



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
02.09.2009 Patentblatt 2009/36

(51) Int Cl.:
B01L 3/00 (2006.01) B65D 47/36 (2006.01)

(21) Anmeldenummer: **08000869.1**

(22) Anmeldetag: **17.01.2008**

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

(71) Anmelder: **ibidi GmbH
82152 Martinsried (DE)**

(72) Erfinder:
• **Zantl, Roman
85598 Baldham (DE)**

• **Horn, Elias
80939 München (DE)**

(74) Vertreter: **Grünecker, Kinkeldey,
Stockmair & Schwanhäusser
Anwaltssozietät
Leopoldstrasse 4
80802 München (DE)**

Bemerkungen:
Geänderte Patentansprüche gemäss Regel 137(2)
EPÜ.

(54) **Abdeckvorrichtung für einen Probenträger**

(57) Die Erfindung betrifft eine Abdeckvorrichtung für einen Probenträger bereitgestellt, umfassend einen klebrigen Oberflächenbereich zum Verbinden mit dem Pro-

benträger, wobei der klebrige Oberflächenbereich derart ausgebildet ist, dass der Probenträger nach Verbinden der Abdeckvorrichtung mit dem Probenträger im klebrigen Oberflächenbereich flüssigkeitsdicht abgedeckt ist.

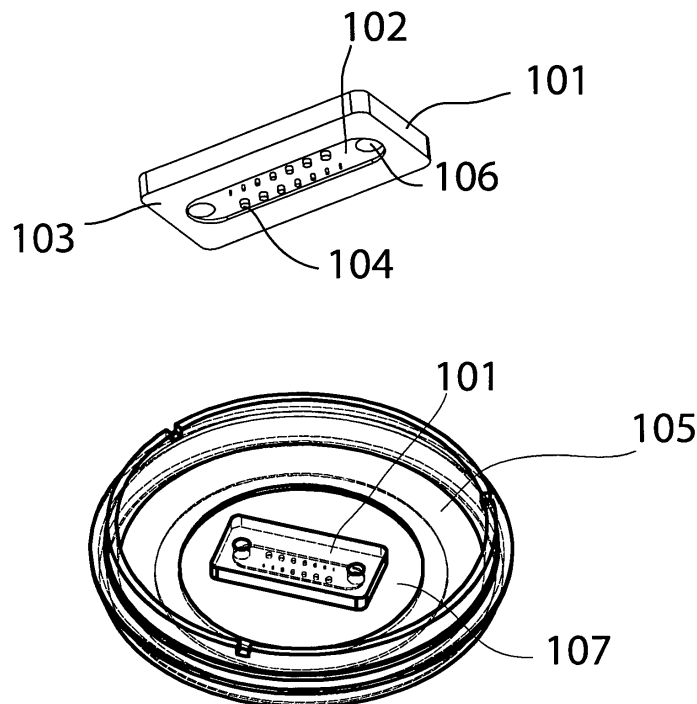


Fig. 1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Abdeckvorrichtung für einen Probenträger und ein Verfahren zum Herstellen einer Abdeckvorrichtung oder eines Probenträgers.

[0002] Insbesondere in den Bereichen der Biologie, Biochemie oder Medizin werden Probenträger dazu verwendet, Moleküle, beispielsweise DNA, oder Zellen zu untersuchen. Die zu untersuchenden Substanzen werden im Allgemeinen mit einer Flüssigkeit in oder auf einen Probenträger gegeben und können dann beispielsweise mit Verfahren der Mikroskopie (Durchlichtmikroskopie, Fluoreszenzmikroskopie, konfokale Mikroskopie, etc.) untersucht werden.

[0003] Aus der DE 101 48 210 ist beispielsweise ein Probenträger in Form einer Flusskammer bekannt. Diese Flusskammer weist in einer Grundplatte wenigstens einen Kanal auf, der an beiden Seiten an ein Flüssigkeitsreservoir angeschlossen ist.

[0004] Um geeignete Probenkammern oder Reservoirs bereitzustellen, werden häufig verschiedene Komponenten miteinander verbunden, um auf diese Weise die gewünschten Probenkammerstrukturen zu erhalten. Für das Verbinden dieser verschiedenen Komponenten sind unterschiedliche Verfahren bekannt. Ein mögliches Verfahren ist in der EP 1 579 982 beschrieben, bei dem ein Kunststoffkörper einem quellmittelhaltigen Dampf ausgesetzt wird und dann bei Raumtemperatur mit einem anderen Kunststoffkörper verpresst wird.

[0005] Bei diesem bekannten Verfahren ist es erforderlich, dass ein für die jeweils verwendeten Komponenten geeignetes Quellmittel bereitgestellt wird, mit dem dann die Oberfläche des Kunststoffkörpers angelöst wird. Es ist daher das Ziel der vorliegenden Erfindung, eine Abdeckvorrichtung für einen Probenträger bereitzustellen, die sich in einfacher Weise mit dem Probenträger verbinden lässt.

[0006] Diese Aufgabe wird gelöst durch eine Abdeckvorrichtung gemäß Anspruch 1.

[0007] Erfindungsgemäß wird eine Abdeckvorrichtung für einen Probenträger bereitgestellt, umfassend einen klebrigen Oberflächenbereich zum Verbinden mit dem Probenträger, wobei der klebrige Oberflächenbereich derart ausgebildet ist, dass der Probenträger nach Verbinden der Abdeckvorrichtung mit dem Probenträger im klebrigen Oberflächenbereich flüssigkeitsdicht abgedeckt ist.

[0008] Insbesondere wegen des klebrigen Oberflächenbereichs hat eine derartige Abdeckvorrichtung den Vorteil, dass sie zum einen zu im wesentlichen beliebigen Zeitpunkten mit dem Probenträger verbunden werden kann. Zum anderen kann eine derartige Abdeckvorrichtung mit Probenträgern aus einer Vielzahl verschiedener Materialien in einfacher Weise verbunden werden.

[0009] Der Probenträger selbst kann in verschiedensten Formen oder Geometrien vorliegen. Beispielsweise kann es sich lediglich um ein Deckglas oder eine Folie handeln. Alternativ kann der Probenträger jedoch auch

schon Strukturen zur Probenaufnahme, beispielsweise eine Probenkammer oder ein Reservoir, aufweisen.

[0010] "Klebrig" soll in diesem Zusammenhang bedeuten, dass bei Raumtemperatur, insbesondere von 20 bis 25 °C, und 30 - 40 % relativer Luftfeuchtigkeit Klebrigkeit besteht. Die Klebrigkeit soll insbesondere beim Verbinden von Abdeckvorrichtung und Probenträger bestehen. Nach dem Verbinden soll die Abdeckung auch in Anwesenheit von Flüssigkeit bzw. Medium oder 100 % Luftfeuchtigkeit flüssigkeitsdicht sein.

[0011] Insbesondere kann der klebrige Oberflächenbereich dauerklebrig und/oder nicht-aushärtend ausgebildet sein. Dies ermöglicht zumindest an trockenen Oberflächen ein mehrfaches Verbinden der Abdeckvorrichtung mit einem Probenträger.

[0012] Die Abdeckvorrichtung kann ein Trägermaterial umfassen, auf das eine Klebstoffschicht zur Ausbildung des klebrigen Oberflächenbereichs aufgebracht ist.

[0013] Dies ermöglicht die bei dieser Herstellung gewünschten Strukturen für die Abdeckvorrichtung, insbesondere aus einem nicht klebrigen Material. Insbesondere kann die Abdeckvorrichtung einen Rohling umfassen, der das Trägermaterial umfasst oder aus diesem besteht. Bei diesem Rohling ist dann an vorherbestimmten Bereichen die Klebstoffschicht aufgebracht.

[0014] Bei dem Klebstoff kann es sich insbesondere um einen Haftklebstoff handeln. Ein derartiger Haftklebstoff bleibt nach dem Auftragen auf das Trägermaterial hochviskos und dauerklebrig. Die Viskosität kann insbesondere 50 - 5000 mPa s betragen. Ein solcher Haftklebstoff härtet nicht aus. Bei dem Klebstoff kann es sich um einen Zweikomponentenkleber mit einem Basismaterial und einem Vernetzer handeln. Insbesondere können Basismaterial und Vernetzer in einem unsymmetrischen Verhältnis gemischt sein.

[0015] Der klebrige Oberflächenbereich kann insbesondere senkrecht zur Oberfläche strukturiert sein. Der klebrige Oberflächenbereich kann somit Erhöhungen aufweisen oder in sonstiger Weise unregelmäßig oder nicht plan ausgebildet sein.

[0016] Beispielsweise kann die Klebstoffschicht aufgebracht werden, indem man die klebrig zu machende Oberfläche in einen z.B. frisch angemischten Haftklebstoff taucht, und anschließend für einen vorherbestimmten Zeitraum gegen eine glatte oder strukturierte Oberfläche drückt. Mit einer strukturierten (Stempel-)Oberfläche kann man somit eine strukturierte Klebstoffschicht erhalten. Verwendet man als Haftklebstoff z.B. PDMS Sylgard 184 im Mischungsverhältnis 35:1 und als Abformoberfläche strukturierten Kunststoff, kann man dadurch z.B. Mikrostrukturen wie etwa Kanäle erzeugen. Solche Strukturen können z.B. auf zunächst trockene Zellwachstumsflächen aufgebracht werden. Damit können gerichtetes Wachstum von neuronalen Axons oder chemotaktische Effekte von Zellen untersucht werden.

[0017] Die Klebstoffschicht kann eine Dicke von 1 µm bis 1000 µm, insbesondere 10 µm bis 100 µm, aufwei-

sen. Damit lässt sich ein präzises Verbinden erreichen. Die Klebstoffschicht kann insbesondere elastisch ausgebildet sein.

[0018] Bei den zuvor beschriebenen Abdeckvorrichtungen kann der klebrige Oberflächenbereich einen Thermoplasten oder ein Silikon, insbesondere PDMS, umfassen. Mit diesen Materialien lässt sich eine derartige Abdeckvorrichtung in geeigneter Weise herstellen. Beispielsweise kann der Oberflächenbereich eines Rohlings für die Abdeckvorrichtung in dem Oberflächenbereich mit einem Klebstoff, der eines der genannten Materialien umfasst oder daraus besteht, beschichtet sein. Zum Beispiel kann eine Beschichtung mit unsymmetrisch angeordnetem PDMS vorgesehen sein.

[0019] Der klebrige Oberflächenbereich kann derart ausgebildet sein, dass die Abdeckvorrichtung nach dem Verbinden mit dem Probenträger von diesem wieder zerstörungsfrei und/oder rückstandsfrei lösbar ist.

[0020] Dies erlaubt, eine Abdeckvorrichtung mehrfach mit einem oder mehreren Probenträgern zu verbinden.

[0021] Der klebrige Oberflächenbereich kann derart ausgebildet sein, dass die Zugfestigkeit nach dem Verbinden mit einem Deckglas wenigstens gleich der Zugfestigkeit des Referenzmaterials PDMS Sylgard 184, erhältlich von Dow Corning, mit einem Mischungsverhältnis von 20:1 von Basismaterial zu Vernetzer ist. Eine derartige Mindestzugfestigkeit, bestimmt nach dem nachfolgend beschriebenen Protokoll, ist damit mindestens viermal höher als die Zugfestigkeit von Sylgard 184 mit einem Mischungsverhältnis von 10:1. Insbesondere kann die Zugfestigkeit wenigstens gleich dem doppelten und/oder höchstens gleich dem zwanzigfachen der Zugfestigkeit des Referenzmaterials sein.

[0022] Zur Bestimmung der Zugfestigkeit der klebrigen Oberfläche einer Abdeckvorrichtung wird ein Testkreiszyylinder aus dem zu prüfenden Material hergestellt, wobei die zur Messung verwendete kreisförmige Grundfläche des Zylinders eine RMS-Rauigkeit zwischen 0,1 nm und 10 nm hat. Wenn beispielsweise die Zugfestigkeit einer Abdeckvorrichtung bestimmt wird, die aus einem klebrigen Material besteht, wird der Testzylinder aus diesem Material hergestellt. Wenn die Abdeckvorrichtung einen Rohling umfasst, der mit einer Klebstoffschicht versehen ist, wird der Testzylinder aus dem Material des Rohlings mit der oben genannten Rauigkeit hergestellt und die Klebstoffschicht (in der für den Rohling verwendeten Dicke) aufgebracht.

[0023] Die runde Grundfläche des Testzylinders hat eine Fläche von 20 mm², der entsprechende Durchmesser beträgt 5,4 mm. Der Zylinder wird mit der rotations-symmetrischen Achse senkrecht aufgehängt, so dass der Normalenvektor auf der zum Test verwendete Grundfläche nach unten zeigt. Von unten wird ein herkömmliches Menzel-Deckglas (mit einer Breite von 25,5 mm und einer Länge von 75,5 mm) an die Grundfläche geklebt, wobei das Deckglas mit einem Gewicht versehen ist. Die Angaben beziehen sich auf eine Versuchsdurchführung bei einer Erdbeschleunigung von 9,81 m/s². Zum Kleben

des Deckglases an die Grundfläche wird das Deckglas während 10 Sekunden mit einem Druck von $3,0 \times 10^4$ Pa an den Zylinder gepresst.

[0024] Die Zugfestigkeit ergibt sich aus der Gesamtmasse (inklusive der Masse des Deckglases), die mindestens 10 Sekunden an der Grundfläche kleben bleibt, bevor sie sich löst und abfällt. Die Bestimmung wird bei Raumtemperatur und einer relativen Luftfeuchtigkeit zwischen 30 und 40 % durchgeführt.

[0025] Zum Vergleich wird immer ein Referenztestzylinder aus dem Referenzmaterial Sylgard 184, Dow Corning, mit den oben genannten Dimensionen hergestellt. Bei dem Referenztestzylinder beträgt das Mischungsverhältnis von Basismaterial zu Vernetzer 20:1. Der Referenztestzylinder weist damit eine klebrige Oberfläche auf, an der mindestens die vierfache Masse, verglichen mit einem entsprechenden Testzylinder aus Sylgard 184 mit einem Mischungsverhältnis 10:1, während mindestens 10 Sekunden kleben bleibt.

[0026] Für jede Gesamtmasse (Deckglas mit Gewicht) wird das Verfahren wenigstens zehn Mal durchgeführt. Dabei wird jedes Mal die Verweildauer bis zum Ablösen des Deckglases gemessen. Ein zu prüfendes Material weist wenigstens eine Zugfestigkeit entsprechend einer bestimmten Gesamtmasse auf, wenn bei dem Verfahren für die bestimmte Gesamtmasse eine mittlere Verweildauer (bei wenigstens 10 Durchführungen) von wenigstens 10 Sekunden erhalten worden ist. Dies soll sowohl für das Referenzmaterial als auch für das zu prüfende Material gelten.

[0027] Die Abdeckvorrichtung und/oder der Probenträger können einen Kunststoff oder Glas umfassen. Insbesondere können sie aus diesem Material bestehen. Allerdings müssen die Abdeckvorrichtungen und der Probenträger nicht das gleiche Material oder die gleiche Art von Material umfassen; dies ist lediglich eine Möglichkeit. Die Abdeckvorrichtung kann insbesondere aus einem klebrigen Trägermaterial bestehen. Vorherbestimmte Bereiche der Abdeckvorrichtung können allerdings derart behandelt sein, dass die Oberfläche in diesen Bereichen nicht mehr klebrig ist. Grundsätzlich kann die gesamte Abdeckvorrichtung, ein Teil der Abdeckvorrichtung oder nur der klebrige Oberflächenbereich einen Thermoplasten oder ein Silikon umfassen oder daraus bestehen. Die Abdeckvorrichtung kann aus einem Stück bestehen.

[0028] Die Abdeckvorrichtung kann insbesondere ein Spritzgussteil sein oder einen Spritzgussrohling umfassen. Ein Oberflächenbereich des Spritzgussteils bzw. des Spritzgussrohlings kann dann derart behandelt sein, dass ein klebriger Oberflächenbereich bereitgestellt wird.

[0029] Die Abdeckvorrichtung kann ein elastisches Material umfassen oder aus einem solchen bestehen. Dabei kann es sich beispielsweise um einen elastischen Thermoplasten handeln. Das elastische Material kann insbesondere einen Young-Modul von 1 kPa bis 1 MPa, insbesondere 1 kPa bis 300 kPa, aufweisen. Ein elasti-

sches Material erlaubt beim Verbinden ein geeignetes Anpassen der Abdeckvorrichtung an den Probenträger.

[0030] Bei den zuvor beschriebenen Abdeckvorrichtungen kann nur ein Teil der Oberfläche, insbesondere nur ein Teil der Kontaktfläche mit dem Probenträger, klebrig ausgebildet sein. Auf diese Weise kann erreicht werden, dass Oberflächenbereiche, die beispielsweise zur Handhabung benötigt werden, nicht klebrig sind. Unter der Kontaktfläche mit dem Probenträger wird die Oberfläche der Abdeckvorrichtung gemeint, die zum Verbinden mit dem Probenträger ausgebildet oder vorgesehen ist bzw. nach dem Verbinden an dem Probenträger anliegt. Diese Teilklebrigkeit kann beispielsweise erreicht werden, indem nur bestimmte Teile eines Rohlings mit einer Klebstoffschicht versehen werden oder indem ein Rohling aus einem klebrigen Material in einem Bereich, die insbesondere nicht Teil der Kontaktfläche mit dem Probenträger sind, derart behandelt (beispielsweise passiviert oder plasmabehandelt) wird, dass die Oberfläche in diesen Bereichen nicht mehr klebrig ist.

[0031] Die Erfindung stellt insbesondere auch eine Abdeckvorrichtung für einen Probenträger bereit, umfassend wenigstens ein Abdeckelement zum Abdecken eines Oberflächenbereichs des Probenträgers, wobei die Abdeckvorrichtung derart ausgebildet ist, dass der Oberflächenbereich des Probenträgers nach Verbinden der Abdeckvorrichtung mit dem Probenträger flüssigkeitsdicht abgedeckt ist. Das wenigstens eine Abdeckelement weist somit eine Kontaktfläche mit dem Probenträger auf. Insbesondere können die oben beschriebenen Abdeckvorrichtungen wenigstens ein derartiges Abdeckelement umfassen.

[0032] Wenigstens ein Teil des klebrigen Oberflächenbereichs der Abdeckvorrichtung kann an wenigstens einem Abdeckelement angeordnet sein. Dies stellt eine Möglichkeit dar, das Abdeckelement flüssigkeitsdicht mit dem Probenträger zu verbinden. In diesem Fall ist vorzugsweise der klebrige Oberflächenbereich an der Kontaktfläche des Abdeckelements mit dem Probenträger angeordnet. Der klebrige Oberflächenbereich kann, muss aber nicht, noch an weiteren Oberflächenbereichen der Abdeckvorrichtung vorhanden oder angeordnet sein.

[0033] Die hier und im folgenden beschriebenen, möglichen Eigenschaften wenigstens eines Abdeckelements können für ein Abdeckelement, einen Teil der Abdeckelemente oder für jedes Abdeckelement gelten.

[0034] Alternativ zu der oben beschriebenen Variante kann wenigstens ein Abdeckelement keinen klebrigen Oberflächenbereich aufweisen. Insbesondere kann dann die Kontaktfläche des Abdeckelements nicht mit einer klebrigen Oberfläche versehen sein. In diesem Fall weist die Abdeckvorrichtung in einem anderen Bereich einen klebrigen Oberflächenbereich derart auf, dass das Abdeckelement eine flüssigkeitsdichte Abdeckung erzielt.

[0035] Wenigstens ein Abdeckelement kann ein elastisches Material umfassen. Auf diese Weise kann man

insbesondere durch ein Anpressen des Abdeckelements an den Probenträger beim und nach dem Verbinden mit der Abdeckvorrichtung ein flüssigkeitsdichtes Abdecken erreichen. Das elastische Material kann insbesondere einen Young-Modul zwischen 1 kPa und 1 MPa, insbesondere 1 kPa bis 300 kPa, aufweisen. Es kann sich beispielsweise um einen Thermoplasten oder ein Silikon, insbesondere PDMS, handeln.

[0036] Bei dem elastischen Material kann es sich weiterhin um ein klebriges Material handeln. Das klebrige Material kann insbesondere nicht-aushärtend und/oder dauerklebrig ausgebildet sein.

[0037] Die Abdeckvorrichtung kann ein Substrat mit einer planen Oberfläche aufweisen, auf der wenigstens ein Abdeckelement angeordnet ist.

[0038] Wenigstens ein Abdeckelement kann insbesondere derart ausgebildet sein, dass die Abdeckvorrichtung in einem das wenigstens ein Abdeckelement (teilweise oder vollständig) umgebenden Bereich keine Kontaktfläche aufweist, also in diesem umgebenden Bereich nach dem Verbinden mit dem Probenträger an diesem nicht anliegt. Insbesondere kann das wenigstens ein Abdeckelement eine Zylinderform aufweisen. Die Grundfläche des Zylinders kann grundsätzlich beliebig sein. Beispielsweise kann die Grundfläche ein Kreis oder ein Polygon sein. Mittels derartiger Abdeckelemente in Säulenform lassen sich präzise bestimmte Oberflächenbereiche abdecken. Eine Grundfläche des Zylinders kann dabei eine Kontaktfläche bilden.

[0039] Alternativ oder zusätzlich kann wenigstens ein Abdeckelement eine Stegform aufweisen. Beim Verbinden mit einem Probenträger erlaubt ein Abdeckelement in Form eines Steges, dass damit eine Begrenzungswand für eine Probenkammer oder ein Reservoir gebildet wird. Die Stegform kann gerade oder gekrümmt ausgebildet sein.

[0040] Wenigstens ein Abdeckelement kann eine Höhe von 10 µm bis zu 30 mm, insbesondere 50 µm bis 10 mm, vorzugsweise 100 µm bis 3 mm, aufweisen. Ein zylindrisches Abdeckelement kann eine Grundfläche von 0,01 - 500 mm², insbesondere von 0,1 bis 50 mm², aufweisen. Ein Abdeckelement in Stegform kann eine Breite von 50 µm bis 30 mm, insbesondere 100 µm bis 10 mm, und/oder eine Länge von mehr als 1 mm, insbesondere mehr als 10 mm, aufweisen.

[0041] Wenigstens ein Abdeckelement kann derart ausgebildet sein, dass es nach Verbinden der Abdeckvorrichtung mit dem Probenträger zusammengepresst ist. Aufgrund des zusammengepressten Zustands nach dem Verbinden kann in vorteilhafter Weise eine flüssigkeitsdichte Abdeckung erreicht werden.

[0042] In diesem Fall kann das wenigstens ein Abdeckelement derart ausgebildet sein, dass seine Höhe nach dem Verbinden um 1 bis 20 %, insbesondere um 5 bis 15 %, gegenüber der Höhe vor dem Verbinden verringert ist. Damit lässt sich ein geeigneter Anpressdruck zur Erzeugung einer flüssigkeitsdichten Abdeckung erreichen.

[0043] Die zuvor beschriebenen Abdeckvorrichtungen können eine Mehrzahl von Abdeckelementen umfassen. Die Abdeckelemente können unterschiedlich oder gleich ausgebildet sein. Beispielsweise können die Abdeckelemente eine gleiche Form mit unterschiedlichen Dimensionierungen aufweisen. Insbesondere kann die Abdeckvorrichtung eine Mehrzahl von Abdeckelementen in Form von Zylindern aufweisen, die unterschiedliche Grundflächenabmessungen, aufweisen. Die Höhe der Abdeckelemente kann gleich sein.

[0044] Grundsätzlich kann der Probenträger, mit dem die Abdeckvorrichtung verbunden wird, strukturiert oder unstrukturiert sein, insbesondere strukturierte und/oder unstrukturierte Oberflächenbereiche, aufweisen. Im unstrukturierten Fall kann er eine plane Oberfläche oder plane Oberflächenbereiche aufweisen.

[0045] Insbesondere kann der Probenträger eine Probenkammer bzw. ein Reservoir umfassen, und die Abdeckvorrichtung zum Abdecken eines Oberflächenbereichs im Innern der Probenkammer ausgebildet sein. Insbesondere kann die Abdeckvorrichtung wenigstens ein Abdeckelement zum Abdecken eines Oberflächenbereichs im Innern der Probenkammer aufweisen. Hierfür kann insbesondere die Probenkammer eine Öffnung zur Umgebung aufweisen. Insbesondere kann wenigstens ein Abdeckelement zum Abdecken eines Oberflächenbereichs am Boden der Probenkammer ausgebildet sein.

[0046] Die Abdeckvorrichtung kann derart ausgebildet sein, dass sie vollständig im Innern der Probenkammer angeordnet werden kann. Die Abdeckvorrichtung ist somit als Einsatz für eine Probenkammer ausgebildet ist. Weiterhin können die Abdeckvorrichtung und/oder wenigstens ein Abdeckelement derart ausgebildet sein, dass durch die Abdeckvorrichtung und/oder das wenigstens ein Abdeckelement nach dem Verbinden mit dem Probenträger eine Probenkammer und/oder ein Hohlraum gebildet wird. Diese Probenkammer (Reservoir) bzw. dieser Hohlraum können insbesondere im Innern einer (bestehenden) Probenkammer des Probenträgers angeordnet sein. Die Abdeckvorrichtung kann weiterhin derart ausgestaltet sein, dass nach dem Verbinden mit dem Probenträger ein Kanal gebildet wird.

[0047] Ein Teil des klebrigen Oberflächenbereichs kann derart angeordnet sein, dass er nach Verbinden der Abdeckvorrichtung mit dem Probenträger außerhalb des Innern der Probenkammer angeordnet ist. Insbesondere kann der gesamte klebrige Oberflächenbereich derart angeordnet sein. Damit kann beispielsweise vermieden werden, dass im Innern einer Probenkammer Klebstoffrückstände nach Entfernung der Abdeckvorrichtung verbleiben.

[0048] Zum Verbinden der Abdeckvorrichtung und des Probenträgers kann die klebrige Oberfläche alternativ oder zusätzlich auch am Probenträger angeordnet sein. Die Erfindung stellt somit auch einen Probenträger, umfassend einen klebrigen Oberflächenbereich zur Verbindung mit einer Abdeckvorrichtung, bereit, wobei der kleb-

rige Oberflächenbereich klebrig ausgebildet ist, so dass der Probenträger nach Verbinden der Abdeckvorrichtung mit dem Probenträger im klebrigen Oberflächenbereich flüssigkeitsdicht abgedeckt ist.

5 **[0049]** Ein derartiger Probenträger kann, muss aber nicht, in Verbindung mit den zuvor beschriebenen Abdeckvorrichtungen verwendet werden. Der Probenträger kann insbesondere auch die oben beschriebenen Merkmale aufweisen.

10 **[0050]** Die Erfindung stellt weiterhin ein Probenträgersystem, umfassend einen Probenträger und eine damit verbundene Abdeckvorrichtung, bereit, wobei die Abdeckvorrichtung und/oder der Probenträger, wie oben beschrieben, ausgebildet sind.

15 **[0051]** Der Probenträger kann eine Folie umfassen oder aus einer solchen bestehen. Die Folie kann eine Dicke von 1 - 250 μm , insbesondere 100 - 200 μm , aufweisen. Der Probenträger kann ein Substrat mit einer planen Oberfläche umfassen, auf der ein oder mehrere Probenkammern oder Reservoir angeordnet sind. Alternativ können in dem Substrat ein oder mehrere Probenkammern ausgebildet sein. Insbesondere zur Ausbildung einer Probenkammer kann das Substrat ein Loch, beispielsweise ein Sackloch oder ein Durchgangsloch, aufweisen. Im Falle eines Sacklochs bildet der Grund des Sacklochs den Boden der Probenkammer. Der Probenträger kann weiterhin eine Bodenplatte umfassen, die mit dem Substrat verbunden ist, beispielsweise um einen Boden für ein Durchgangsloch zu bilden. Die Bodenplatte kann eine Dicke von 1 μm - 1,5 mm aufweisen; sie kann in Form einer Folie, insbesondere wie zuvor beschrieben, ausgebildet sein.

30 **[0052]** Der Probenträger kann einen oder mehrere, beispielsweise in dem Substrat ausgebildete, Kanäle aufweisen. Die Kanäle sind vorzugsweise wenigstens teilweise parallel zur Grundfläche des Probenträgers oder des Substrats ausgerichtet. Ein Substrat kann eine plane Oberfläche aufweisen, in der wenigstens eine Nut ausgebildet ist. Diese Oberfläche liegt vorzugsweise der Oberfläche gegenüber, auf der eine oder mehrere Probenkammern ausgebildet sind. Durch Überdecken der wenigstens einen Nut mit einer Bodenplatte wird ein Kanal gebildet.

35 **[0053]** Die Abdeckvorrichtung, der Probenträger, das Substrat und/oder die Bodenplatte können aus Kunststoff oder einem Silikon, insbesondere mit einer vorherbestimmten Eigenfluoreszenz, insbesondere kleiner oder gleich der Eigenfluoreszenz von COC oder COP oder eines herkömmlichen Deckglases (beispielsweise reinweißes Glas der hydrolytischen Klasse 1 (wie Menzel-Deckglas, insbesondere mit der Stärke Nr. 1,5), und/oder mit einem vorherbestimmten Brechungsindex, insbesondere $> 1,2$ und/oder $< 1,7$, ausgebildet sein. Mit einem derart optisch hochwertigen Material lassen sich in vorteilhafter Weise Mikroskopieuntersuchungen durchführen. Das Substrat und/oder die Bodenplatte können allerdings auch aus Glas sein. Weiterhin können die Abdeckvorrichtung, der Probenträger, das Substrat

und/oder die Bodenplatte flexibel ausgebildet sein. Alle genannten Elemente können im Spritzguss hergestellt sein.

[0054] Mögliche Kunststoffe sind beispielsweise COC (Cyclo-Olefin-Copolymer), COP (Cyclo-Olefin-Polymer), PE (Polyethylen), PS (Polystyrol), PC (Polycarbonat) oder PMMA (Polymethylmetacrylat). Als Silikon kann man beispielsweise Sylgard 184, erhältlich von Dow Corning, oder andere handelsübliche, zellkompatible, ein- oder mehrkomponentige Silikone einsetzen.

[0055] Die Abdeckvorrichtung und/oder der Proben-träger können die Breite und Länge eines herkömmlichen Mikroskopieobjektträgers (mit einer Breite von 25,5 mm und einer Länge von 75,5 mm) oder einer Multititerplatte (85,5 mm x 127,5 mm) aufweisen. Die Abdeckvorrichtung und/oder der Proben-träger können eine Höhe von 0,1 bis 15 mm aufweisen. Insbesondere kann die Abdeckvorrichtung eine Höhe von 1 - 3 mm aufweisen. Ein Substrat einer Probenkammer kann, insbesondere in einem planen Bereich, eine Höhe von 0,1 bis 5 mm, insbesondere von 1 bis 2 mm, aufweisen.

[0056] Eine Probenkammer oder ein Kanal des Proben-trägers können ein Hohlraumvolumen von 0,1 µl bis 3 ml, insbesondere 20 µl bis 2,5 ml, aufweisen. In einem Substrat einer Probenkammer ausgebildete Probenkammern oder Kanäle können insbesondere ein Hohlraumvolumen von 0,1 bis 200 µl, insbesondere von 20 µl - 150 µl, aufweisen. Die Höhe derartiger Probenkammern oder Kanäle kann 5 µm bis 1 mm, insbesondere 0,1 mm - 0,5 mm, betragen, die Breite kann 10 µm bis 5 mm, insbesondere 0,5 mm bis 2 mm, betragen. Bei auf einem Substrat ausgebildeten Probenkammern kann deren Höhe 1 mm bis 15 mm, insbesondere 5 mm bis 10 mm, betragen.

[0057] Die Erfindung stellt weiterhin ein Verfahren zum Herstellen einer Abdeckvorrichtung oder eines Proben-trägers mit den Schritten bereit:

Spritzgießen eines Rohlings aus einem Silikon oder einem Thermoplasten,

Beschichten eines vorherbestimmten Oberflächenbereichs mit einer Klebstoffschicht.

[0058] In diesem Fall kann der Rohling nicht klebrig ausgebildet sein. Bei dem Klebstoff kann es sich insbesondere um einen Haftklebstoff handeln. Bei dem Klebstoff kann es sich um einen Zweikomponentenkleber mit einem Basismaterial und einem Vernetzer handeln. Insbesondere können Basismaterial und Vernetzer in einem unsymmetrischen Verhältnis gemischt werden.

[0059] Als Alternative stellt die Erfindung ein Verfahren zum Herstellen einer Abdeckvorrichtung oder eines Proben-trägers mit den Schritten bereit:

Bereitstellen eines Rohlings aus einem klebrigen Material,

Behandeln eines vorherbestimmten Oberflächenbereichs, um diesen nicht mehr klebrig zu machen.

[0060] Auch hier kann der Rohling spritzgegossen sein. Bei der Behandlung eines klebrigen Oberflächenbereichs, um diesen nicht mehr klebrig zu machen, kann es sich beispielsweise um eine Passivierung, insbesondere mittels Plasmabehandlung, handeln.

[0061] Die mittels dieser Verfahren hergestellten Abdeckvorrichtungen oder Proben-träger können die oben beschriebenen Eigenschaften und Merkmale aufweisen.

[0062] Weitere Merkmale und Vorteile werden nachfolgend anhand der beispielhaften Figuren beschrieben.

[0063] Dabei zeigt:

Fig. 1 ein Beispiel einer Abdeckvorrichtung und eines Proben-trägers,

Fig. 2 ein weiteres Beispiel einer Abdeckvorrichtung,

Fig. 3 ein weiteres Beispiel einer Abdeckvorrichtung und eines Proben-trägers,

Fig. 4 ein weiteres Beispiel einer Abdeckvorrichtung und eines Proben-trägers, und

Fig. 5 ein weiteres Beispiel einer Abdeckvorrichtung und eines Proben-trägers.

[0064] Bei dem in Fig. 1 gezeigten Ausführungsbeispiel ist eine Abdeckvorrichtung 101 vorgesehen. Die Abdeckvorrichtung 101 weist eine Aussparung 102 auf, die eine vorherbestimmte Höhe hat. Dadurch wird ein umlaufender Rand erzeugt, durch den eine Kontaktfläche 103 gebildet wird.

[0065] In der Aussparung 102 ist eine Mehrzahl von Abdeckelementen 104 angeordnet. Diese Abdeckelemente haben die Form von Kreiszylindern gleicher Höhe. Allerdings weisen die Abdeckelemente unterschiedliche Grundflächendimensionen auf. Beispielsweise können die Durchmesser der Grundfläche 0,1 mm, 0,2 mm, 0,3 mm, 0,4 mm, 0,5 mm, 0,6 mm und 0,7 mm betragen. Von jedem Kreiszylinder sind zwei Exemplare vorhanden, wobei die Anordnung der zylindrischen Säulen in zwei Reihen gegenläufig ausgeführt ist, um eventuelle fluidische Effekte bei den Untersuchungen auszumitteln.

[0066] Die Abdeckvorrichtung 101 wird mit einem Proben-träger 105 flüssigkeitsdicht verbunden, wie im unteren Teil der Figur zu sehen ist. Der Proben-träger 105 ist in Form einer Petrischale ausgebildet und weist damit eine Probenkammer bzw. ein Reservoir auf. Die Abdeckvorrichtung 101 wird mit dem Boden 107 des Proben-trägers verbunden und ist somit vollständig innerhalb der Probenkammer angeordnet.

[0067] Nach dem Verbinden decken sowohl die Umrandung 103 der Abdeckvorrichtung als auch die Abdeckelemente 104 entsprechende Oberflächenbereiche am Boden 107 des Proben-trägers 105 flüssigkeitsdicht ab.

[0068] Bei dem in Fig. 1 gezeigten Ausführungsbeispiel sind in der Aussparung 102 weiterhin zwei Durchgangslöcher 106 vorgesehen, mit denen nach Verbinden der Abdeckvorrichtung mit dem Proben­träger eine Befüllung und eine Entlüftung des entstandenen Hohlraums durchgeführt werden können.

[0069] Grundsätzlich soll die Abdeckvorrichtung derart ausgebildet sein, dass sie flüssigkeitsdicht an einer entsprechenden Fläche des Proben­trägers anliegt. Die entsprechenden Flächen des Proben­trägers können dabei glatt, rau oder porös ausgebildet sein. Eine glatte Fläche besitzt eine Rauigkeit zwischen 0,1 nm bis 10 µm. Eine raue Fläche weist eine Rauigkeit von über 10 µm auf. Eine poröse Fläche kann Poren mit Durchmessern von 0,01 µm bis 50 µm aufweisen. Poröse Flächen können insbesondere durch Filtermembranen, wie sie beispielsweise zur Filterung von Mikroorganismen oder zur Durchführung von Transmembranmigrationsassays eingesetzt werden, umfassen.

[0070] Zu diesem Zweck wird die Abdeckvorrichtung vorzugsweise aus einem Silikon oder einem Thermoplasten gefertigt. Beispielsweise kann die Abdeckvorrichtung einen Silikonspritzgussrohling umfassen. Der Spritzgussrohling kann beispielsweise aus PDMS, z. B. Sylgard 184, hergestellt werden. Bei diesem zweikomponentigen Silikon erhält man vollständige Vernetzung, wenn das Basismaterial und der Vernetzer im Verhältnis 10:1 gemischt werden, was bezüglich der vernetzungsaktiven Gruppen im Basismaterial und Vernetzer als symmetrisch bezeichnet wird. In diesem Fall weist das resultierende Material einen Young-Modul von 57 kPa auf. Bei einem derartigen Mischungsverhältnis ist das Material nicht klebrig.

[0071] Grundsätzlich kann die gewünschte Verbindung zwischen Abdeckvorrichtung und Proben­träger erreicht werden, wenn die gesamte Kontaktfläche der Abdeckvorrichtung oder des Proben­trägers mit einem Haftklebstoff beschichtet sind. Auf Seiten der Abdeckvorrichtung könnten hierfür sowohl die Umrandung als auch die Zylindergrundflächen der Abdeckelemente 4 mit dem Klebstoff versehen werden.

[0072] Alternativ wird der Klebstoff jedoch nur auf die Umrandung aufgebracht. Die Abdeckelemente bleiben somit nicht klebrig. Um eine flüssigkeitsdichte Abdeckung zu erzielen, werden die Abdeckelemente dann allerdings etwas höher ausgeführt als die Tiefe der Aussparung 2 der Abdeckvorrichtung.

[0073] Beispielsweise kann die Gesamtdicke der Abdeckvorrichtung 2 mm betragen. Die Aussparung 2 kann eine Tiefe von 1 mm aufweisen. Die Höhe der in der Aussparung 2 angeordneten Säulen 4 beträgt jedoch 1,1 mm, so dass die Säulen um 0,1 mm über die Aussparung ragen. Die Kontaktfläche der Umrandung wird mit einer 10 µm dicken Klebstoffschicht versehen.

[0074] Werden die Abdeckvorrichtung und der Proben­träger gegeneinander gepresst, entsteht eine Klebeverbindung. Die Abdeckelemente werden gegen den Proben­träger gepresst und deformieren sich, was eine

flüssigkeitsdichte Abdeckung zur Folge hat. Bei der Deformation wird die Höhe der Abdeckelemente verringert. Bei dem gezeigten Beispiels beträgt die Verringerung höchstens 10 %, was jedoch davon abhängt, ob die Bereiche der Abdeckvorrichtung, an denen die Säulen angeordnet sind, ebenfalls deformiert werden.

[0075] Wenn die gesamte Abdeckvorrichtung aus einem homogenen, elastischen Material gefertigt ist, wird sich auch die Decke (bzw. der Boden) der Aussparung 102 deformieren. Alternativ kann jedoch die Abdeckvorrichtung eine inhomogene Materialverteilung aufweisen, wobei die Abdeckelemente eine höhere Elastizität als die Rückseite der Abdeckvorrichtung aufweisen würden.

[0076] Eine separate Beschichtung mit einem Klebstoff lässt sich vermeiden, wenn das Material der Abdeckvorrichtung bzw. des entsprechenden Rohlings zumindest an bestimmten Stellen der Oberfläche klebrig ausgebildet ist. Hierfür lassen sich beispielsweise unsymmetrische Mischungen von PDMS einsetzen. Für mechanisch stabile, aber stark klebrige Oberflächen können Mischungsverhältnisse von 20:1 bis 60:1 (Basismaterial:Vernetzer) verwendet werden. Bei der Verwendung von Sylgard 184 lässt sich eine rückstandslose Entfernung des Klebstoffs vom Proben­träger nach dem Entfernen der Abdeckvorrichtung bei Mischungsverhältnissen von 10:1 bis 35:1 erreichen.

[0077] Grundsätzlich kann auch die Abdeckvorrichtung über die Dicke hinweg ein veränderliches Mischungsverhältnis, beispielsweise einen Mischungsverhältnisgradienten, aufweisen. Die Verteilung des Mischungsverhältnisses kann so gewählt sein, dass die dem Proben­träger zugewandte Seite klebrige Oberflächen aufweist und elastischer ausgebildet ist. In Richtung der dem Proben­träger abgewandten Seite nehmen die Klebrigkeit und die Elastizität ab. Damit weist die dem Proben­träger abgewandte Seite eine erhöhte Härte auf, um dem Einsatz Stabilität zu verleihen, was außerdem das Entfernen der Abdeckvorrichtung erleichtert.

[0078] Gemäß einer alternativen Herstellungsweise wird ein Spritzgussrohling aus einem elastischen Thermoplasten mit einem Young-Modul von 1 kPa bis 1 MPa hergestellt. Dieser Rohling kann beispielsweise durch Beschichtung mit klebrigen Silikon oder mittels Plasmaabscheidung klebrig gemacht werden. Gemäß einer anderen Möglichkeit werden in einem zweiten Spritzgusschritt vorherbestimmte Bereiche des Rohlings mit einer klebrigen Thermoplastschicht umspritzt.

[0079] Wird ein Rohling für die Abdeckvorrichtung aus einem im Wesentlichen homogenen, klebrigen Material hergestellt, können bestimmte Oberflächenbereiche durch eine Passivierung unklebrig gemacht werden. Eine entsprechende, räumlich strukturierte Passivierung kann beispielsweise durch eine maskierte Plasmabehandlung unter Zuhilfenahme von Maskentechnologie erfolgen.

[0080] Insbesondere das in Fig. 1 gezeigte Ausführungsbeispiel ermöglicht es, kreisförmige Flächen mit präzise vorherbestimmten Durchmessern flüssigkeitsdicht abzudecken. Grundsätzlich können die Abdeckele-

mente jedoch auch andere Geometrien aufweisen. So können die Grundflächen der Zylinder eine polygonale Gestalt aufweisen. Weiterhin können die Abdeckelemente in Form von geraden oder gekrümmten Stegen ausgebildet sein, die eine Breite von wenigen μm bis einigen mm aufweisen. Durch derartige Stege lassen sich voneinander getrennte Probenkammern oder Reservoirs bilden. Die Länge gerader Stege kann je nach Bedarf bis zu einigen cm betragen.

[0081] Wenn eine derartige Abdeckvorrichtung mit einem Probenträger verbunden ist und anschließend Zellen in oder auf dem Probenträger ausgesät werden, so kommen diese Zellen nur mit Bereichen des Probenträgers in Kontakt, die nicht von der Abdeckvorrichtung abgedeckt sind. Handelt es sich bei den Zellen um solche, die am Boden einer Probenkammer anhaften können, so kann sich ein konfluenter Zellrasen bilden, der durch die Abdeckelemente begrenzt wird. Werden die Abdeckvorrichtungen entfernt, können die Zellen auch in die vormals abgedeckten Bereiche des Probenträgers wachsen. Durch die Analyse derartiger Einwachsvorgänge können Aussagen über das Verhalten der Zellen getroffen werden. Dies gilt insbesondere, wenn das Einwachsen der Zellen als Funktion der entsprechenden Probenträgeroberflächen (physikalische, chemische oder biologische Eigenschaften, wie sie beispielsweise durch bestimmte Behandlungen erzielt werden), oder als Funktion von Substanzen in der Zellsuspension analysiert wird.

[0082] Auf diese Weise können beispielsweise so genannte Wound-Healing-Assays durchgeführt werden. Dabei können Abdeckvorrichtungen verwendet werden, durch die in einer oder mehreren Probenkammern Kreise mit verschiedenen Durchmessern (oder andere geometrische Figuren) abgedeckt werden. Eine entsprechende Abdeckvorrichtung ist in Fig. 1 gezeigt.

[0083] Nach Entfernen der Abdeckvorrichtung von dem Probenträger, in dessen Probenkammer oder Probenkammern ein konfluenter Zellrasen ausgebildet ist, können aufgrund der unterschiedlichen Kreisdurchmesser quantitative Aussagen über das Zellwachstum (Proliferation) getroffen werden. Dies hat insbesondere den Vorteil, dass das Zellwachstum nicht permanent beobachtet werden muss (beispielsweise mittels Videomikroskopie), sondern zu einem bestimmten Zeitpunkt anhand des Durchmessers des gerade zugewachsenen Kreises gemessen werden kann.

[0084] Entsprechende Untersuchungen können insbesondere bei der Verwendung von Multititerplatten als Probenträger durchgeführt werden, wobei dann die Abdeckvorrichtung jeweils Abdeckelemente für die entsprechenden Probenkammern aufweist. Eine Abdeckvorrichtung auch für eine Multititerplatte kann aus einem Stück bestehen.

[0085] Die beschriebenen Abdeckvorrichtungen können weiterhin für eine strukturierte Beschichtung von Oberflächen eingesetzt werden. Nach Verbinden der Abdeckvorrichtung mit einem Probenträger können gleiche oder unterschiedliche Beschichtungssubstanzen in die

eine oder mehreren Probenkammern des Probenträgers gefüllt werden, um entsprechende Oberflächenfunktionalisierungen zu erzeugen. Nach Entfernung der Abdeckvorrichtung hat man somit Probenkammern, in denen bestimmte Bereiche oberflächenfunktionalisiert sind und andere nicht. Bei der Verwendung von zelladhäsiven Beschichtungen kann damit ein Zellrasen nur in bestimmten Bereichen wachsen. Auf diese Weise lässt sich der Nährstoffbedarf einer Zellkultur in einer Probenkammer verringern, so dass diese dann über längere Zeiträume ohne einen Medienwechsel auskommt, oder in kleineren Gefäßen bzw. in Materialien mit geringerer Gaspermeabilität gehalten werden können.

[0086] Ein weiterer Anwendungsbereich sind so genannte Invasionsassays. Dabei bringt man auf eine homogen funktionalisierte Zellkulturoberfläche, beispielsweise plasmabehandeltes Polystyrol, eine Abdeckvorrichtung auf, die mit Stegen derart als Abdeckelemente versehen sind, dass nach der Verbindung zwei durch eine Trennwand separierte Reservoirs erhalten werden. Danach wird in einem der Reservoirs eine Monoschicht Fibroblasten und in dem anderen Reservoir eine Monoschicht von Krebszellen kultiviert. Nach Entfernen der Abdeckvorrichtung liegen zwei Zellflecken vor, die durch einen zellfreien Streifen getrennt sind, dessen Breite durch die Dicke der zuvor vorhandenen Trennwand gegeben ist. Da die Oberfläche des Probenträgers auch in diesem Bereich für Zelladhäsion funktionalisiert ist, können die Zellen anschließend in den Streifen wachsen und miteinander in Interaktion treten. Damit kann beispielsweise das Invasionsverhalten bzw. Metastasierungsverhalten von Tumorzellen in Bindegewebe untersucht werden, wobei beispielsweise spezifische Zellenmarkierungen in Form von Fluoreszenzfarbstoffen verwendet werden, um die Tumorzellen eindeutig von den Fibroblasten zu unterscheiden.

[0087] Der Probenträger kann aus einem Stück, beispielsweise in Form eines Deckglases, einer Folie oder einer Petrischale, bestehen. Alternativ kann der Probenträger ein Substrat und eine damit verbundene Bodenplatte aufweisen, wobei in dem Substrat beispielsweise eine Nut vorgesehen ist, so dass durch die Bodenplatte ein Kanal gebildet wird. Das Substrat kann alternativ oder zusätzlich Durchgangslöcher aufweisen, so dass durch die Bodenplatte entsprechende Probenkammern oder Reservoirs gebildet werden.

[0088] Der Probenträger kann aus einem ähnlichen oder dem gleichen Material wie die Abdeckvorrichtung bestehen, oder mit einem entsprechenden Material benetzt sein. Dies erlaubt eine vorteilhafte Verbindung der beiden Elemente.

[0089] Die Bodenplatte kann eine Dicke von bis zu 2 mm aufweisen. Dicken bis 200 μm sind insbesondere zur Verwendung mit hoch auflösender Mikroskopie von Vorteil. Größere Dicken werden für niedrig auflösende Mikroskopie verwendet, wie sie beispielsweise bei Wound-Healing-Assays eingesetzt werden.

[0090] Bodenplatten mit einer Dicke im Bereich von 1

μm können in Kombination mit den beschriebenen Abdeckvorrichtungen, insbesondere für Laser-Mikrodissektion von Zellmonoschichten oder von Gewebestücken eingesetzt werden, die mit Hilfe der klebrigen Oberflächen der Abdeckvorrichtungen fixiert werden können. Je nach Ausführung können die Bereiche, die nicht auf einem Gewebestück aufliegen, auch zur Abdichtung und/oder Fixierung dienen.

[0091] Ein weiteres Beispiel einer Abdeckvorrichtung 201 ist in Figur 2 gezeigt. Hier ist die Abdeckvorrichtung als Einsatz für eine Probenkammer gedacht. Die Abdeckvorrichtung 201 weist eine Mehrzahl von Stegen auf, durch die nach dem Verbinden mit einem Probenträger zwei Probenkammern oder Reservoir 202 und 203 gebildet werden, die durch eine Trennwand 205 separiert sind. Die untere Fläche 204 der Abdeckvorrichtung ist klebrig ausgebildet, während die Seitenwände und obere Fläche nicht-klebrig sind, um eine Handhabung des Einsatzes beispielsweise mit einer Pinzette oder einem sonstigen Greifwerkzeug zu erleichtern.

[0092] Figur 3 zeigt ein Probenträgersystem umfassend die Abdeckvorrichtung 201 und einen Probenträger 301. Die Abdeckvorrichtung ist über ihre klebrige Unterseite mit dem Boden 302 des Probenträgers flüssigkeitsdicht verbunden. Die beiden Reservoir 202 und 203 erlauben es, Zellen zunächst getrennt und nach Herausnehmen der Abdeckvorrichtung im selben Volumen zu kultivieren. Bei dem gezeigten Probenträger ist der Boden 302 vorzugsweise aus einem optisch hochwertigen Material für hochauflösende Mikroskopie hergestellt.

[0093] Figur 4 illustriert ein weiteres Beispiel eines Probenträgersystems mit einem Probenträger 401, diesmal mit einer Mehrzahl von Abdeckvorrichtungen 201. Der Probenträger weist ein Substrat 402 mit einer planen Oberfläche auf, auf dem eine Mehrzahl von Probenkammern (Reservoir 403) angeordnet ist. In das Innere jeder der Probenkammern 403 kann ein Einsatz 201 eingebracht werden, um auf diese Weise jeweils zwei (Teil-) Reservoir zu erzeugen. Jeder Einsatz ist an seiner Unterseite mit dem Boden der jeweiligen Probenkammer 403 flüssigkeitsdicht verbunden. In den entstandenen Teilprobenkammern können dann entsprechende Untersuchungen wie oben beschrieben durchgeführt werden.

[0094] In Figur 5 ist ein weiteres Beispiel einer Abdeckvorrichtung 501 gezeigt. Die Abdeckvorrichtung 501 weist ein Substrat mit einer planen Oberfläche 508 auf, an der ein Abdeckelement 506 angeordnet ist. Ein Probenträger 504 weist ein Substrat mit einer planen Oberfläche auf, auf der zwei Probenkammern angeordnet sind, die über einen in dem Substrat angeordneten Kanal 503 miteinander verbunden sind. Durch den Kanal wird wiederum eine Probenkammer in dem Substrat ausgebildet. Der Kanal 503 kann beispielsweise durch eine Nut, die in die Unterseite des Substrats eingebracht und mit einer Folie überdeckt ist, gebildet werden.

[0095] In dem Substrat des Probenträgers ist eine Öffnung 502 vorgesehen, die in den Kanal 503 führt. Die Seitenwandung der Öffnung 502 kann senkrecht oder

konisch ausgeführt sein. Das Abdeckelement 506 ist je nach Bedarf derart ausgebildet, dass es die Öffnung teilweise oder vollständig ausfüllt. Insbesondere liegen die Seiten 507 des Abdeckelements 506 teilweise oder vollständig an der Seitenwandung an. Die plane Oberfläche 508 des Substrats der Abdeckvorrichtung ist klebrig ausgebildet, um die Abdeckvorrichtung in diesem Bereich flüssigkeitsdicht mit dem Probenträger zu verbinden. Damit lässt sich die Öffnung 502 verschließen.

[0096] Gemäß einer Alternative kann das Substrat der Abdeckvorrichtung aus Figur 5 auch weggelassen werden. In diese Fall würden beispielsweise die Seiten 507 klebrig ausgebildet werden, um die Abdeckvorrichtung flüssigkeitsdicht mit dem Probenträger zu verbinden.

[0097] Es versteht sich, dass die zuvor beschriebenen Ausführungsformen nur beispielhaft zu verstehen sind, und die einzelnen Merkmale auch in anderer Weise miteinander kombiniert werden können.

Patentansprüche

1. Abdeckvorrichtung für einen Probenträger, umfassend einen klebrigen Oberflächenbereich zum Verbinden mit dem Probenträger, wobei der klebrige Oberflächenbereich derart ausgebildet ist, dass der Probenträger nach Verbinden der Abdeckvorrichtung mit dem Probenträger im klebrigen Oberflächenbereich flüssigkeitsdicht abgedeckt ist.
2. Abdeckvorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Abdeckvorrichtung ein Trägermaterial umfasst, auf das eine Klebstoffschicht zur Ausbildung des klebrigen Oberflächenbereichs aufgebracht ist.
3. Abdeckvorrichtung nach Anspruch 2, wobei die Klebstoffschicht eine Dicke von $1\ \mu\text{m}$ bis $1000\ \mu\text{m}$ aufweist.
4. Abdeckvorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei der klebrige Oberflächenbereich einen Thermoplasten oder ein Silikon, insbesondere PDMS, umfasst.
5. Abdeckvorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei der klebrige Oberflächenbereich derart ausgebildet ist, dass die Abdeckvorrichtung nach dem Verbinden mit dem Probenträger von diesem wieder zerstörungsfrei und/oder rückstandsfrei lösbar ist.
6. Abdeckvorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei der klebrige Oberflächenbereich derart ausgebildet ist, dass die Zugfestigkeit nach dem Verbinden mit einem Deckglas wenigstens gleich der Zugfestigkeit des Referenzmaterials Sylgard 184 mit einem Mischungsverhältnis von 20:1 von Basismaterial zu Vernetzer ist.

7. Abdeckvorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Abdeckvorrichtung und/oder der Probenträger einen Kunststoff, insbesondere einen elastischen Kunststoff, oder Glas umfasst.
8. Abdeckvorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Abdeckvorrichtung aus einem klebrigen Trägermaterial besteht.
9. Abdeckvorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, umfassend wenigstens ein Abdeckelement zum Abdecken eines Oberflächenbereichs des Probenträgers, wobei die Abdeckvorrichtung derart ausgebildet ist, dass der Oberflächenbereich des Probenträgers nach Verbinden der Abdeckvorrichtung mit dem Probenträger flüssigkeitsdicht abgedeckt ist.
10. Abdeckvorrichtung nach Anspruch 9, wobei wenigstens ein Teil des klebrigen Oberflächenbereichs an wenigstens einem Abdeckelement angeordnet ist.
11. Abdeckvorrichtung nach Anspruch 9, wobei wenigstens ein Abdeckelement keinen klebrigen Oberflächenbereich aufweist.
12. Abdeckvorrichtung nach einem der Ansprüche 9 - 11, wobei wenigstens ein Abdeckelement ein elastisches Material umfasst.
13. Abdeckvorrichtung nach einem der Ansprüche 9 - 12, wobei wenigstens ein Abdeckelement eine Zylinderform oder eine Stegform aufweist.
14. Abdeckvorrichtung nach einem der Ansprüche 9 - 13, wobei wenigstens ein Abdeckelement derart ausgebildet ist, dass es nach Verbinden der Abdeckvorrichtung mit dem Probenträger zusammengepresst ist.
15. Abdeckvorrichtung nach einem der Ansprüche 9 - 14, wobei der Probenträger eine Probenkammer umfasst, und wenigstens ein Abdeckelement zum Abdecken eines Oberflächenbereichs im Innern der Probenkammer ausgebildet ist.
16. Abdeckvorrichtung nach Anspruch 15, wobei ein Teil des klebrigen Oberflächenbereichs derart angeordnet ist, dass er nach Verbinden der Abdeckvorrichtung mit dem Probenträger außerhalb des Innern der Probenkammer angeordnet ist.
17. Probenträger umfassend einen klebrigen Oberflächenbereich zur Verbindung mit einer Abdeckvorrichtung, wobei der klebrige Oberflächenbereich klebrig ausgebildet ist, so dass der Probenträger nach Verbinden der Abdeckvorrichtung mit dem Probenträger im klebrigen Oberflächenbereich flüssigkeitsdicht abgedeckt ist.
18. Probenträgersystem umfassend einen Probenträger und eine damit verbundene Abdeckvorrichtung, wobei die Abdeckvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 - 16 und/oder der Probenträger nach Anspruch 17 ausgebildet ist.
19. Verfahren zum Herstellen einer Abdeckvorrichtung oder eines Probenträgers mit den Schritten:
- Spritzgießen eines Rohlings aus Silikon oder einem Thermoplasten,
Beschichten eines vorherbestimmten Oberflächenbereichs mit einer Klebstoffschicht.
20. Verfahren zum Herstellen einer Abdeckvorrichtung oder eines Probenträgers mit den Schritten:
- Bereitstellen eines Rohlings aus einem klebrigen Material,
Behandeln eines vorherbestimmten Oberflächenbereichs, um diesen nicht mehr klebrig zu machen.

Geänderte Patentansprüche gemäss Regel 137(2) EPÜ.

1. Abdeckvorrichtung (101; 201; 501) für einen Probenträger umfassend eine Probenkammer, wobei die Abdeckvorrichtung einen klebrigen Oberflächenbereich zum Verbinden mit dem Probenträger umfasst, wobei der klebrige Oberflächenbereich derart ausgebildet ist, dass der Probenträger nach Verbinden der Abdeckvorrichtung mit dem Probenträger im klebrigen Oberflächenbereich flüssigkeitsdicht abgedeckt ist, und wenigstens ein Abdeckelement (104) zum Abdecken eines Oberflächenbereichs des Probenträgers umfasst, wobei die Abdeckvorrichtung derart ausgebildet ist, dass der Oberflächenbereich des Probenträgers nach Verbinden der Abdeckvorrichtung mit dem Probenträger flüssigkeitsdicht abgedeckt ist, wobei wenigstens ein Abdeckelement zum Abdecken eines Oberflächenbereichs im Innern der Probenkammer ausgebildet ist.
2. Abdeckvorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Abdeckvorrichtung ein Trägermaterial umfasst, auf das eine Klebstoffschicht zur Ausbildung des klebrigen Oberflächenbereichs aufgebracht ist.
3. Abdeckvorrichtung nach Anspruch 2, wobei die Klebstoffschicht eine Dicke von 1 μm bis 1000 μm aufweist.

4. Abdeckvorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei der klebrige Oberflächenbereich einen Thermoplasten oder ein Silikon, insbesondere PDMS, umfasst.

5

5. Abdeckvorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei der klebrige Oberflächenbereich derart ausgebildet ist, dass die Abdeckvorrichtung nach dem Verbinden mit dem Probenträger von diesem wieder zerstörungsfrei und/oder rückstandsfrei lösbar ist.

10

6. Abdeckvorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei der klebrige Oberflächenbereich derart ausgebildet ist, dass die Zugfestigkeit nach dem Verbinden mit einem Deckglas wenigstens gleich der Zugfestigkeit des Referenzmaterials Sylgard 184 mit einem Mischungsverhältnis von 20:1 von Basismaterial zu Vernetzer ist.

15

20

7. Abdeckvorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Abdeckvorrichtung und/oder der Probenträger einen Kunststoff, insbesondere einen elastischen Kunststoff, oder Glas umfasst.

25

8. Abdeckvorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Abdeckvorrichtung aus einem klebrigen Trägermaterial besteht.

30

9. Abdeckvorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei wenigstens ein Teil des klebrigen Oberflächenbereichs an wenigstens einem Abdeckelement angeordnet ist.

35

10. Abdeckvorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei wenigstens ein Abdeckelement keinen klebrigen Oberflächenbereich aufweist.

40

11. Abdeckvorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei wenigstens ein Abdeckelement ein elastisches Material umfasst.

45

12. Abdeckvorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei wenigstens ein Abdeckelement eine Zylinderform oder eine Stegform aufweist.

50

13. Abdeckvorrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, wobei wenigstens ein Abdeckelement derart ausgebildet ist, dass es nach Verbinden der Abdeckvorrichtung mit dem Probenträger zusammengepresst ist.

55

14. Abdeckvorrichtung nach Anspruch 13, wobei ein Teil des klebrigen Oberflächenbereichs derart angeordnet ist, dass er nach Verbinden der Abdeckvorrichtung mit dem Probenträger außerhalb des Innern der Probenkammer angeordnet ist.

15. Probenträgersystem umfassend einen Probenträger und eine damit verbundene Abdeckvorrichtung, wobei die Abdeckvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 - 14 ausgebildet ist.

16. Verfahren zum Herstellen einer Abdeckvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 - 14 mit den Schritten:

Spritzgießen eines Rohlings aus Silikon oder einem Thermoplasten,
Beschichten eines vorherbestimmten Oberflächenbereichs mit einer Klebstoffschicht.

17. Verfahren zum Herstellen einer Abdeckvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 - 14 mit den Schritten:

Bereitstellen eines Rohlings aus einem klebrigen Material,
Behandeln eines vorherbestimmten Oberflächenbereichs, um diesen nicht mehr klebrig zu machen.

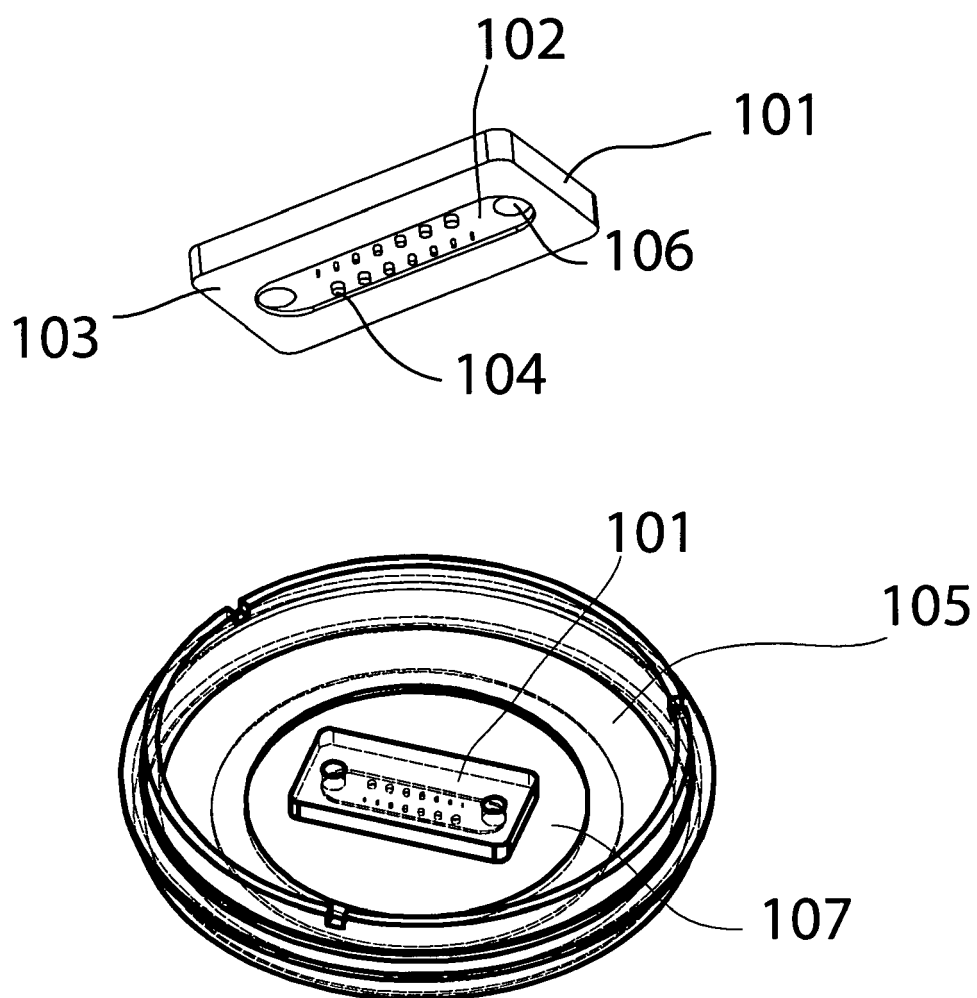


Fig. 1

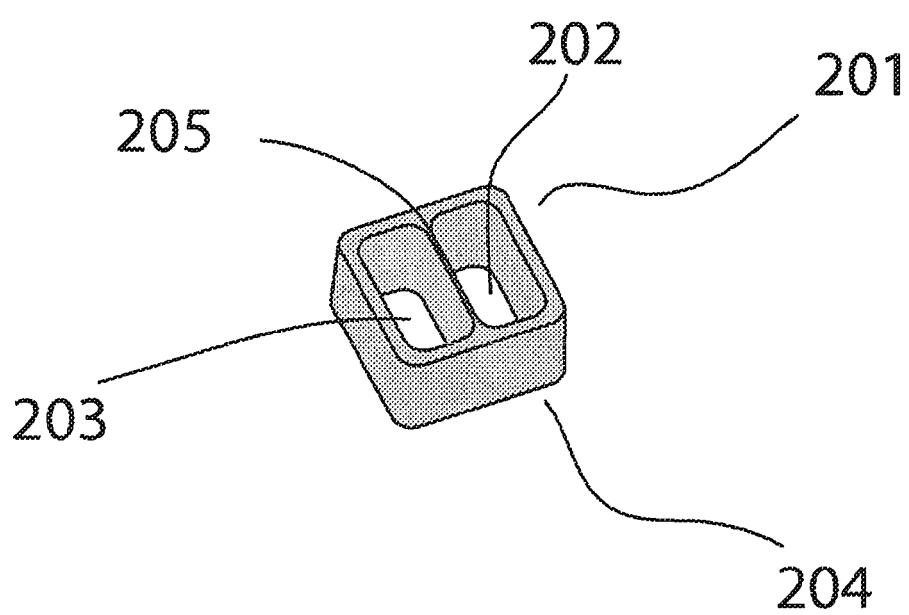


Fig. 2

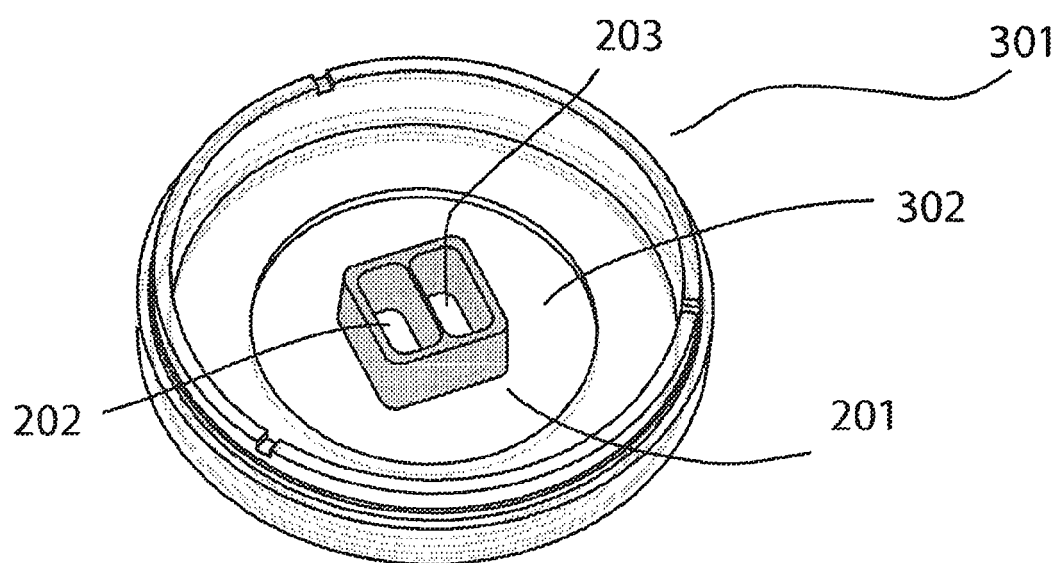


Fig. 3

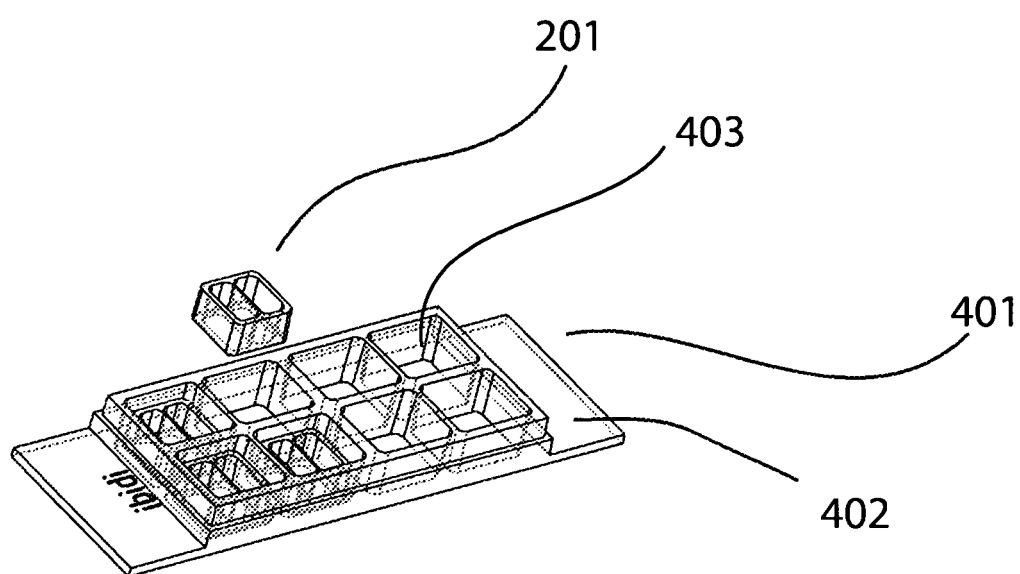


Fig. 4

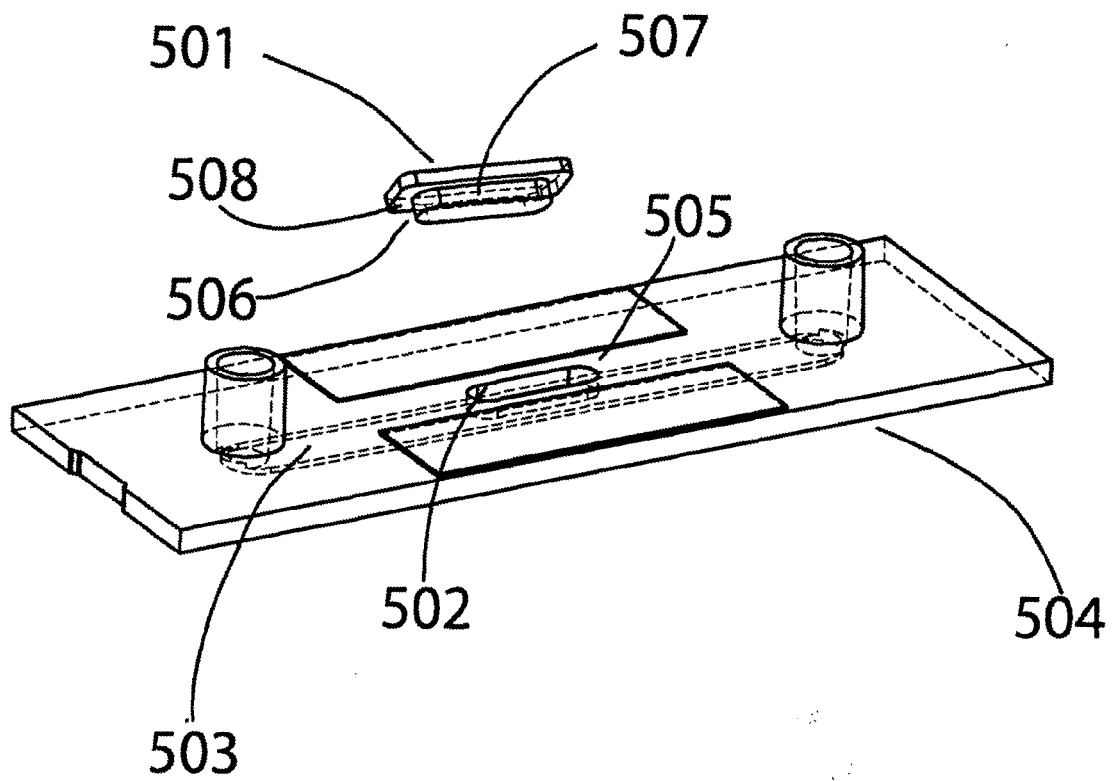


Fig. 5



EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 08 00 0869

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
X	US 5 721 136 A (FINNEY MICHAEL J [US] ET AL) 24. Februar 1998 (1998-02-24) * Spalte 4, Zeile 45 - Spalte 5, Zeile 46; Abbildung 2 *	1-4,17	INV. B01L3/00 B65D47/36
X	* Spalte 6, Zeile 38 - Spalte 7, Zeile 61 *	1	
X	----- DE 198 52 946 A1 (UNIV SCHILLER JENA [DE]; OPAL JENA GES FUER OPTISCHE AN [DE]) 18. Mai 2000 (2000-05-18) * Spalte 3, Zeile 4 - Zeile 32; Abbildung 2 *	1,17	
X	----- US 4 444 310 A (ODELL ROBERT [US]) 24. April 1984 (1984-04-24) * Spalte 3, Zeile 26 - Spalte 4, Zeile 12 *	17	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC)
			B01L B65D
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort München		Abschlußdatum der Recherche 8. Oktober 2008	Prüfer Tragoustis, Marios
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	

1
EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)

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

EP 08 00 0869

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patendokumente 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.

08-10-2008

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5721136	A	24-02-1998	KEINE	
DE 19852946	A1	18-05-2000	KEINE	
US 4444310	A	24-04-1984	KEINE	

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

- DE 10148210 [0003]
- EP 1579982 A [0004]