effektive Heizrate/effektive Kühlrate bezeichnet. Der Differenzenquotient, ausgehend von einem ersten Zeitpunkt t1 (Ende des Zeitpunkts der ersten Temperaturstufe) und einem zweiten Zeitpunkt t2 (Anfang des Zeitpunkts der zweiten Temperaturstufe) und einer ersten Temperatur T1(t1) und einer zweiten Temperatur T2(t2), ist definiert als $(T2(t2) - T1(t1)) / (t2 - t1)$. In den Untersuchungen stellte sich heraus, dass die isolierte Betrachtung von herstellenseitig angegebenen Rampenraten oft nur bedingt aussagekräftig ist und sogar zu falschen Schlussfolgerungen hinsichtlich der rechnerischen Abschätzung der tatsächlichen PCR-Laufzeit eines bestimmten Thermocyclers führen kann. Teilweise waren die Laufzeiten bestimmter Thermocycler deutlich länger als gemäß der in den technischen Spezifikationen der Hersteller angegebenen Rampenraten zu erwarten war. Geringfügige Abweichungen in der Zeit bis zum Abschluss einer PCR können grundsätzlich aufgrund von Umgebungsfaktoren (z.B. Raumtemperatur, Geräteplatzierung, etc.) auftreten. Mehrere Wiederholungsläufe bestätigten jedoch, dass derartige Unterschiede nur innerhalb weniger Sekunden liegen. Es wurde geschlussfolgert, dass vielmehr die folgenden Aspekte stark zu den beobachteten Diskrepanzen beitragen: Für die verschiedenen Thermocycler werden die in den technischen Handbüchern angegebenen maximalen Rampenraten für unterschiedliche Zeiträume während des Rampenvorgangs von einer Temperatur zur nächsten erreicht - bei bestimmten Thermocyclern aber möglicherweise nur für kurze Zeit während jeder Rampenphase. Auch Temperaturregelungsarten oder die Einstellung des Reaktionsvolumens können das Rampenverhalten erheblich beeinflussen. Dies kann sogar dazu führen, dass eine Reaktion nach

dem Transfer eines PCR-Systems von einem Thermocycler zum anderen erneut optimiert werden muss.

[0008] Für die Durchführung einer PCR werden vom Anwender die hardwarespezifischen Parameter meist nicht beachtet. Stattdessen werden die Temperaturen (z.B. mit Hilfe eines Gradienten) optimiert, um eine optimale Ausbeute zu erhalten. Bei der Migration einer PCR auf eine andere Klasse von Thermocyclern verringert sich diese Ausbeute meist. Dies liegt nicht allein an der gegenüber dem Original-Gerät abweichenden Temperatur, sondern insbesondere auch an Abweichungen im dynamischen Verhalten, d.h. auf der Rampe und während des Einschwingens. Viele Benutzer meiden für die Wiederholung von Versuchen den Wechsel zu einem anderen Gerät, da dieses trotz gleicher Programmierung und Anwendung desselben Temperierplans nicht das gleiche Ergebnis erzeugt. Bei einem Austausch des Gerätes z.B. aufgrund eines Defektes oder der Erneuerung des Gerätebestandes ist - insbesondere beim Wechsel des Gerätetyps - eine aufwändige Requalifizierung erforderlich, um mit der geänderten Hardware frühere PCR-Ergebnisse zu reproduzieren. Da die Bedienprogramme der Thermocycler nur eine begrenzte Möglichkeit der Einflussnahme auf das Steuerungsprogramm und die Ansteuerung der Hardwarekomponenten bieten, kann für die Requalifizierung unter Umständen auch ein aufwändige Anpassung der Programmierung der Steuerung erforderlich sein.

[0009] Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe betrifft das Reproduzieren eines Temperaturverlauf in einem Thermocycler, wenn ein benutzerdefinierter Temperierplan erneut angewandt wird, insbesondere in einer Situation, in der sich die hardwarespezifischen Leistungswerte geändert haben, wie dies zum Beispiel bei einem Wechsel des Thermocyclers der Fall ist.

[0010] In einer bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung soll die Aufgabe gelöst werden, dem Benutzer den Wechsel von einem Thermocycler auf einen anderen Thermocycler mit anderen Leistungswerten zu erleichtern. Dazu ist der Thermocycler insbesondere gemäß den Definitionen der vorliegenden Erfindung gestaltet.

[0011] Die Erfindung löst diese Aufgabe jeweils durch das Verfahren gemäß Anspruch 1 und den Thermocycler gemäß Anspruch 9 sowie durch den Programcode gemäß Anspruch 12. Bevorzugte Ausgestaltungen der Erfindung sind Gegenstände der Unteransprüche und lassen sich zudem der Beschreibung und den Figuren der Erfindung entnehmen.

[0012] Die Erfindung beruht unter anderem auf der Beobachtung, dass für den Anwender die gesamte Laufzeit des auf dem jeweiligen Thermocycler ausgeführten Temperierplans leicht ermittelbar ist und in der Regel auch protokolliert wird. Der Anwender achtet auf diese Laufzeit, da diese beim Entwickeln des Temperierplans zur Bestimmung der Gesamtreaktionszeit bzw. zur Optimierung des Durchsatzes der wesentliche Parameter ist. Gemäß der Erfindung werden vom Benutzer ein vorbekannter Temperierplan und eine vorbekannte Laufzeit dieses Temperierplans angegeben.

[0013] Durch die Anwendung der Erfindung erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Reproduzierung eines Temperaturverlaufs. Es wird insbesondere das dynamische Verhalten, beinhaltend insbesondere die Rampenraten und Einschwingverhalten, eines Ursprungs-Thermocyclers nachgebildet bzw. simuliert, ohne dass dem Benutzer dadurch großer Aufwand in Form von Experimenten und der Eingabe zahlreicher Parameter entsteht.

[0014] Aus der Laufzeit eines auf einem Thermocycler durchlaufenen Temperierplans lassen sich die Temperaturänderungsgeschwindigkeiten, also insbesondere die Heiz- und Kühlraten, bestimmen, die die Temperiereinrichtung des Thermocyclers zum Erreichen der jeweiligen Temperaturstufe verwendet. Die Laufzeit beinhaltet dann die mindestens eine Haltezeit der mindestens einen Temperaturstufe des Temperierplans sowie mindestens ein Zeitintervall, während dem die Einstellung dieser mindestens einen Temperaturstufe in Abhängigkeit von mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit durchgeführt wird. Geht man beispielsweise davon aus, dass ein Thermocycler zum Kühlen zwischen den entsprechenden Temperaturstufen immer dieselbe Kühlrate verwendet und zum Heizen zwischen den entsprechenden Temperaturstufen immer dieselbe Heizrate verwendet, dann ergibt sich die Laufzeit T des aus Wiederholungen desselben Temperaturzyklus bestehenden Temperierplans aus den Zeitintervallen $\Delta t_{S_{heat}}$ des Aufheizens und den Haltezeiten $T_{S_{heat}}$ auf dieser höheren Temperaturstufe sowie aus den Zeitintervallen $\Delta t_{S_{cool}}$ des Abkühlens und den Haltezeiten $T_{S_{cool}}$ auf dieser niedrigen Temperaturstufe:

$$T = \sum_{S_{heat}=1}^n (T_{S_{heat}} + \Delta t_{S_{heat}}) + \sum_{S_{cool}=1}^m (T_{S_{cool}} + \Delta t_{S_{cool}})$$

$$T = \sum_{S_{heat}=1}^n \left(T_{S_{heat}} + \frac{\Delta S_{heat}}{r_H} \right) + \sum_{S_{cool}=1}^m \left(T_{S_{cool}} + \frac{\Delta S_{cool}}{r_C} \right)$$

[0015] Dabei ist r_H die Temperaturänderungsgeschwindigkeit (Heizrate), um den Temperierblock um eine Temperaturdifferenz ΔS_{heat} aufzuheizen, und r_C ist die Temperaturänderungsgeschwindigkeit (Kühlrate), um den Temperierblock

um eine Temperaturdifferenz ΔS_{cool} abzukühlen.

[0016] Im Rahmen der vorliegenden Anmeldung bezeichnen, falls nicht anders beschrieben, die Begriffe Heizrate, Kühlrate und Temperaturänderungsgeschwindigkeit jeweils die effektive Heizrate, die effektive Kühlrate und die effektive Temperaturänderungsgeschwindigkeit, und nicht etwa beim Temperaturwechsel kurzfristig vorliegende Extremwerte.

Bei den meisten kommerziell erhältlichen Thermocyclern stehen die effektive Heizrate und die effektive Kühlrate in einem etwa konstanten Verhältnis. Dieses lässt sich für bekannte Thermocycler einfach ermitteln und als Tabelle speichern. Diese Tabelle kann im erfindungsgemäßen Thermocycler bzw. Verfahren in einer Datenspeichereinrichtung abgespeichert sein. Die Heizrate ist meist höher als die Kühlrate. Dieses Verhältnis lässt mit der Angabe $r_H = 2 \cdot r_C$ in vielen Fällen für Thermocycler ausreichend genau annähern. Dann lässt sich die effektive Kühlrate bzw. effektive Heizrate aus der Laufzeit wie folgt berechnen:

$$T = \sum_{s_{heat}=1}^n \left(T_{s_{heat}} + \frac{\Delta s_{heat}}{2 r_C} \right) + \sum_{s_{cool}=1}^m \left(T_{s_{cool}} + \frac{\Delta s_{cool}}{r_C} \right)$$

$$T = \sum_{s_{heat}=1}^n \left(T_{s_{heat}} + \frac{\Delta s_{heat}}{2} \frac{1}{r_C} \right) + \sum_{s_{cool}=1}^m \left(T_{s_{cool}} + \Delta s_{cool} \frac{1}{r_C} \right)$$

$$T = \sum_{s_{heat}=1}^n T_{s_{heat}} + \frac{1}{r_C} \sum_{s_{heat}=1}^n \frac{\Delta s_{heat}}{2} + \sum_{s_{cool}=1}^m T_{s_{cool}} + \frac{1}{r_C} \sum_{s_{cool}=1}^m \Delta s_{cool}$$

$$T = \sum_{s_{heat}=1}^n T_{s_{heat}} + \sum_{s_{cool}=1}^m T_{s_{cool}} + \frac{1}{r_C} \left(\sum_{s_{heat}=1}^n \frac{\Delta s_{heat}}{2} + \sum_{s_{cool}=1}^m \Delta s_{cool} \right)$$

$$T - \sum_{s_{heat}=1}^n T_{s_{heat}} - \sum_{s_{cool}=1}^m T_{s_{cool}} = \frac{1}{r_C} \left(\sum_{s_{heat}=1}^n \frac{\Delta s_{heat}}{2} + \sum_{s_{cool}=1}^m \Delta s_{cool} \right)$$

$$r_C = \frac{\sum_{s_{heat}=1}^n \frac{\Delta s_{heat}}{2} + \sum_{s_{cool}=1}^m \Delta s_{cool}}{T - \sum_{s_{heat}=1}^n T_{s_{heat}} - \sum_{s_{cool}=1}^m T_{s_{cool}}}, r_H = 2 r_C,$$

unter der Bedingung, dass

$$T > \sum_{s_{heat}=1}^n T_{s_{heat}} - \sum_{s_{cool}=1}^m T_{s_{cool}}$$

[0017] Diese oder eine im Ergebnis vergleichbare Berechnung, insbesondere die Berechnung der eingerahmten Kühlrate und der Heizrate, wird vorzugsweise von einem Auswertungsprogramm durchgeführt, das auf einem Computer ausführbar ist bzw. auf der Datenverarbeitungseinrichtung eines erfindungsgemäßen Thermocyclers. Die Temperaturänderungsgeschwindigkeiten werden insbesondere unter der Annahme eines mittleren Einschwingverhaltens (Stan-

dard) ermittelt. Dies ist exemplarisch in Fig. 2d dargestellt. Dies wirkt sich auf die Eingangsgrößen ΔS_{heat} , ΔS_{cool} , $T_{S_{\text{heat}}}$ und $T_{S_{\text{cool}}}$ (für alle s) aus. Es kann annähernd angenommen werden, dass in den Zeitintervallen des Aufheizens und des Abkühlens jeweils eine konstante Zeitspanne (Einschwingzeitperiode) enthalten ist, die das Einschwingen des Regelkreises auf die jeweilige Höhe der Temperaturstufe berücksichtigt. Die Einschwingzeitperiode ist durch den Zeitraum zwischen dem Vorliegen der konstanten Temperaturänderungsgeschwindigkeit und dem Vorliegen einer einzustellenden Temperaturstufe bestimmt. Alternativ kann die Einschwingzeitperiode für bestimmte kommerzielle Thermocycler auch ermittelt werden und in einer Tabelle abgespeichert werden. Zudem kann eine Tabelle eine Vorauswahl aus einer begrenzten Auswahl an typischen Regelungsmodi enthalten. Die Tabelle kann im erfindungsgemäßen Thermocycler bzw. Verfahren in einer Datenspeichereinrichtung abgespeichert sein. Alternativ oder zusätzlich kann der erfindungsgemäße Thermocycler bzw. Verfahren dazu eingerichtet sein, dass der Benutzer -insbesondere durch Eingabe über eine Benutzerschnittstelleneinrichtung des Thermocyclers und eine so erfolgende Dateneingabe - den konstanten Wert der Einschwingzeitperiode als Variable ändert. Der Benutzer kann somit über eine Veränderung des Einschwingverhaltens das Ergebnis einfach korrigieren, sollte bei dem Verfahren die Ausbeute nicht stimmen.

[0018] Eine für das kontrollierte Einschwingen optimierte Temperaturregelung des Temperierblocks eines Thermocyclers ist grundsätzlich bekannt. Das Einschwingen auf die gewünschte Solltemperatur einer Temperaturstufe des Temperaturzyklus verwendet im Falle des Heizens ein Überspringen (englisch: overshoot) der im Temperierblock angelegten Temperatur auf einen maximalen Temperaturwert, der über dem einzustellenden Sollwert liegt, gefolgt von einem Unterschwingen auf einen Temperaturwert unterhalb des Sollwerts, um dann wieder auf einen geringeren Temperaturwert oberhalb des Sollwerts zu wechseln u.s.w., bis der Sollwert erreicht ist. Das Einschwingen lässt sich dann charakterisieren durch die Temperaturdifferenz der maximalen Temperatur des Überspringens (beim Kühlen: der minimalen Temperatur des Unterschwingens) und der Dauer des Überspringens bis zum Erreichen der Solltemperatur. Bei einem schnellen Einschwingen sind diese Temperaturdifferenz und die Dauer jeweils gering. Man kann dem Benutzer insbesondere eine Vorauswahl an einer begrenzten Anzahl von Einschwingmodi zur Auswahl vorgeben. Jeder solche Einschwingmodus kann durch bestimmte Werte für die genannte Temperaturdifferenz und Dauer, jeweils fürs Heizen und Kühlen, charakterisiert sein, also insbesondere durch jeweils zwei Wertepaare: Modus_x ($\text{Temperaturdifferenz}_x$, Dauer_x)_{Heizen}, ($\text{Temperaturdifferenz}_x$, Dauer_x)_{Kühlen}. Solche Modi kann man dem Anwender per Listenauswahl per Display anbieten, beispielsweise unter der Kennzeichnung "Fast", "Intermediate", "Standard", "Safe", wie dies im Ausführungsbeispiel der Figur 2d vorgesehen ist. Details zur Umsetzung solcher Temperaturregelungen unter Verwendung von "overshoot" sind beispielsweise bekannt aus EP 0 488 769 A2, dort beschrieben als "controlled overshoot algorithm". Die Temperaturregelung kann ferner erfolgen, indem zusätzlich die Wirkung der Temperaturregelung auf die Temperatur der flüssigen Probe beobachtet wird, die im Gefäß enthalten ist, das in den Thermoblock des Thermocyclers eingesetzt ist, wie beispielsweise bekannt aus EP 1 452 608 B1.

[0019] Das erfindungsgemäße Verfahren und/oder der erfindungsgemäße Thermocycler kann so eingerichtet sein, dass vom Benutzer -insbesondere über eine Benutzerschnittstelleneinrichtung des Thermocyclers- ein bestimmter kommerzieller Thermocycler TC_x auswählbar ist, z.B. über eine Listenauswahl, die an einem Display bzw. Touchscreen der Benutzerschnittstelleneinrichtung angezeigt und bedient werden kann. Der Thermocycler bzw. das Verfahren verfügt dann über die Zusatzinformation, dass die vom Benutzer angegebene Laufzeit T die Durchführung des Temperierplans auf dem Thermocycler des Typs TC_x betrifft. Da das erfindungsgemäße Verfahren und/oder der erfindungsgemäße Thermocycler auf die Tabellen zugreifen kann, in denen in Abhängigkeit von TC_x das Verhältnis r_H / r_C bzw. die Einschwingzeit abgespeichert ist, kann die Berechnung der Temperaturänderungsgeschwindigkeiten nach der durch den Benutzer vorgenommenen Auswahl von TC_x automatisch erfolgen.

[0020] Erfindungsgemäß dient das Verfahren zur Bestimmung mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit für die Steuerung der Temperiervorrichtung eines Thermocyclers, wobei die Steuerung einen Proben aufnehmenden Thermoblock des Thermocyclers zur Durchführung von Polymerasekettenreaktionen in diesen Proben gemäß eines Temperierplans temperiert, während dem zwischen Temperaturstufen gewechselt wird, indem die Temperatur mit einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit geändert wird, aufweisend die Schritte:

- Bereitstellen von Temperierplandaten, die die Haltezeit und die Temperatur mindestens einer Temperaturstufe des Temperierplans bestimmen;
- Bereitstellen von Laufzeitdaten, welche die Laufzeit bestimmen, die zur Ausführung des Temperierplans auf einem Thermocycler benötigt wird,
- Ermittlung dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit durch ein die Temperieplandaten und die Laufzeitdaten verwendendes Auswertungsprogramm;
- Bereitstellen der mindestens einen, zuvor ermittelten, Temperaturänderungsgeschwindigkeit für die Steuerung der Temperiervorrichtung des Thermocyclers in Abhängigkeit von dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit.

[0021] Vorzugsweise bestimmen die Temperierplandaten mindestens eine erste Haltezeit und eine erste Temperatur

einer ersten Temperaturstufe und mindestens eine zweite Haltezeit und eine zweite Temperatur einer zweiten Temperaturstufe des Temperierplans. Typischerweise weist ein Zyklus des Temperierplans auch drei Temperaturstufen auf, wenn es sich um eine PCR handelt, so dass die Temperierplandaten auch eine dritte Haltezeit und eine dritte Temperatur der dritten Temperaturstufe bestimmen. Die erste Temperatur wird als höher angenommen als die zweite Temperatur, wobei gemäß dem Temperierplan zwischen Temperaturstufen gewechselt wird, indem ausgehend von der ersten Temperatur mit einer ersten Temperaturänderungsgeschwindigkeit (Kühlgeschwindigkeit) gekühlt wird und ausgehend von der zweiten Temperatur mit einer zweiten Temperaturänderungsgeschwindigkeit (Heizgeschwindigkeit) geheizt wird.

[0022] Durch das Auswertungsprogramm wird vorzugsweise aus den Temperierplandaten und den Laufzeitdaten die mindestens eine erste Temperaturänderungsgeschwindigkeit ermittelt, die als Kühlgeschwindigkeit zur Einstellung der zweiten Temperaturstufe verwendet wird, und mindestens eine zweite Temperaturänderungsgeschwindigkeit ermittelt wird, die als Heizgeschwindigkeit zur Einstellung der ersten Temperaturstufe verwendet wird. Diese mindestens eine Kühlgeschwindigkeit und mindestens eine Heizgeschwindigkeit werden vorzugsweise für die Steuerung der Temperiervorrichtung des Thermocyclers bereitgestellt.

[0023] Während eines Zyklus des Temperierplans existiert insbesondere mindestens ein Zeitintervall, während dem mindestens eine konstante Temperaturänderungsgeschwindigkeit angewandt wird und das auch eine Einschwingzeitperiode enthalten kann, die durch den Zeitraum zwischen dem Vorliegen der konstanten Temperaturänderungsgeschwindigkeit und dem Vorliegen einer einzustellenden Temperaturstufe bestimmt sein kann, wobei während diesem Zeitraum durch die Steuerung der Temperiervorrichtung des Thermocyclers ein Einschwingvorgang durchgeführt wird, der Bestandteil der Temperaturregelung eines Thermocyclers ist, wobei das Verfahren den Schritt aufweist:

- Bereitstellen von Einschwingdaten, die Informationen über mindestens eine Einschwingzeitperiode enthalten,

wobei bei der Ermittlung dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit durch das Auswertungsprogramms insbesondere auch die Einschwingdaten verwendet werden.

[0024] Vorzugsweise beinhaltet das Verfahren den Schritt:

- Bereitstellen dieser Einschwingdaten durch Eingabe eines Benutzers an einer Benutzerschnittstelleneinrichtung einer Datenverarbeitungseinrichtung, mittels der das Auswertungsprogramm ausgeführt wird.

[0025] Die Laufzeit kann zudem auch ein Latenzintervall beinhalten, während dem zu Beginn eines Temperierplans zunächst ein beheizbarer Deckel, der den die Proben enthaltenden Temperierblock des Thermocycler während der Durchführung der Polymerasekettenreaktion abdeckt, auf eine Solltemperatur eingestellt wird, wobei die Laufzeitdaten auch die Information über dieses Latenzintervall beinhalten.

[0026] Das erfindungsgemäße Verfahren dient vorzugsweise der Steuerung der Temperiervorrichtung eines Thermocyclers, wobei das Verfahren der Steuerung der Temperiervorrichtung vorzugsweise ein Verfahren zur Ermittlung mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit aus Laufzeitdaten und Temperierplandaten enthält. Der Thermocycler weist dabei die Temperiervorrichtung zum Temperieren eines die Proben aufnehmenden Thermoblocks zur Durchführung von Polymerasekettenreaktionen in diesen Proben gemäß des im erfindungsgemäßen Verfahren genannte Temperierplans auf, und weist eine elektronische Steuerungseinrichtung auf, die zur Steuerung der Temperiervorrichtung mittels Steuerungsparameter eingerichtet ist. Dabei weist das Verfahren der Steuerung der Temperiervorrichtung eines Thermocyclers die Schritte des Verfahrens zur Ermittlung mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit aus Laufzeitdaten und Temperierplandaten und die folgenden Schritte auf:

- Verwenden der mindestens einen, zuvor ermittelten, mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit zur Bestimmung von Steuerungsparametern, welche diese mindestens eine Temperaturänderungsgeschwindigkeit beinhalten und welche einen dem Temperierplan entsprechenden Temperiersteuerungsplan bestimmen;
- Steuern der Temperiervorrichtung mittels der Steuerungsparameter und der elektronischen Steuerungseinrichtung, um diesen Temperiersteuerungsplan unter Verwendung dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit auszuführen.

[0027] Das Verfahren zur Steuerung der Temperiervorrichtung ist insbesondere ein Verfahren zur Steuerung eines ersten Thermocyclers durch die Simulation des Temperieverhaltens eines zweiten Thermocyclers, wobei das Verfahren zur Steuerung der Temperiervorrichtung das Verfahren zur Ermittlung mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit aus Temperierplandaten und Laufzeitdaten beinhaltet, die das Temperieverhaltens des zweiten Thermocyclers charakterisieren. Dabei ist insbesondere der erste Thermocycler mit einer ersten maximalen Temperaturänderungsgeschwindigkeit betreibbar, die eine Kühlgeschwindigkeit oder eine Heizgeschwindigkeit ist, und der zweite Thermocycler ist insbesondere mit einer zweiten maximalen Temperaturänderungsgeschwindigkeit betreibbar, die eine Kühlgeschwindigkeit oder eine Heizgeschwindigkeit ist, wobei die erste maximale Temperaturänderungsgeschwindigkeit größer ist

oder gleich ist der zweiten maximalen Temperaturänderungsgeschwindigkeit. Kurz gesagt, temperiert der erste Thermocycler vorzugsweise schneller als der zweite Thermocycler. Beispiel für einen solchen Thermocycler, dessen maximale effektive Heiz- und Kühlrate größer sind als die meisten maximalen effektiven Heiz- und Kühlraten anderer kommerziell erhältlicher Thermocycler, ist der Mastercycler® X50 der Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland. Der Mastercycler® X50 heizt mit maximal 10 °C/s und kühlt mit maximal 5 °C/s.

[0028] Dabei weist der erste Thermocycler die Temperiervorrichtung zum Temperieren eines die Proben aufnehmenden Thermoblocks zur Durchführung von Polymerasekettenreaktionen in diesen Proben gemäß des im Verfahren zur Ermittlung mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit definierten Temperierplans auf, und eine elektronische Steuerungseinrichtung, die zur Steuerung der Temperiervorrichtung eingerichtet ist. Das Verfahren zur Steuerung der Temperiervorrichtung weist insbesondere die Schritte des Verfahrens zur Ermittlung mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit aus Temperierplandaten und Laufzeitdaten und die folgenden Schritte auf:

- Verwenden der mindestens einen, zuvor ermittelten, mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit zur Bestimmung von Steuerungsparametern, welche diese mindestens eine Temperaturänderungsgeschwindigkeit beinhalten und welche einen dem Temperierplan entsprechenden Temperiersteuerungsplan bestimmen;
- Steuern der Temperiervorrichtung mittels der Steuerungsparameter und der elektronischen Steuerungseinrichtung, um diesen Temperiersteuerungsplan unter Verwendung dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit auszuführen.

[0029] Dabei ist die mindestens eine Temperaturänderungsgeschwindigkeit insbesondere kleiner als die erste maximale Temperaturänderungsgeschwindigkeit.

[0030] Die Erfindung betrifft einen Thermocycler, insbesondere zur Durchführung von Polymerasekettenreaktionen in Laborproben, aufweisend:

- eine Temperiervorrichtung zum Temperieren eines die Proben aufnehmenden Thermoblocks gemäß eines Temperierplans, während dem zwischen Temperaturstufen gewechselt wird, indem die Temperatur am Thermoblock mit einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit geändert wird;
- eine elektronische Steuerungseinrichtung, die eine Datenverarbeitungseinrichtung aufweist und die zur Steuerung der Temperiervorrichtung eingerichtet ist, um die folgenden Schritte durchzuführen:

- Verwenden von Temperierplandaten, die den Temperierplan bestimmen, und von Laufzeitdaten, die die Laufzeit des Temperierplans bestimmen, und Verwenden der mindestens einen, zuvor, insbesondere gemäß des Verfahrens zur Ermittlung mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit aus Temperierplandaten und Laufzeitdaten, ermittelten, mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit zur Bestimmung von Steuerungsparametern, welche diese mindestens eine Temperaturänderungsgeschwindigkeit beinhalten und welche einen dem Temperierplan entsprechenden Temperiersteuerungsplan bestimmen;
- Steuern der Temperiervorrichtung mittels der Steuerungsparameter und der elektronischen Steuerungseinrichtung, um diesen Temperiersteuerungsplan unter Verwendung dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit auszuführen.

[0031] Die elektronische Steuerungseinrichtung des Thermocyclers ist insbesondere zur Durchführung des Verfahrens zur Ermittlung mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit aus Temperierplandaten und Laufzeitdaten eingerichtet, wobei die elektronische Steuerungseinrichtung dazu eingerichtet ist, mittels der Datenverarbeitungseinrichtung der elektronischen Steuerungseinrichtung ein Auswertungsprogramm auszuführen, und die zur Ausführung folgender Schritte eingerichtet ist:

- Erfassen von Temperierplandaten, welche die Haltezeit und die Temperatur mindestens einer Temperaturstufe des Temperierplans bestimmen;
- Erfassen von Laufzeitdaten, welche die Laufzeit bestimmen, die zur Ausführung des Temperierplans auf einem Thermocycler benötigt wird;
- Ermittlung dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit mittels des die Temperierplandaten und die Laufzeitdaten verwendenden Auswertungsprogramms;
- Verwenden der mindestens einen, durch das Auswertungsprogramm ermittelten Temperaturänderungsgeschwindigkeit für die Steuerung der Temperiervorrichtung des Thermocyclers in Abhängigkeit von dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit.

[0032] Die Datenverarbeitungseinrichtung der elektronischen Steuerungseinrichtung weist vorzugsweise eine Schnittstelleneinrichtung auf, über die eine Datenverbindung mit einer externen Datenverarbeitungseinrichtung herstellbar ist,

wobei insbesondere auf dieser externen Datenverarbeitungseinrichtung das Verfahren zur Ermittlung mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit aus Temperierplandaten und Laufzeitdaten durchgeführt wurde, um die mindestens eine Temperaturänderungsgeschwindigkeit bereitzustellen, wobei die Datenverarbeitungseinrichtung der elektronischen Steuerungseinrichtung dazu eingerichtet ist, diese mindestens eine Temperaturänderungsgeschwindigkeit, insbesondere auch die Temperierplandaten und/oder die Laufzeitdaten, über die Datenverbindung zu empfangen.

[0033] Vorzugsweise weist der Thermocycler eine Benutzerschnittstelleneinrichtung auf, wobei die elektronische Steuerungseinrichtung dazu eingerichtet ist, die von einem Benutzer über die Benutzerschnittstelleneinrichtung eingegebenen Temperierplandaten zu erfassen, und die von einem Benutzer über die Benutzerschnittstelleneinrichtung eingegebenen Laufzeitdaten zu erfassen.

[0034] Die Erfindung betrifft zudem einen Programmcode, der die nachfolgenden Schritte ausführt, wenn er mittels einer Datenverarbeitungseinrichtung, insbesondere der Datenverarbeitungseinrichtung einer elektronischen Steuerungseinrichtung eines Thermocyclers, ausgeführt wird:

- Erfassen von Temperierplandaten, die insbesondere von einem Benutzer über eine mit der Datenverarbeitungseinrichtung verbundenen Benutzerschnittstelleneinrichtung, die insbesondere ein Teil des Thermocyclers ist, eingegeben werden und welche die Haltezeit und die Temperatur mindestens einer Temperaturstufe des Temperierplans bestimmen;
- Erfassen von Laufzeitdaten, die insbesondere von einem Benutzer über eine mit der Datenverarbeitungseinrichtung verbundenen Benutzerschnittstelleneinrichtung, die insbesondere ein Teil des Thermocyclers ist, eingegeben werden und welche die Laufzeit bestimmen, die zur Ausführung des Temperierplans auf einem Thermocycler verwendet wird,
- Ermittlung dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit mittels des die Temperierplandaten und die Laufzeitdaten verwendenden Auswertungsprogramms, das insbesondere von der Datenverarbeitungseinrichtung ausgeführt wird;
- Bereitstellen der mindestens einen, durch das Auswertungsprogramm ermittelten Temperaturänderungsgeschwindigkeit für die Steuerung der Temperiervorrichtung des Thermocyclers in Abhängigkeit von dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit;
- Verwenden der mindestens einen, zuvor ermittelten, mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit zur Bestimmung von Steuerungsparametern, welche diese mindestens eine Temperaturänderungsgeschwindigkeit beinhalten und welche einen Temperiersteuerungsplan bestimmen;
- Steuern der Temperiervorrichtung mittels der Steuerungsparameter und der elektronischen Steuerungseinrichtung, um diesen Temperiersteuerungsplan unter Verwendung dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit auszuführen.

[0035] Die Erfindung betrifft auch die Verwendung des Verfahrens zur Ermittlung mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit aus Temperierplandaten und Laufzeitdaten zur Steuerung der Temperiervorrichtung eines ersten Thermocyclers durch die Simulation des Temperieverhaltens eines zweiten Thermocyclers. Diese Simulation hilft dem Anwender bei der Migration vom älteren, leistungsschwächeren zweiten Thermocycler auf den leistungsstärkeren ersten Thermocycler.

[0036] Ein Thermocycler ist ein Gerät, das in der Lage ist, die Temperatur mindestens einer Probe zeitlich nacheinander auf eine vorbestimmte Temperatur einzustellen und für eine vorgegebene Haltezeit auf dieser Temperaturstufe zu halten. Der Ablauf dieser Temperatursteuerung ist zyklisch. Das heißt ein vorbestimmter Temperaturzyklus, also eine Abfolge von mindestens zwei Temperaturstufen, wird wiederholt durchgeführt. Dieses Verfahren dient insbesondere der Durchführung einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

[0037] Ein Thermocycler, insbesondere die Behandlungseinrichtung des Thermocyclers, weist vorzugsweise einen Thermoblock auf. Ein Thermoblock ist ein Probenhalter aus einem wärmeleitenden Material, meistens ein metallhaltiges Material oder ein Metall, insbesondere Aluminium oder Silber. Der Probenhalter weist eine Kontaktierseite auf, die durch mindestens eine Heiz-/Kühleinrichtung des Thermocyclers, insbesondere mindestens ein Peltierelement, vorzugsweise mehrere, insbesondere sechs Peltierelemente, kontaktiert wird.

[0038] Der Thermocycler, insbesondere die Behandlungseinrichtung des Thermocyclers, weist eine Regeleinrichtung mit mindestens einem Regelkreis auf, dem als Stellglied die mindestens eine Heiz-/Kühleinrichtung und als Messglied mindestens eine Temperaturmesseinrichtung zugeordnet sind. Mittels der Regeleinrichtung wird die Temperatur einer Temperaturstufe geregelt. Ein Kühlkörper des Thermocyclers dient zur Kühlung von Abschnitten des Thermocyclers, insbesondere der Kühlung der Peltierelemente.

[0039] Der Thermocycler, insbesondere die Behandlungseinrichtung des Thermocyclers, kann weitere Heiz- und/oder Kühlelemente aufweisen. Vorzugsweise weist der Thermocycler, insbesondere die Behandlungseinrichtung des Thermocyclers, eine Zeitgebereinrichtung auf, mit der zeitliche Parameter der Einstellung des Temperaturzyklus steuerbar sind. Die gerätegesteuerte Behandlung der mindestens einen Laborprobe entspricht bei einem Thermocycler einer

Temperaturzyklusbehandlung, der die mindestens eine Probe unterzogen wird. Mögliche Parameter, insbesondere Programmparameter, insbesondere Nutzerparameter, die zur Beeinflussung einer Temperaturzyklusbehandlung in einem Temperierplan verwendet werden, definieren insbesondere die Temperatur einer Temperaturstufe, die Haltezeit einer Temperaturstufe, die Steuerung weiterer Heiz- und/oder Kühlelemente, und/oder die Anzahl von Temperaturstufen oder Zyklen, und/oder mindestens einen Ablaufparameter, der den Ablauf, insbesondere die Reihenfolge, eines aus mehreren Schritten bestehenden Temperaturkontrollprogramms beeinflusst oder definiert.

[0040] Der Thermocycler weist insbesondere eine elektronische Steuereinrichtung auf. Eine Steuereinrichtung weist im Rahmen der vorliegenden Erfindung generell insbesondere eine Datenverarbeitungseinrichtung, insbesondere eine Recheneinheit (CPU) zum Verarbeiten von Daten und/oder einen Mikroprozessor auf oder ist eine Datenverarbeitungseinrichtung. Die Steuereinrichtung bzw. eine Recheneinheit der Steuereinrichtung eines Thermocyclers ist vorzugsweise auch zum programm-basierten Steuern des Temperierens des Thermoblocks eingerichtet.

[0041] Die Datenverarbeitungseinrichtung weist vorzugsweise eine Recheneinheit auf, insbesondere eine CPU, ferner vorzugsweise mindestens eine Datenspeichereinrichtung, insbesondere zur flüchtigen und/oder dauerhaften Speicherung von Daten. Die Datenverarbeitungseinrichtung ist vorzugsweise dazu ausgebildet, über eine Schnittstelleneinrichtung eine Datenverbindung zu einem externen Computer oder Laborgerät, insbesondere einem Thermocycler, herzustellen.

[0042] Die Verwendung eines Thermocyclers zur zyklischen Temperierung von Laborproben, insbesondere zur Durchführung einer PCR in diesen Laborproben, ist eine gerätegesteuerte Behandlung, also insbesondere eine zumindest teilautomatisierte Behandlung. Bei einer teilautomatisierten Behandlung ist es insbesondere möglich, dass die Behandlung so durchgeführt wird, dass nach dem Starten der Behandlung und vor dem Beenden der Behandlung mindestens eine Benutzereingabe erfolgt, mit der der Benutzer die laufende Behandlung beeinflussen kann, insbesondere indem er z.B. eine über eine Benutzerschnittstelleneinrichtung des Thermocyclers erfolgende automatische Abfrage beantwortet, insbesondere eine Eingabe bestätigt oder verneint oder andere Eingaben vornimmt. Bei der teilautomatisierten Behandlung ist es insbesondere möglich, dass die Behandlung mehrere Behandlungsschritte aufweist, die insbesondere zeitlich nacheinander automatisch durchgeführt werden, und mindestens einen Behandlungsschritt aufweist, der eine, insbesondere über eine Benutzerschnittstelleneinrichtung erfolgende, Benutzereingabe erfordert. Beispiele für derartige Nutzereingaben an einem Thermocycler sind hier die Eingabe von Temperierplandaten, die Eingabe der Laufzeit, und/oder optional die Eingabe bzw. Auswahl eines der eingegebenen Laufzeit zugeordneten Thermocyclers TC_x.

[0043] Die gerätegesteuerte Behandlung ist vorzugsweise eine programmgesteuerte Behandlung, also eine durch ein Programm gesteuerte Behandlung. Unter einer programmgesteuerten Behandlung einer Probe ist zu verstehen, dass der Vorgang der Behandlung im Wesentlichen durch Abarbeiten einer Mehrzahl oder Vielzahl von Programmschritten erfolgt. Vorzugsweise erfolgt die programmgesteuerte Behandlung unter Verwendung mindestens eines Programmparameters, insbesondere mindestens eines vom Benutzer gewählten Programmparameters. Ein von einem Benutzer gewählter Parameter wird auch als Nutzerparameter bezeichnet. Typische Nutzerparameter bei einem Thermocycler bestimmen den Temperierplan, insbesondere die Höhe und Haltezeit der Temperaturstufen eines Temperierzyklus, die Gesamtzahl der Zyklen, sowie im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch die Laufzeit des Temperierplans, die dem Nutzer aus früheren Thermocycler-Anwendungen desselben Temperierplans bekannt ist. Die programmgesteuerte Behandlung erfolgt vorzugsweise mithilfe einer digitalen Datenverarbeitungseinrichtung, die insbesondere Bestandteil der Steuereinrichtung des Laborgeräts sein kann. Die Datenverarbeitungseinrichtung kann mindestens einen Prozessor, d.h. eine CPU aufweisen, und/oder mindestens einen Mikroprozessor aufweisen. Die programmgesteuerte Behandlung wird vorzugsweise entsprechend den Vorgaben eines Programms gesteuert und/oder durchgeführt, insbesondere eines Steuerprogramms. Insbesondere ist bei einer programmgesteuerten Behandlung zumindest nach Erfassung der benutzerseitig erforderlichen Programmparameter im Wesentlichen keine Benutzertätigkeit erforderlich.

[0044] Unter einem Programmparameter wird eine Variable verstanden, die innerhalb eines Programms oder Unterprogramms, für mindestens eine Durchführung (Aufruf) des Programms oder Unterprogramms gültig, in vorbestimmter Weise eingestellt werden kann. Der Programmparameter wird, z.B. vom Benutzer, festgelegt und steuert das Programm oder Unterprogramm und bewirkt eine Datenausgabe in Abhängigkeit von diesem Programmparameter. Insbesondere beeinflusst und/oder steuert der Programmparameter und/oder steuern die vom Programm ausgegebenen Daten die Steuerung des Geräts, insbesondere die Steuerung der Behandlung mittels der mindestens einen Behandlungseinrichtung.

[0045] Ein Programmparameter kann ein benutzerseitig erforderlicher Programmparameter sein. Ein benutzerseitig erforderlicher Programmparameter zeichnet sich dadurch aus, dass er für die Ausführung einer Behandlung erforderlich ist. Andere Programmparameter, die nicht benutzerseitig erforderlich sind, können aus den benutzerseitig erforderlichen Programmparametern abgeleitet werden oder anderweitig verfügbar gemacht werden, insbesondere wahlweise vom Benutzer eingestellt werden. Die Einstellung eines Programmparameters durch einen Benutzer erfolgt insbesondere durch Anzeige einer Auswahl von möglichen vorgegebenen Werten aus einer im Laborgerät gespeicherten Liste von vorgegebenen Werten, wobei der Benutzer aus dieser Liste den gewünschten Parameter auswählt und somit einstellt. Dies gilt beispielsweise für die Auswahl eines Thermocyclers TC_x, der vom Benutzer einer bekannten Laufzeit eines

Temperierplans zugeordnet wird. Es ist auch möglich, dass dieser Programmparameter eingestellt wird, indem der Benutzer den Wert eingibt, indem er z.B. über einen Ziffernblock eine Zahl eingibt, die dem gewünschten Wert entspricht oder indem der Benutzer einen Wert kontinuierlich oder in Inkrementen erhöht bzw. erniedrigt, bis dieser dem gewünschten Wert entspricht, und den Wert so einstellt. Andere Formen der Eingabe, z.B. durch Sprachsteuerung und/oder

Gestensteuerung sind denkbar.

[0046] Unter einem Programm wird insbesondere ein Computerprogramm verstanden. Ein Programm ist eine Folge von Anweisungen, insbesondere bestehend aus Deklarationen und Instruktionen, um auf einer digitalen Datenverarbeitungsanlage eine bestimmte Funktionalität, Aufgaben- oder Problemstellung bearbeiten und/oder lösen zu können. Ein Programm liegt in der Regel als Software vor, die mit einer digitalen Datenverarbeitungsanlage verwendet wird. Das Programm kann insbesondere als Firmware vorliegen, im Fall der vorliegenden Erfindung insbesondere als Firmware der Steuereinrichtung des Laborgeräts. Das Programm liegt meist auf einem Datenträger als ausführbare Programmdatei, häufig im sogenannten Maschinencode vor, die zur Ausführung in den Arbeitsspeicher des Rechners der digitalen Datenverarbeitungsanlage geladen wird. Das Programm wird als Abfolge von Maschinen-, d. h. Prozessorbefehlen von dem/den Prozessoren des Computers verarbeitet und damit ausgeführt. Unter 'Computerprogramm' wird insbesondere auch der Quelltext des Programms verstanden, aus dem im Verlauf der Steuerung des Laborgerätes der ausführbare Code entstehen kann.

[0047] Unter einem Steuerprogramm wird ein ausführbares Computerprogramm verstanden, das vorzugsweise die gewünschte Behandlung der mindestens einen Probe steuert und/oder durchführt, insbesondere in Abhängigkeit von mindestens einem Programmparameter. Dieser Programmparameter kann ein vom Benutzer beeinflusster und/oder eingestellter Programmparameter sein. Die Behandlung kann insbesondere gesteuert werden, indem die Steuereinrichtung in Abhängigkeit von den Programmparametern einen oder mehrere Steuerparameter erzeugt, mittels derer die mindestens eine Behandlungseinrichtung gesteuert wird. Vorzugsweise weist das Laborgerät ein Betriebssystem auf, das ein Steuerprogramm sein kann oder aufweisen kann. Das Steuerprogramm kann insbesondere ein Betriebssystem des Laborgeräts bezeichnen oder einen Bestandteil des Betriebssystems. Das Betriebssystem steuert die Behandlung und weitere Betriebsfunktionen des Laborgeräts. Das Steuerprogramm kann durch Steuerparameter bestimmbar sein, die von der Steuereinrichtung aus Programmparametern bzw. Nutzerparametern abgeleitet sein können.

[0048] Das Steuerprogramm kann insbesondere mit der Benutzerschnittstelleneinrichtung signalverbunden sein, und/oder kann die Benutzerschnittstelleneinrichtung steuern. Die Steuereinrichtung der Benutzerschnittstelleneinrichtung kann in die Steuereinrichtung des Laborgeräts integriert sein, oder kann getrennt von dieser Steuereinrichtung ausgebildet sein. Die Steuereinrichtung der Benutzerschnittstelleneinrichtung kann in die Steuerung des Laborgeräts integriert sein, kann vom Steuerprogramm steuerbar sein und/oder kann insbesondere in das Steuerungsprogramm integriert sein. Das Steuerprogramm kann weitere vorzugsweise vorgesehene Funktionen des Laborgeräts steuern, zum Beispiel eine Energiesparfunktion des Laborgeräts oder eine Kommunikationsfunktion zur Kommunikation mit externen Datenverarbeitungseinrichtungen, die insbesondere separat zum Laborgerät vorgesehen sind und insbesondere nicht ein Bestandteil des Laborgeräts sind.

[0049] Der Thermoblock des Thermocyclers weist insbesondere eine Vielzahl von Aufnahmen für Probenbehältnisse auf. Die Steuereinrichtung des Thermocyclers kann dazu eingerichtet sein, eine Information in Form von Probenbehältnisdaten zu erfassen, die mit der Laufzeit und dem Temperierplan assoziiert sind. Es ist beispielsweise möglich, dass der Benutzer auf einem älteren Thermocycler TCx eine thermozyklisch gesteuerte Reaktion, insbesondere PCR, durchgeführt hat, während eine bestimmte Anzahl von Probenbehältnissen eines bestimmten Typs mit Laborproben bestimmter Anzahl und eines bestimmten Volumens im Thermoblock des Thermocyclers TCx angeordnet waren. Das Auswertungsprogramm kann dazu eingerichtet sein, solche Probenbehältnisdaten, insbesondere die Anzahl von Probenbehältnissen, der Typ der (des) Probenbehältnisse(s), Anzahl/Volumen der Laborproben, bei der Bestimmung der mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit aus den Laufzeitdaten und den Temperierplandaten zu berücksichtigen.

[0050] Ein Probenbehältnis kann ein Einzelbehältnis sein, in dem nur eine einzige Probe enthalten ist, oder kann ein Mehrfachbehältnis sein, in dem mehrere Einzelbehältnisse miteinander verbunden angeordnet sind.

[0051] Ein Einzelbehältnis kann ein offenes Behältnis oder ein verschliessbares Behältnis sein. Bei einem verschliessbaren Behältnis kann ein Deckelelement, insbesondere eine Verschlusskappe, vorgesehen sein. Das Deckelelement kann fest mit dem Behältnis verbunden sein, z.B. als Klappdeckel oder Klappverschlusskappe, oder kann als separate Komponent verwendet werden.

[0052] Vorzugsweise sind bei einem Mehrfachbehältnis die mehreren Einzelbehältnisse in festen Positionen zueinander angeordnet, insbesondere entsprechend den Kreuzungspunkten eines Gittermusters angeordnet. Die vereinfacht die automatisierte Ansteuerung der Positionen und insbesondere die individuellen Adressierung von Proben. Ein Mehrfachbehältnis kann als Plattenelement ausgebildet sein, bei dem die Einzelbehältnisse so verbunden sind, dass sie eine plattenförmige Anordnung bilden. Die Einzelbehältnisse können als Vertiefungen in einer Platte ausgebildet sein oder können über Stegelemente miteinander verbunden sein. Das Plattenelement kann ein Rahmenelement aufweisen, in dem die Einzelbehältnisse gehalten werden. Diese Verbindungen von Komponenten können integrale Verbindungen

sein, d.h. stoffschlüssige Verbindungen und/oder durch einen gemeinsamen Spritzgussprozess erzeugte Verbindungen sein, oder können kraftschlüssig (englisch "force-fit") und/oder formschlüssig (englisch "form-fit") erzeugt sein. Das Plattenelement kann insbesondere eine Mikrotiterplatte sein.

[0053] Mehrfachbehältnisse können eine Mehrzahl (von 2 bis 10) Einzelbehältnissen aufweisen. Sie können ferner eine Vielzahl (größer 10) aufweisen, typischer Weise 12, 16, 24, 32, 48, 64, 96, 384, 1536 Einzelbehältnisse. Das Mehrfachbehältnis kann insbesondere eine Mikrotiterplatte sein. Eine Mikrotiterplatte kann gemäß einem oder mehreren Industrie-standard(s) ausgebildet sein, insbesondere der Industrienormen ANSI/SBS 1-2004, ANSI/SBS 2-2004, ANSI/SBS 3-2004, ANSI/SBS 4-2004.

[0054] Das maximale Probenvolumen, das von einem Proben-behältnis aufnehmbar ist, liegt typischer Weise zwischen 0,01 ml und 100 ml, insbesondere bei 10 - 100 µl, 100 - 500 µl, 0,5 - 5 ml, 5-25 ml, 25-50 ml, 50-100 ml, abhängig vom Typ des gewählten Transportbehältnis oder Probengefäßes.

[0055] Das Probenbehältnis besteht vorzugsweise teilweise oder vollständig aus Kunststoff. Es ist vorzugsweise ein Verbrauchsartikel, der typischer Weise nur für eine Behandlung oder eine geringe Zahl von Behandlungsschritten der Probe verwendet wird. Das Probenbehältnis kann aber auch teilweise oder vollständig aus einem anderen Material bestehen.

[0056] Bevorzugte Ausgestaltungen des erfindungsgemäßen Thermocyclers können insbesondere der Beschreibung eines der erfindungsgemäßen Verfahren entnommen werden. Bevorzugte Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen Verfahren können insbesondere der Beschreibung der erfindungsgemäßen Thermocycler entnommen werden.

[0057] Weitere bevorzugte Ausgestaltungen des erfindungsgemäßen Verfahrens und des Thermocyclers lassen sich der Beschreibung der Ausführungsbeispiele gemäß den Figuren entnehmen.

[0058] Es zeigen:

Fig. 1a zeigt die perspektivische Vorderansicht eines Thermocyclers gemäß der Erfindung in einem Ausführungsbeispiel.

Fig. 1b zeigt die perspektivische Rückansicht des Thermocyclers der Fig. 1a.

Fig. 2a bis 2e zeigen jeweils Bildschirminhalte, die auf dem Bildschirm des Thermocyclers der Fig. 1a und 1b angezeigt werden können.

Fig. 2e zeigt eine Bildschirmeingabemaske, bei der der Benutzer nach Eingabe des Temperierplans die ihm bekannte Laufzeit (runtime) des Temperierplans eingeben kann, aus der der Thermocycler selbständig die Temperaturänderungsgeschwindigkeiten berechnet.

Fig. 3a zeigt exemplarisch einen vom Benutzer definierten Temperierplan, der beim erfindungsgemäßen Thermocycler und Verfahren insbesondere durch Temperierplandaten definiert ist.

Fig. 3b zeigt schematisch einen Temperiersteuerungsplan, der vom erfindungsgemäßen Thermocycler und Verfahren aus der Laufzeit und den Temperierplandaten der Fig. 3a berechnet wird.

Fig. 3c zeigt schematisch den Temperaturverlauf beim Wechsel zwischen zwei Temperaturstufen mit der Kennzeichnung der effektiven Kühlrate als Differenzenquotienten und der maximalen Kühlrate als maximales Differential.

Fig. 4 zeigt schematisch den Ablauf eines beispielhaften erfindungsgemäßen Verfahrens zur Ermittlung mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit aus Temperierplandaten und Laufzeitdaten

Fig. 5 zeigt schematisch den Ablauf eines beispielhaften erfindungsgemäßen Verfahrens zur Steuerung eines Thermocyclers unter Verwendung der Schritte des Verfahrens zur Ermittlung mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit aus Temperierplandaten und Laufzeitdaten aus Fig. 3.

[0059] Fig. 1a zeigt die perspektivische Vorderansicht eines Thermocyclers 100 gemäß der Erfindung in einem Ausführungsbeispiel. Äußerlich ist der Thermocycler 100 gekennzeichnet durch einen Deckelgriff 1 zum Schließen und Öffnen des Heizdeckels, den Heizdeckel 2, die im Heizdeckel befindliche, zur Vermeidung von Kondensation an den Probenbehältnissinnenseiten mit ca. 105°C beheizbare Heizplatte 3, den Aluminium-Thermoblock 4 mit hier 384 Aufnahmen zur Aufnahme von PCR-Gefäßen, insbesondere einer 384er-Mikrotiterplatte, der an seiner Unterseite (nicht sichtbar) hier mit sechs Peltierelementen kontaktiert ist, die die Temperierelemente der Temperiertvorrichtung des Thermocyclers zum Heizen und Kühlen des Thermoblocks bilden und die an ihrer Unterseite (nicht sichtbar) von einem Kühlkörper kontaktiert sind, um die Abwärme der Wärmepumpen an die Umgebung abzuführen, eine Netzanschlussbuchse mit

Netzschalter 5, eine Anschlussbuchse für Ethernet 6, eine Anschlussbuchse für den Datenaustausch mit einem weiteren Thermocycler 7, einer Klappe 8 zum Abdecken eines USB-Anschlusses, einem als Benutzerschnittstelleneinrichtung dienenden Touchscreen 9, einem Typenschild 10. Alternativ ist ein 96-er Alu- oder Silberblock als Wechselthermoblock verwendbar.

[0060] Der Thermocycler 100 weist eine Steuereinrichtung mit programmgesteuertem Mikroprozessor auf (nicht gezeigt) auf, die zur Ausführung der Schritte des erfindungsgemäßen Verfahren 200 und 300 eingerichtet ist, indem das Steuerungsprogramm des Thermocyclers 100 so programmiert ist, diese Schritte ausführen zu können.

[0061] Die Fig. 3a zeigt einen typischen Temperierplan, der von einem Benutzer am Touchscreen 9 (siehe z.B. Fig. 2a) definiert worden sein kann. Er umfasst die gewünschten (hier: drei) Temperaturstufen 95°C, 65°C, 72°C und deren Haltezeiten Δt_1 , Δt_2 , Δt_3 eines Zyklus, der hier sukzessiv 30-mal ("x30") wiederholt werden soll.

[0062] Die Fig. 3b zeigt einen typischen Temperiersteuerungsplan, der hier von der Steuereinrichtung des Thermocyclers aus den Temperierplandaten gemäß Fig. 3a und den vom Benutzer eingegebenen Laufzeitdaten berechnet wurde. Der Temperiersteuerungsplan weist die Zeitintervalle Δt_{S_cool} , Δt_{S_heat1} und Δt_{S_heat2} auf. Im Zeitintervall Δt_{S_cool} wird die von Temperatursensoren der Temperiertvorrichtung am Temperaturblock gemessene mittlere Temperatur von 95°C auf 65°C gekühlt, zum Beispiel mit der Kühlrate 1,0°C/sec, die der maximalen Kühlrate eines früher verwendeten, älteren Thermocyclers TCx entspricht, der zur Durchführung die vom Benutzer nun eingegebene Laufzeit benötigt hatte. Entsprechend wird im Zeitintervall Δt_{S_heat1} die Temperatur von 65°C auf 72°C erhöht, z.B. mit einer Heizrate von 2,0°C/sec, die der maximalen Heizrate des früher verwendeten, älteren Thermocyclers TCx entspricht, der zur Durchführung die vom Benutzer nun eingegebene Laufzeit benötigt hatte. Im Zeitintervall Δt_{S_heat2} wird die Temperatur von 72°C auf 95°C erhöht, z.B. mit einer Heizrate von 2,0°C/sec, so dass der Zyklus von vorne beginnen kann. Der erfindungsgemäße Thermocycler weist eine größere maximale Heiz- und Kühlrate auf, nämlich 10°C/sec und 5°C/sec, so dass er die berechneten Heiz- und Kühlraten der älteren Geräte problemlos ausführen kann. Auch eine Einschwingzeit gemäß einer Standard-Einschwingregelung ist jeweils im Zeitintervall enthalten. Im Resultat simuliert der erfindungsgemäße Thermocycler das Temperierverhalten des älteren Geräts, so dass der Benutzer seine früher durchgeführten Reaktionsprotokolle problemlos reproduzieren kann. Auf diese Weise wird die Migration von einem älteren Gerät auf den erfindungsgemäßen Thermocycler erleichtert.

[0063] Figur 4 zeigt das beispielhafte erfindungsgemäße Verfahren 200 zur Bestimmung mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit für die Steuerung der Temperiertvorrichtung eines Thermocyclers durch Berechnung mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit aus der bekannten Laufzeit eines bekannten Temperierplans. Das Verfahren 200 umfasst hier die folgenden Schritte:

- Bereitstellen von Temperierplandaten, die die Haltezeit und die Temperatur mindestens einer Temperaturstufe des Temperierplans bestimmen; (201)
- Bereitstellen von Laufzeitdaten, welche die Laufzeit bestimmen, die zur Ausführung des Temperierplans auf einem Thermocycler benötigt wird, (202)
- Ermittlung dieser mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit durch ein die Temperierplandaten und die Laufzeitdaten verwendendes Auswertungsprogramm; (203)
- Bereitstellen der mindestens einen, zuvor ermittelten, Temperaturänderungsgeschwindigkeit für die Steuerung der Temperiertvorrichtung des Thermocyclers in Abhängigkeit von dieser mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit. (204)

[0064] Figur 5 zeigt das beispielhafte erfindungsgemäße Verfahren 300 zur Steuerung der Temperiertvorrichtung eines Thermocyclers, wobei der Thermocycler die Temperiertvorrichtung zum Temperieren eines die Proben aufnehmenden Thermoblocks zur Durchführung von Polymerasekettenreaktionen in diesen Proben gemäß des im Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 definierten Temperierplans aufweist, und eine elektronische Steuerungseinrichtung aufweist, die zur Steuerung der Temperiertvorrichtung mittels Steuerungsparameter eingerichtet ist. Das Verfahren 300 umfasst hier die folgenden Schritte:

- Bereitstellen von Temperierplandaten, die die Haltezeit und die Temperatur mindestens einer Temperaturstufe des Temperierplans bestimmen; (201)
- Bereitstellen von Laufzeitdaten, welche die Laufzeit bestimmen, die zur Ausführung des Temperierplans auf einem Thermocycler benötigt wird, (202)
- Ermittlung dieser mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit durch ein die Temperierplandaten und die Laufzeitdaten verwendendes Auswertungsprogramm; (203)
- Bereitstellen der mindestens einen, zuvor ermittelten, Temperaturänderungsgeschwindigkeit für die Steuerung der Temperiertvorrichtung des Thermocyclers in Abhängigkeit von dieser mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit. (204)
- Verwenden der mindestens einen, zuvor ermittelten, mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit zur

Bestimmung von Steuerungsparametern, welche diese mindestens eine Temperaturänderungsgeschwindigkeit beinhalten und welche einen dem Temperierplan entsprechenden Temperiersteuerungsplan bestimmen; (301)

- Steuern der Temperiertvorrichtung mittels der Steuerungsparameter und der elektronischen Steuerungseinrichtung, um diesen Temperiersteuerungsplan unter Verwendung dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit auszuführen. (302)

Patentansprüche

1. Verfahren (200) zur Bestimmung mindestens einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit für die Steuerung der Temperiertvorrichtung eines Thermocyclers, wobei die Steuerung einen Proben aufnehmenden Thermoblock des Thermocyclers zur Durchführung von Polymerasekettenreaktionen in diesen Proben gemäß eines Temperierplans temperiert, während dem zwischen Temperaturstufen gewechselt wird, indem die Temperatur mit einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit geändert wird, aufweisend die Schritte:

- Bereitstellen von Temperierplandaten, die die Haltezeit und die Temperatur mindestens einer Temperaturstufe des Temperierplans bestimmen; (201)

- Bereitstellen von Laufzeitdaten, welche die Laufzeit bestimmen, die zur Ausführung des Temperierplans auf einem Thermocycler benötigt wird, (202)

- Ermittlung dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit durch ein die Temperierplandaten und die Laufzeitdaten verwendendes Auswertungsprogramm; (203)

- Bereitstellen der mindestens einen, zuvor ermittelten, Temperaturänderungsgeschwindigkeit für die Steuerung der Temperiertvorrichtung des Thermocyclers in Abhängigkeit von dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit. (204)

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei die Temperierplandaten mindestens eine erste Haltezeit und eine erste Temperatur einer ersten Temperaturstufe und mindestens eine zweite Haltezeit und eine zweite Temperatur einer zweiten Temperaturstufe des Temperierplans bestimmen, wobei die erste Temperatur höher ist als die zweite Temperatur, wobei gemäß dem Temperierplan zwischen Temperaturstufen gewechselt wird, indem ausgehend von der ersten Temperatur mit einer ersten Temperaturänderungsgeschwindigkeit (Kühlgeschwindigkeit) gekühlt wird und ausgehend von der zweiten Temperatur mit einer zweiten Temperaturänderungsgeschwindigkeit (Heizgeschwindigkeit) geheizt wird.

und wobei durch das Auswertungsprogramm aus den Temperierplandaten und den Laufzeitdaten die mindestens eine erste Temperaturänderungsgeschwindigkeit ermittelt wird, die als Kühlgeschwindigkeit zur Einstellung der zweiten Temperaturstufe verwendet wird, und mindestens eine zweite Temperaturänderungsgeschwindigkeit ermittelt wird, die als Heizgeschwindigkeit zur Einstellung der ersten Temperaturstufe verwendet wird, wobei diese mindestens eine Kühlgeschwindigkeit und mindestens eine Heizgeschwindigkeit für die Steuerung der Temperiertvorrichtung des Thermocyclers bereitgestellt werden.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei während eines Zyklus des Temperierplans mindestens ein Zeitintervall existiert, während dem mindestens eine konstante Temperaturänderungsgeschwindigkeit angewandt wird und das eine Einschwingzeitperiode enthält, die durch den Zeitraum zwischen dem Vorliegen der konstanten Temperaturänderungsgeschwindigkeit und dem Vorliegen einer einzustellenden Temperaturstufe bestimmt ist, wobei während diesem Zeitraum durch die Steuerung der Temperiertvorrichtung des Thermocyclers ein Einschwingvorgang durchgeführt wird, der Bestandteil der Temperaturregelung eines Thermocyclers ist, aufweisend den Schritt:

- Bereitstellen von Einschwingdaten, die Informationen über mindestens eine Einschwingzeitperiode enthalten,

wobei bei der Ermittlung dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit durch das Auswertungsprogramms auch die Einschwingdaten verwendet werden.

4. Verfahren gemäß Anspruch 3, das den Schritt beinhaltet:

- Bereitstellen dieser Einschwingdaten durch Eingabe eines Benutzers an einer Benutzerschnittstelleneinrichtung einer Datenverarbeitungseinrichtung, mittels der das Auswertungsprogramm ausgeführt wird.

5. Verfahren gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Laufzeit ein Latenzintervall beinhaltet, während dem zu Beginn eines Temperierplans zunächst ein beheizbarer Deckel, der den die Proben enthaltenden Tempe-

rierblock des Thermocyclers während der Durchführung der Polymerasekettenreaktion abdeckt, auf eine Solltemperatur eingestellt wird, wobei die Laufzeitdaten auch die Information über dieses Latenzintervall beinhalten.

6. Verfahren (300) zur Steuerung der Temperiertvorrichtung eines Thermocyclers, wobei das Verfahren jenes Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 beinhaltet, welches die mindestens eine Temperaturänderungsgeschwindigkeit ermittelt, wobei der Thermocycler die Temperiertvorrichtung zum Temperieren eines die Proben aufnehmenden Thermoblocks zur Durchführung von Polymerasekettenreaktionen in diesen Proben gemäß des im Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 definierten Temperierplans aufweist, und eine elektronische Steuerungseinrichtung aufweist, die zur Steuerung der Temperiertvorrichtung mittels Steuerungsparameter eingerichtet ist, und das Verfahren die Schritte des Verfahrens gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 und die folgenden Schritte aufweist:

- Verwenden der mindestens einen, zuvor ermittelten, mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit zur Bestimmung von Steuerungsparametern, welche diese mindestens eine Temperaturänderungsgeschwindigkeit beinhalten und welche einen dem Temperierplan entsprechenden Temperiersteuerungsplan bestimmen; (301)

- Steuern der Temperiertvorrichtung mittels der Steuerungsparameter und der elektronischen Steuerungseinrichtung, um diesen Temperiersteuerungsplan unter Verwendung dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit auszuführen. (302)

7. Verfahren zur Steuerung der Temperiertvorrichtung eines ersten Thermocyclers durch die Simulation des Temperierverhaltens eines zweiten Thermocyclers, wobei das Verfahren jenes Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 beinhaltet, welches die mindestens eine Temperaturänderungsgeschwindigkeit ermittelt, die das Temperierverhalten des zweiten Thermocyclers charakterisiert, wobei der erste Thermocycler mit einer ersten maximalen Temperaturänderungsgeschwindigkeit betreibbar ist, die eine Kühlgeschwindigkeit oder eine Heizgeschwindigkeit ist, und wobei der zweite Thermocycler mit einer zweiten maximalen Temperaturänderungsgeschwindigkeit betreibbar ist, die eine Kühlgeschwindigkeit oder eine Heizgeschwindigkeit ist, wobei die erste maximale Temperaturänderungsgeschwindigkeit größer ist oder gleich ist der zweiten maximalen Temperaturänderungsgeschwindigkeit, wobei der erste Thermocycler die Temperiertvorrichtung zum Temperieren eines die Proben aufnehmenden Thermoblocks zur Durchführung von Polymerasekettenreaktionen in diesen Proben gemäß des im Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 definierten Temperierplans aufweist, und eine elektronische Steuerungseinrichtung aufweist, die zur Steuerung der Temperiertvorrichtung eingerichtet ist, und das Verfahren die Schritte des Verfahrens gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 und die folgenden Schritte aufweist:

- Verwenden der mindestens einen, zuvor ermittelten, mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit zur Bestimmung von Steuerungsparametern, welche diese mindestens eine Temperaturänderungsgeschwindigkeit beinhalten und welche einen dem Temperierplan entsprechenden Temperiersteuerungsplan bestimmen; - Steuern der Temperiertvorrichtung mittels der Steuerungsparameter und der elektronischen Steuerungseinrichtung, um diesen Temperiersteuerungsplan unter Verwendung dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit auszuführen.

8. Verfahren gemäß Anspruch 7, wobei die mindestens eine Temperaturänderungsgeschwindigkeit kleiner ist als die erste maximale Temperaturänderungsgeschwindigkeit.

9. Thermocycler (100), insbesondere zur Durchführung von Polymerasekettenreaktionen in Laborproben, aufweisend:

- eine Temperiertvorrichtung zum Temperieren eines die Proben aufnehmenden Thermoblocks gemäß eines Temperierplans, während dem zwischen Temperaturstufen gewechselt wird, indem die Temperatur am Thermoblock mit einer Temperaturänderungsgeschwindigkeit geändert wird; - eine elektronische Steuerungseinrichtung, die eine Datenverarbeitungseinrichtung aufweist und die zur Steuerung der Temperiertvorrichtung eingerichtet ist, um die folgenden Schritte durchzuführen:

• Verwenden von Temperierplandaten, die den Temperierplan bestimmen, und von Laufzeitdaten, die die Laufzeit des Temperierplans bestimmen, und Verwenden der mindestens einen, zuvor, insbesondere gemäß des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 5, ermittelten, mindestens einen Temperaturände-

rungsgeschwindigkeit zur Bestimmung von Steuerungsparametern, welche diese mindestens eine Temperaturänderungsgeschwindigkeit beinhalten und welche einen dem Temperierplan entsprechenden Temperiersteuerungsplan bestimmen;

• Steuern der Temperiervorrichtung mittels der Steuerungsparameter und der elektronischen Steuerungseinrichtung, um diesen Temperiersteuerungsplan unter Verwendung dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit auszuführen.

10. Thermocycler gemäß Anspruch 9, wobei die elektronische Steuerungseinrichtung insbesondere zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 5 eingerichtet ist, wobei die elektronische Steuerungseinrichtung dazu eingerichtet ist, mittels der Datenverarbeitungseinrichtung der elektronischen Steuerungseinrichtung ein Auswertungsprogramm auszuführen, und die zur Ausführung folgender Schritte eingerichtet ist:

- Erfassen von Temperierplandaten, welche die Haltezeit und die Temperatur mindestens einer Temperaturstufe des Temperierplans bestimmen;

- Erfassen von Laufzeitdaten, welche die Laufzeit bestimmen, die zur Ausführung des Temperierplans auf einem Thermocycler benötigt wird,

- Ermittlung dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit mittels des die Temperierplandaten und die Laufzeitdaten verwendenden Auswertungsprogramms;

- Verwenden der mindestens einen, durch das Auswertungsprogramm ermittelten Temperaturänderungsgeschwindigkeit für die Steuerung der Temperiervorrichtung des Thermocyclers in Abhängigkeit von dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit.

11. Thermocycler gemäß Anspruch 9, wobei die Datenverarbeitungseinrichtung der elektronischen Steuerungseinrichtung eine Schnittstelleneinrichtung aufweist, über die eine Datenverbindung mit einer externen Datenverarbeitungseinrichtung herstellbar ist, wobei insbesondere auf dieser externen Datenverarbeitungseinrichtung das Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 durchgeführt wurde, um die mindestens eine Temperaturänderungsgeschwindigkeit bereitzustellen, wobei die Datenverarbeitungseinrichtung der elektronischen Steuerungseinrichtung dazu eingerichtet ist, diese mindestens eine Temperaturänderungsgeschwindigkeit, insbesondere auch die Temperierplandaten und/oder die Laufzeitdaten, über die Datenverbindung zu empfangen.

12. Thermocycler gemäß Anspruch 9, der eine Benutzerschnittstelleneinrichtung aufweist, wobei die elektronische Steuerungseinrichtung dazu eingerichtet ist, die von einem Benutzer über die Benutzerschnittstelleneinrichtung eingegebenen Temperierplandaten zu erfassen, und die von einem Benutzer über die Benutzerschnittstelleneinrichtung eingegebenen Laufzeitdaten zu erfassen.

13. Programmcode, der die nachfolgenden Schritte gemäß des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 8 ausführt, wenn er mittels einer Datenverarbeitungseinrichtung, insbesondere der Datenverarbeitungseinrichtung einer elektronischen Steuerungseinrichtung eines Thermocyclers ausgeführt wird:

- Erfassen von Temperierplandaten, die insbesondere von einem Benutzer über eine mit der Datenverarbeitungseinrichtung verbundenen Benutzerschnittstelleneinrichtung, die insbesondere ein Teil des Thermocyclers ist, eingegeben werden und welche die Haltezeit und die Temperatur mindestens einer Temperaturstufe des Temperierplans bestimmen;

- Erfassen von Laufzeitdaten, die insbesondere von einem Benutzer über eine mit der Datenverarbeitungseinrichtung verbundenen Benutzerschnittstelleneinrichtung, die insbesondere ein Teil des Thermocyclers ist, eingegeben werden und welche die Laufzeit bestimmen, die zur Ausführung des Temperierplans auf einem Thermocycler verwendet wird,

- Ermittlung dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit mittels des die Temperierplandaten und die Laufzeitdaten verwendenden Auswertungsprogramms, das insbesondere von der Datenverarbeitungseinrichtung ausgeführt wird;

- Bereitstellen der mindestens einen, durch das Auswertungsprogramm ermittelten Temperaturänderungsgeschwindigkeit für die Steuerung der Temperiervorrichtung des Thermocyclers in Abhängigkeit von dieser mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit;

- Verwenden der mindestens einen, zuvor ermittelten, mindestens einen Temperaturänderungsgeschwindigkeit zur Bestimmung von Steuerungsparametern, welche diese mindestens eine Temperaturänderungsgeschwindigkeit beinhalten und welche einen Temperiersteuerungsplan bestimmen;

- Steuern der Temperiervorrichtung mittels der Steuerungsparameter und der elektronischen Steuerungseinrichtung, um diesen Temperiersteuerungsplan unter Verwendung dieser mindestens einen Temperaturände-

runnungsgeschwindigkeit auszuführen.

- 14.** Verwendung des Verfahrens gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Steuerung der Temperiereinrichtung eines ersten Thermocyclers durch die Simulation des Temperierverhaltens eines zweiten Thermocyclers.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Fig. 1a

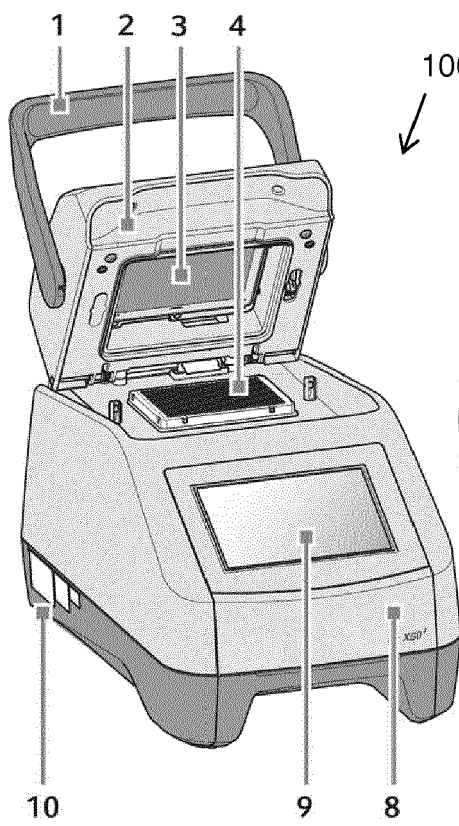


Fig. 1b

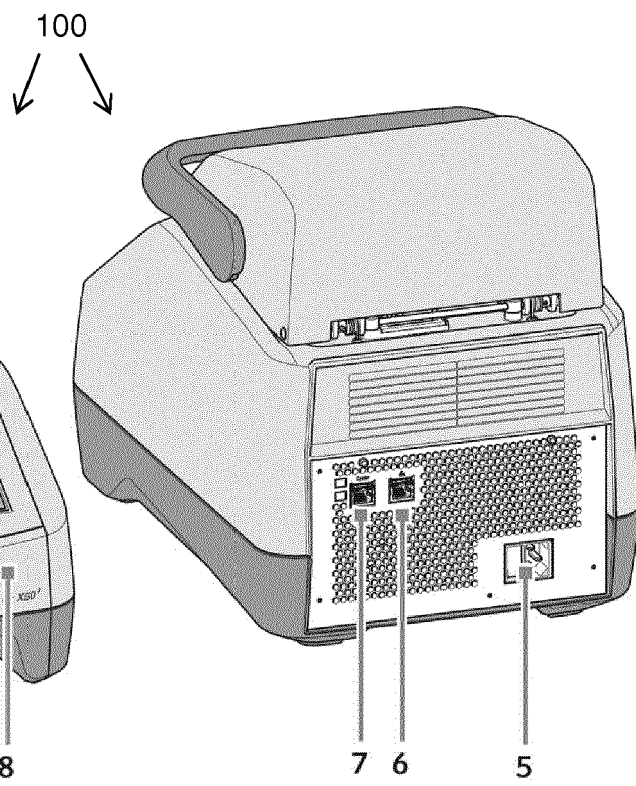


Fig. 2a

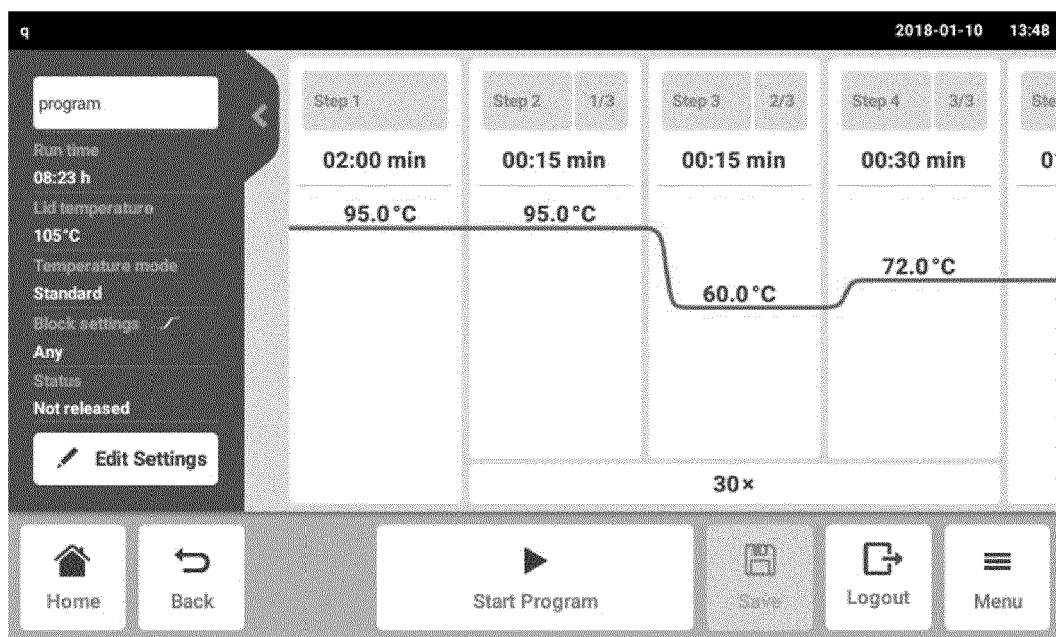


Fig. 2b

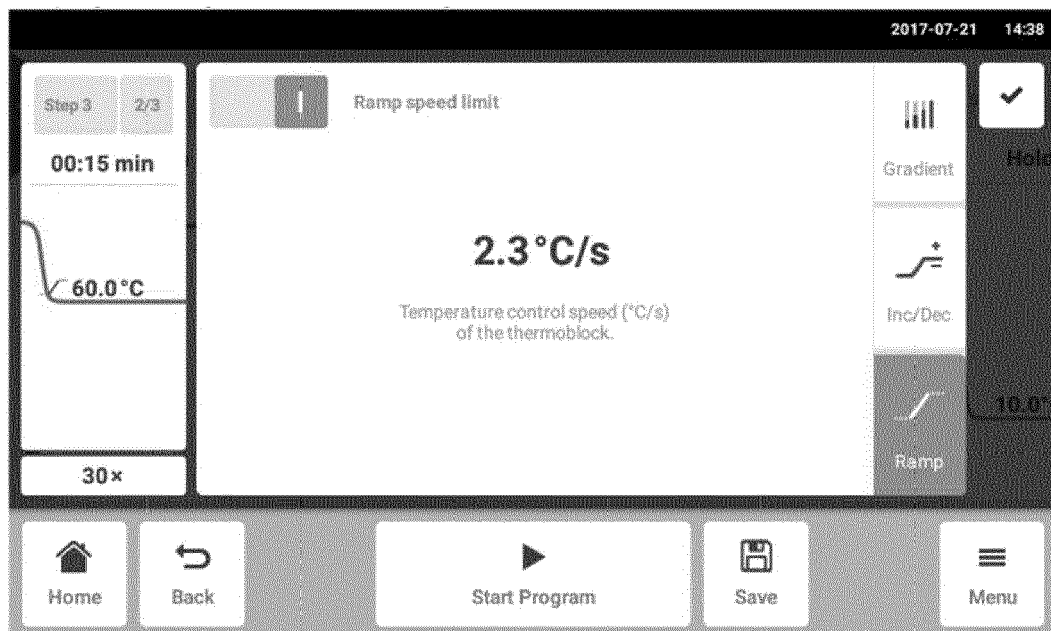


Fig. 2c

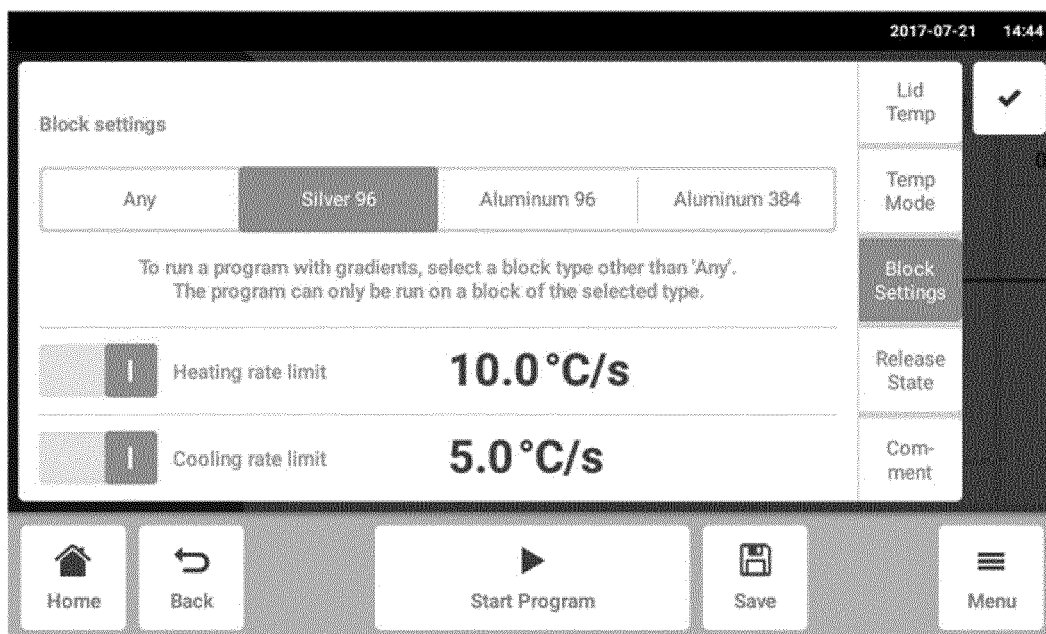


Fig. 2d

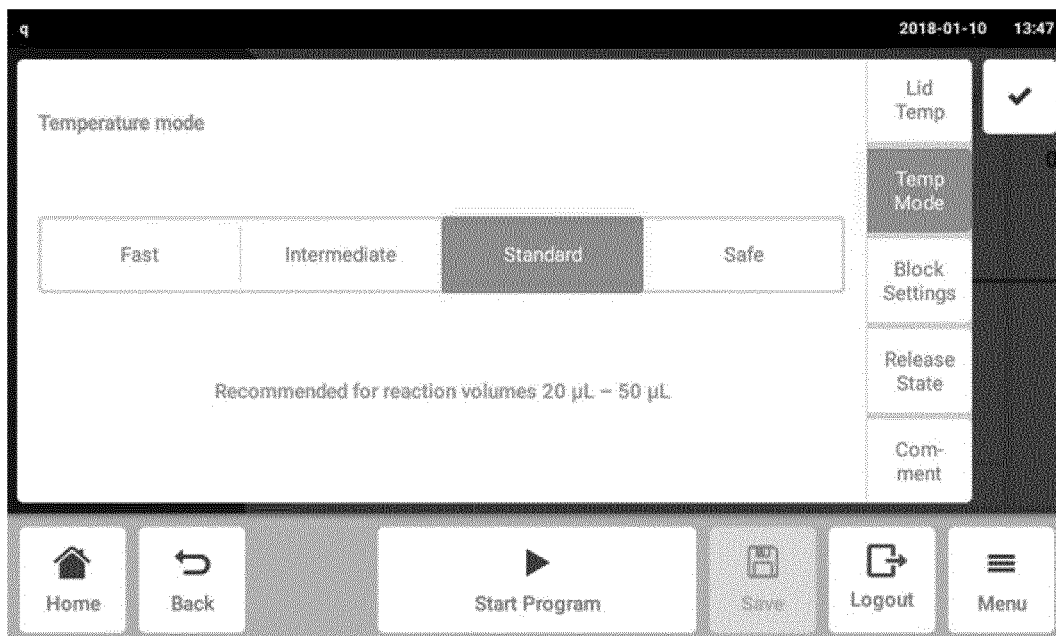


Fig. 2e

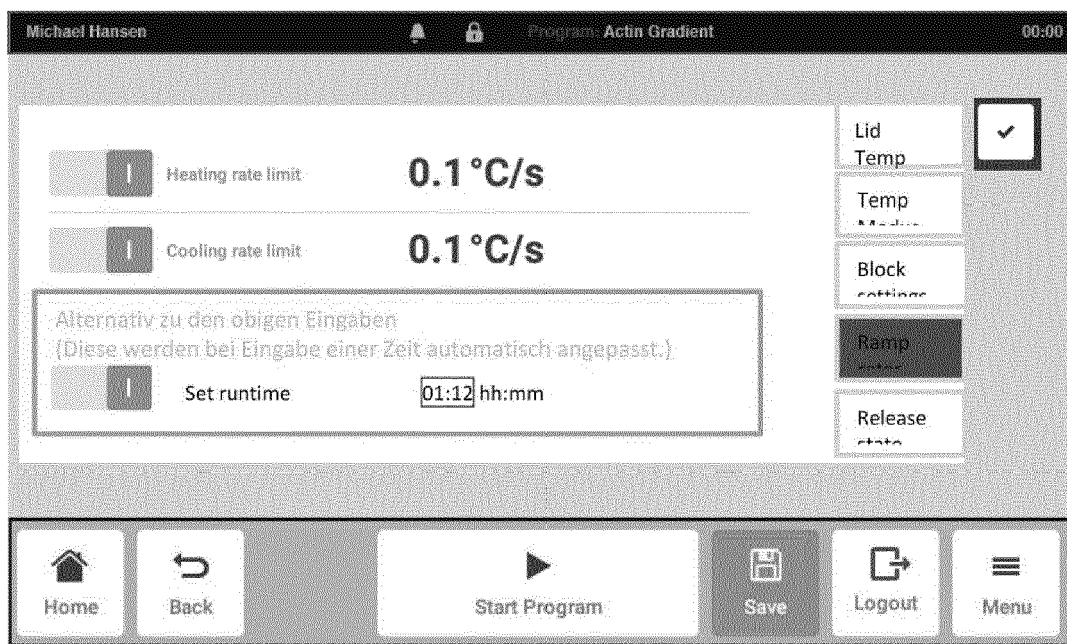


Fig. 3a

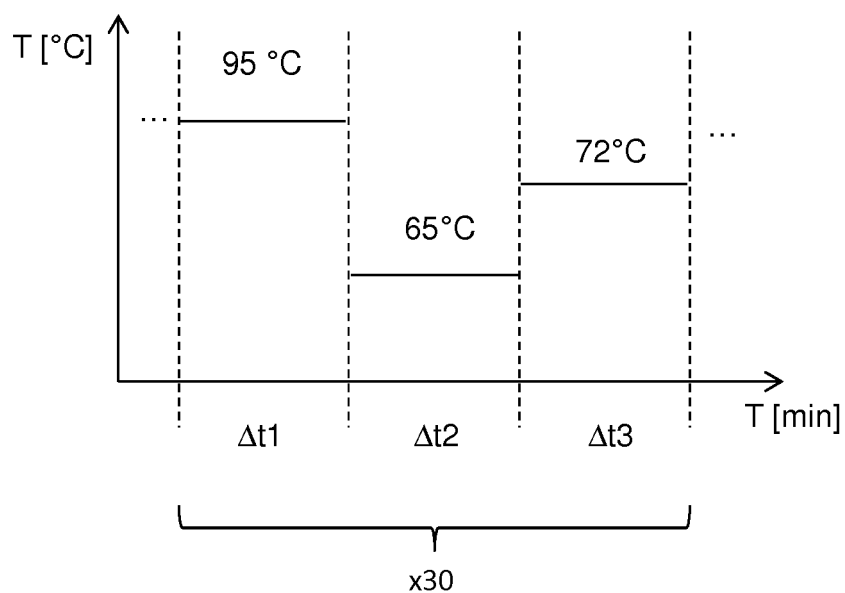


Fig. 3b

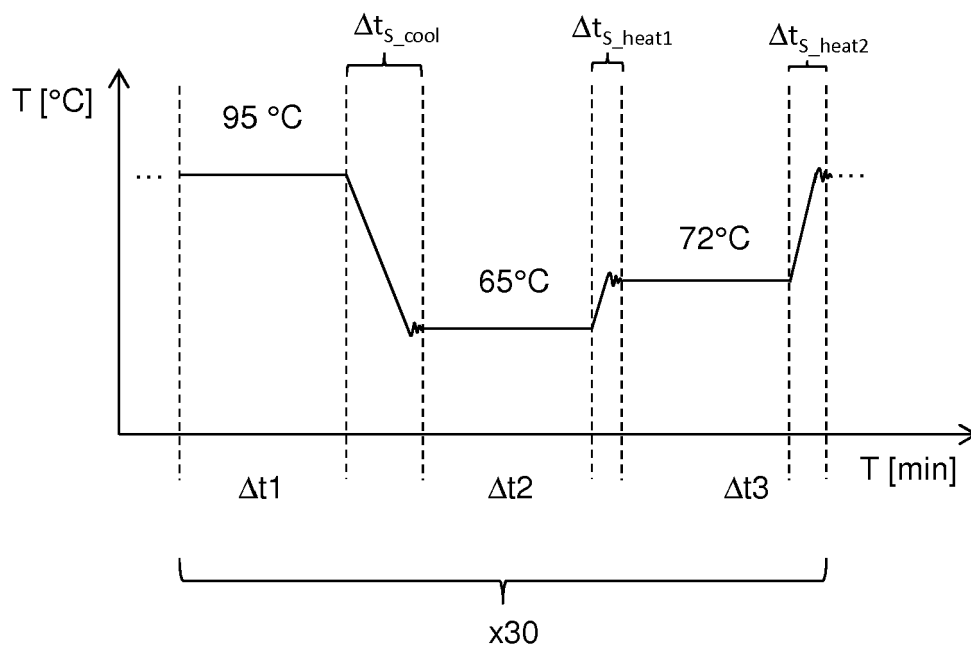


Fig. 3c

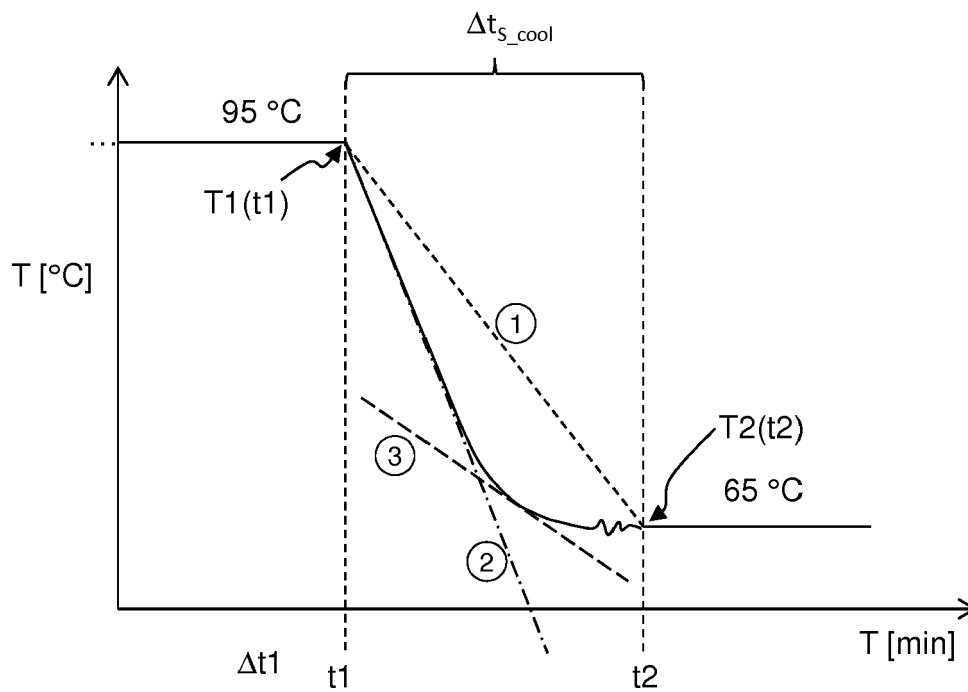


Fig. 4

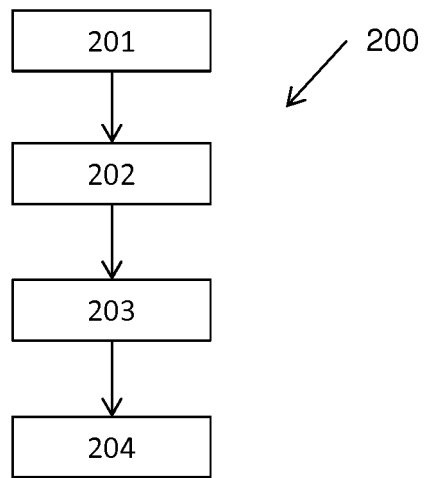
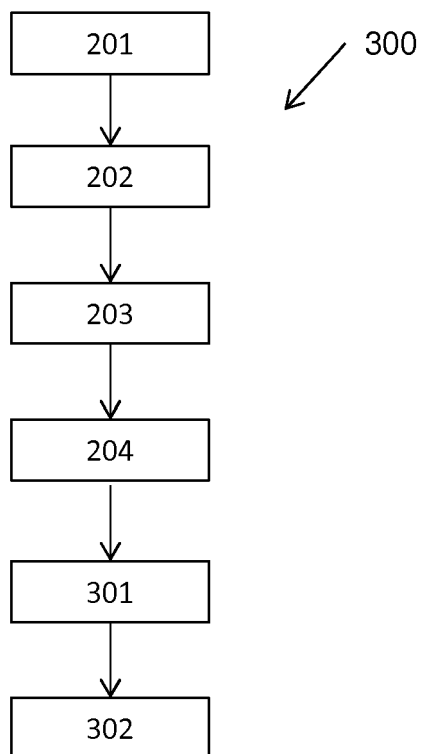


Fig. 5





EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

 Nummer der Anmeldung
EP 18 19 5975

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
X	US 2002/072112 A1 (ATWOOD JOHN GIRDNER [US] ET AL) 13. Juni 2002 (2002-06-13) * Zusammenfassung * * Absätze [0356] - [0358], [0663] - [0742], [1095] - [1102] * * Abbildung 1 *	1-14	INV. B01L7/00
A	EP 2 907 575 A1 (EPPENDORF AG [DE]) 19. August 2015 (2015-08-19) * das ganze Dokument *	1-14	
A	EP 2 338 599 A1 (EPPENDORF AG [DE]) 29. Juni 2011 (2011-06-29) * das ganze Dokument *	1-14	
A	EP 2 153 901 A1 (EPPENDORF AG [DE]) 17. Februar 2010 (2010-02-17) * das ganze Dokument *	1-14	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC)
			B01L
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 20. Februar 2019	Prüfer Sinn, Cornelia
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03.92 (P04C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 18 19 5975

5 In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

20-02-2019

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

EPO FORM P0461

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2002072112 A1	13-06-2002	US 2002072112 A1	13-06-2002
		US 2004086927 A1	06-05-2004
		US 2005084957 A1	21-04-2005
		US 2006269641 A1	30-11-2006
		US 2006286659 A1	21-12-2006
		US 2008299651 A1	04-12-2008
		US 2009155765 A1	18-06-2009

EP 2907575 A1	19-08-2015	CN 106457250 A	22-02-2017
		EP 2907575 A1	19-08-2015
		EP 3104975 A1	21-12-2016
		US 2017176479 A1	22-06-2017
		WO 2015120986 A1	20-08-2015

EP 2338599 A1	29-06-2011	CN 102181360 A	14-09-2011
		EP 2338599 A1	29-06-2011
		US 2011151519 A1	23-06-2011

EP 2153901 A1	17-02-2010	CN 102149474 A	10-08-2011
		EP 2153901 A1	17-02-2010
		EP 2321051 A1	18-05-2011
		WO 2010012494 A1	04-02-2010

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- EP 0488769 A2 [0018]
- EP 1452608 B1 [0018]