



(10) **DE 11 2007 000 683 B4** 2012.11.15

(12)

Patentschrift

(21) Deutsches Aktenzeichen: **11 2007 000 683.8**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP2007/010298**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2008/064865**
(86) PCT-Anmeldetag: **27.11.2007**
(87) PCT-Veröffentlichungstag: **05.06.2008**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **15.11.2012**

(51) Int Cl.: **B01L 3/00 (2006.01)**
G01N 33/48 (2006.01)
B01J 19/00 (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 1 Patentkostengesetz).

(66) Innere Priorität:
10 2006 056 540.1 28.11.2006

(73) Patentinhaber:
Zenteris GmbH, 07745, Jena, DE

(74) Vertreter:
Huber & Schüssler, 81825, München, DE

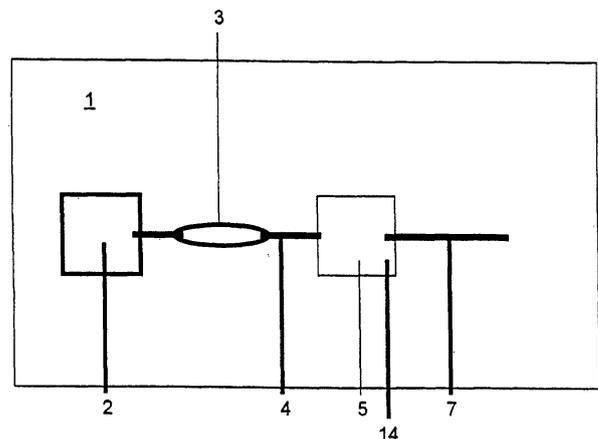
(72) Erfinder:
Heydenhauss, Stefan, 99099, Erfurt, DE; Göhring, Jens, 07743, Jena, DE; Menges, Friedrich, 07749, Jena, DE; Bauer, Jürgen, 07745, Jena, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

WO 2005/ 108 604 A2
WO 2008/ 000 767 A1
WO 2008/ 000 770 A1

(54) Bezeichnung: **Vorrichtung zur Durchführung und Untersuchung biologischer Proben mit temperaturgesteuerten biologischen Reaktionen**

(57) Hauptanspruch: Vorrichtung zur Durchführung und Untersuchung biologischer Proben mit temperaturgesteuerten biologischen Reaktionen, umfassend eine Reaktionskammer (5) zur Aufnahme eines Biochips (6), wobei die Reaktionskammer (5) zumindest ein transparentes Fenster (14) aufweist, damit Anregungslicht von außen auf den Biochip (6) gestrahlt werden kann und Fluoreszenzlicht vom Biochip (6) nach außen zu einer Messeinrichtung abgestrahlt werden kann, und zumindest eine Wandung der Reaktionskammer (5) als flexible Membran (10) derart ausgebildet ist, dass das Fenster (14) und der Biochip (6) aneinander druckbar sind, so dass eine dazwischen befindliche Probenlösung verdrängt wird, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionskammer (5) über einen Ausgleichskanal (4) kommunizierend mit einem Ausgleichsraum (2) derart verbunden ist, dass beim Befüllen der Reaktionskammer (5) mit Probenlösung in der Reaktionskammer (5) befindliche Luft in den Ausgleichsraum (2) gedrängt und dort zusammen mit der bereits vorhandenen Luft komprimiert wird, so dass nach dem Befüllvorgang die Probenlösung unter Druck gesetzt wird.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Durchführung und Untersuchung biologischer Proben mit temperaturgesteuerten biologischen Reaktionen.

[0002] Ein Biochip weist ein in der Regel ebenflächiges Substrat mit unterschiedlichen Fängermolekülen auf, die an auf der Oberfläche des Substrates vorbestimmten Punkten, den Spots, angeordnet sind. Eine mit einer Markierung versehene Probensubstanz reagiert mit bestimmten Fängermolekülen nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip. Meistens bestehen die Fängermoleküle aus DNA-Sequenzen (siehe z. B. EP 373 203 B1) oder Proteinen. Derartige Biochips werden auch Arrays bzw. DNA-Arrays genannt. Die Markierungen sind oftmals Fluoreszenz-Marker. Mit einem optischen Lesegerät wird die Fluoreszenz-Intensität der einzelnen Spots erfasst. Diese Intensität korreliert mit der Anzahl der mit den Fängermolekülen immobilisierten markierten Probenmoleküle.

[0003] Aus der WO 2005/108604 A2 geht eine beheizbare Reaktionskammer zum Prozessieren eines Biochips hervor. Diese Reaktionskammer weist eine elastische Membran auf. Auf der Membran ist ein Silizium-Biochip angeordnet. Als Heizeinrichtung ist eine Nickel-Chrom-Dünnschicht-Leiterbahn vorgesehen. Derartige Nickel-Chrom-Dünnschicht-Leiterbahnen besitzen einen hohen elektrischen Widerstand und eine dementsprechend hohe Heizleistung. Neben der Leiterbahn für die Widerstandsheizung ist eine zusätzlich Leiterbahn zur Temperaturmessung vorgesehen.

[0004] Bei dieser bekannten Reaktionskammer ([Fig. 10](#), [Fig. 11](#)) ist eine Gehäusewandung als Membran ausgebildet, damit der Biochip **6** mittels eines Stößels **12** gegen ein der Membran **13** gegenüberliegendes Deckglas **23** gedrückt werden kann. Hierdurch wird eine in der Reaktionskammer befindliche Reaktionsflüssigkeit **26** von der Oberfläche des Biochips verdrängt und stört nicht bei der optischen Detektion. Zwischen der Membran **13** und dem Deckglas **23** ist eine Dichtung **22** angeordnet. Die Probenflüssigkeit **26** wird mittels einer Einfüllkanüle **19**, die durch die Dichtung **22** gestoßen wird, eingefüllt. Beim Stößeln wird mittels einer Druckausgleichskanüle **20** überschüssige Probenflüssigkeit **26** aus der Reaktionskammer **5** abgeleitet.

[0005] In der WO 01/02 094 A1 werden Mittel zur Temperaturbeaufschlagung von Biochips beschrieben, die mikrostrukturierte Widerstandsheizleitungen umfassen.

[0006] In der US 5,759,846 und US 6,130,056 ist jeweils eine Reaktionskammer zur Aufnahme von biologischen Geweben beschrieben. In der Reaktions-

kammer befindet sich eine flexible Leiterplatte mit Elektroden. Durch Zusammendrücken des biologischen Gewebes und der flexiblen Leiterplatte kann ein elektrischer Kontakt zwischen dem biologischen Gewebe und den Elektroden der flexiblen Leiterplatte hergestellt werden, so dass an dem biologischen Gewebe unmittelbar ein elektrischer Abgriff erfolgen kann.

[0007] In der DE 10 2005 019 195 A1 ist eine chemische Reaktionspatrone mit mehreren Kammern beschrieben. Durch Abrollen einer Walze an der Oberfläche der Patrone können Flüssigkeiten von einer Kammer in eine weitere Kammer befördert werden. Weiterhin ist eine Metallstange vorgesehen, mit welcher Druck, Schwingung, Hitze, Kühle oder ähnliches auf die Patrone ausgeübt werden kann, um die chemische Reaktion in der Patrone zu beschleunigen.

[0008] Aus K. Shen et al. Sensors and Actuators B 105 (2005), Seiten 251–258, „A Microchip-based PCR device using flexible printed circuit technology“ ist es bekannt eine flexible Leiterplatte zum Heizen einer Reaktionskammer zu verwenden, die für ein PCR Verfahren vorgesehen ist. Die Reaktionskammer besteht aus einer Glasplatte, einem Rahmen und einer Kunststoffabdeckung. Auf der Außenseite der Glasplatte ist die flexible Leiterplatte entweder unmittelbar mittels einer Klebeverbindung oder mittels eines dazwischen befindlichen Kupferchips angeordnet. Aufgrund der guten thermischen Eigenschaften der flexiblen Leiterplatte wurden Heizraten von 8°C/s erzielt. Auf der flexiblen Leiterplatte ist eine Leiterbahn ausgebildet, die sowohl zum Heizen als auch zum Messen der Temperatur verwendet wird. Das Heizen erfolgt während eines „Heating state“ und das Messen während eines „Sensing state“, die zeitlich versetzt ausgeführt werden.

[0009] In der WO 2007/051863 A2 ist eine Reaktionskammer beschrieben, in welcher ein Biochip prozessiert werden kann. Die Reaktionskammer weist zwei gegenüberliegende Wandungen auf, zwischen welchen der Biochip angeordnet ist. Eine der beiden Wandungen ist transparent ausgebildet, so dass sie sowohl für Anregungsstrahlung als auch für vom Biochip emittierte Signale transparent ist. Zumindest eine der beiden Wandungen ist derart beweglich, dass der Raum zwischen dem Biochip und der transparenten Wandung zusammendrückbar ist, wodurch die dazwischen befindliche Probenlösung verdrängt werden kann.

[0010] Aus der US 2004/0047769 A1 bzw. JP 2002-365299 A geht eine Tasche aus einem Kunststoffmaterial hervor, die zur Aufnahme von Blut dient. Das Blut kann für eine Untersuchung mit einem DNA-Array aufbereitet werden. Das DNA-Array ist in die Tasche integriert. Mittels Walzen wird das Blut und eine Probenlösung in der Tasche in Richtung

zum DNA-Array und in einen dahinter angeordneten Abfallbereich gedrängt. Das DNA-Array kann auf herkömmliche Weise ausgelesen werden.

[0011] In diesem Beutel sollen, nachdem das Blut einmal eingebracht ist, alle Reaktionen ablaufen und die Reaktionen ausgeführt werden können, ohne dass das Blut und die darin befindlichen Lösungen aus dem Beutel mit der Umwelt in Kontakt gelangen. Hierdurch kann eine Kontamination mit dem eventuell infizierten Blut vermieden werden.

[0012] Aus der EP 1 788 095, der EP 1 788 097 A1 und der WO 2006/053770 A1 sind Real-time PCR-Verfahren bekannt, welche mit DNA-Arrays verwendet werden. Zwischen einzelnen Amplifikationsschritten kann das DNA-Array optisch selektiert werden. Es werden eine Vielzahl unterschiedlicher Möglichkeiten offenbart, wie die Probenflüssigkeit, die vom DNA-Array zur optischen Detektion reversibel entfernt werden kann.

[0013] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zur Durchführung und Untersuchung biologischer Proben mit temperaturgesteuerten biologischen Reaktionen zu schaffen, die eine hermetisch abgeschlossene Reaktionskammer zur Aufnahme einer Biochips aufweist und ein einfaches Verdrängen der Probenlösung aus dem Bereich zwischen dem Biochip und einem in der Reaktionskammer integrierten Fenster erlaubt.

[0014] Die Aufgabe wird durch eine Vorrichtung mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den Unteransprüchen angegeben.

[0015] Die erfindungsgemäße Vorrichtung zur Durchführung und Untersuchung biologischer Proben mit temperaturgesteuerten biologischen Reaktionen umfasst:

- Eine Reaktionskammer zur Aufnahme eines Biochips, wobei die Reaktionskammer zumindest ein transparentes Fenster aufweist, damit Anregungslicht von außen auf den Biochip gestrahlt werden kann und
- Fluoreszenzlicht vom Biochip nach außen zu einer Messeinrichtung abgestrahlt werden kann.
- Eine Membran, die eine Wandung der Reaktionskammer bildet, so dass das Fenster und der Biochip aneinander druckbar sind, um dazwischen befindliche Probenlösung zu verdrängen.

[0016] Diese Vorrichtung zeichnet sich dadurch aus, dass die Reaktionskammer kommunizierend mit einem Ausgleichsraum verbunden ist. Beim Befüllen der Reaktionskammer mit Probenlösung wird die in der Reaktionskammer befindliche Luft in den Ausgleichsraum gedrängt und dort zusammen mit der bereits vorhandenen Luft komprimiert. Hierdurch wird

die in der Reaktionskammer befindliche Probenlösung unter Druck gesetzt.

[0017] Hierdurch werden folgende Vorteile erzielt:

1. Da die Probenlösung unter Druck gesetzt ist, steigt der Siedepunkt. Dies hat zur Folge, dass selbst bei einer Erwärmung auf Temperaturen im Bereich von etwa 100°C in der Probenlösung keine Gasblasen entstehen, die die Messungen beeinträchtigen könnten.
2. Die Luft im Ausgleichsraum wirkt auf die Probenlösung wie ein elastisches Federelement, das ein weiteres Verdrängen von Probenlösung erlaubt, wobei die durch die Luft auf die Probenlösung ausgeübte Rückstellkraft klein ist. Somit ist auch die Kraft, mit welcher die Membran der Reaktionskammer betätigt werden muss, um die Probenlösung zu verdrängen, klein im Vergleich zur herkömmlichen Reaktionskammer mit einer solchen Membran.
3. Das Vorsehen einer flexiblen Membran in Kombination mit einem Ausgleichsraum erlaubt ein wiederholtes Verdrängen von Probenlösung aus der Reaktionskammer und Zurückführen der Probenlösung in die Reaktionskammer, wodurch ein intensives Agitieren der Probenlösung erzielt wird. Für einen Hybridisierungsvorgang hat dies den Vorteil, dass die einzelnen Substanzen in der Probenlösung gut durchmischt werden. Für das Amplifizieren ist von Vorteil, dass durch die von außen erzwungene Konvektion in der Probenlösung eine gleichmäßige Temperaturverteilung sichergestellt ist.
4. Weiterhin ist das Verdrängen der Probenlösung aus der Reaktionskammer reversibel, sofern in der Verbindung zwischen der Reaktionskammer und dem Ausgleichsraum kein Einweg-Ventil vorgesehen ist. Hierdurch ist es möglich, wiederholt optische Messungen in der Reaktionskammer abwechselnd mit temperaturgesteuerten biologischen Reaktionen durchzuführen, wobei bei optischen Messungen ein Großteil der Probenlösungen aus der Reaktionskammer zu verdrängen ist, wohingegen bei Durchführung von temperaturgesteuerten biologischen Reaktionen sich die Probenlösung fast vollständig innerhalb der Reaktionskammer befinden sollte.

[0018] Durch die Größe des Volumens des Ausgleichsraums wird der Arbeitsdruck in der Reaktionskammer festgelegt. Ist das Volumen des Ausgleichsraums größer als das der Reaktionskammer, dann wird beim vollständigen Befüllen der Reaktionskammer mit Probenlösung ein Druck von weniger als 1 bar aufgebaut. Entspricht das Volumen des Ausgleichsraums dem Volumen der Reaktionskammer, dann wird beim vollständigen Befüllen der Reaktionskammer mit Probenlösung ein Druck von etwa 1 bar aufgebaut. Ist das Volumen des Ausgleichsraums hingegen kleiner als das Volumen der Reaktionskam-

mer, dann wird beim vollständigen Befüllen der Reaktionskammer mit Probenlösung ein Druck von mehr als 1 bar aufgebaut. Somit kann gezielt durch die Festlegung des Volumens des Ausgleichsraums der Arbeitsdruck in der Reaktionskammer definiert werden.

[0019] Die Membran kann als flexible Leiterplatte ausgebildet sein. In dieser Leiterplatte können Heiz-/Messstrukturen integriert sein. Eine solche flexible Leiterplatte dient somit sowohl zum Heizen, Messen als auch zum Verdrängen der Probenlösung aus dem Bereich zwischen dem Biochip und dem Fenster.

[0020] Die Membran kann auch als transparente Kunststoffolie ausgebildet sein, die sowohl als Fenster für die optischen Messungen als auch zum Verdrängen der Probenlösung zwischen dem Biochip und der Folie selbst dient. Bei dieser Ausgestaltung ist vorteilhaft, dass der Biochip selbst nicht in der Reaktionskammer bewegt werden muss.

[0021] Die Vorrichtung weist vorzugsweise einen zur Reaktionskammer führenden Befüllkanal auf, in dem ein Rückschlagventil angeordnet ist. Hierdurch ist es möglich, die Reaktionskammer mittels einer Pipette zu füllen. Es ist nicht notwendig, eine Kanüle zu verwenden, mit welcher, wie es bei herkömmlichen derartigen Vorrichtungen der Fall ist, eine Dichtung durchstoßen wird.

[0022] Der die Reaktionskammer begrenzende Körper ist vorzugsweise aus COC (Cycloolefincopolymer) ausgebildet. Dies ist ein inertes Kunststoffmaterial, das keine zusätzliche Passivierung von Oberflächen erfordert, um in der Reaktionskammer temperaturgesteuerte biologische Reaktionen (insbesondere das PCR-Verfahren) durchzuführen.

[0023] Im Ausgleichskanal kann ein Rückschlagventil vorgesehen sein. Vorzugsweise ist dieses Rückschlagventil von außen entriegelbar ausgebildet, so dass gesteuert Probenlösung zurück in die Reaktionskammer geführt werden kann. Dieses Rückschlagventil kann sowohl bei den Ausführungsformen mit flexibler Leiterplatte und/oder mit transparenter Kunststoffolie vorgesehen sein.

[0024] Das Rückschlagventil im Ausgleichskanal ist vorzugsweise derart ausgebildet, dass es erst ab einem vorbestimmten Druck öffnet. Hierdurch wird beim Befüllen der Reaktionskammer schnell innerhalb der Reaktionskammer ein Druck entsprechend dem Öffnungsdruck des Rückschlagventils aufgebaut. Wird dieser Öffnungsdruck überschritten, so öffnet das Ventil und lässt Medium in den Ausgleichsraum strömen. Durch das Vorsehen eines Rückschlagventils mit Öffnungsdruck ist es möglich, die Probenlösung innerhalb der Reaktionskammer zu agitieren, ohne dass die Probenlösung in den

Ausgleichsraum tritt, sofern der Öffnungsdruck nicht überschritten wird.

[0025] Als Alternative zu einem Rückschlagventil kann auch ein von außen steuerbares Ventil im Ausgleichskanal angeordnet sein. Dieses Ventil kann gezielt geöffnet und geschlossen werden, um den Austausch von Medium zwischen der Reaktionskammer und dem Ausgleichsraum zu steuern.

[0026] Bei der Ausführungsform mit transparenter Kunststoffolie ist es auch möglich, den Biochip im Bereich abzutasten, der von der Niederhalteeinrichtung (Rakel oder Walze) soeben überfahren worden ist, oder durch eine transparent ausgebildete Niederhalteeinrichtung (Rakel oder Platte) hindurch abzutasten.

[0027] Bei Verwendung einer transparenten Kunststoffolie als Membran ist es zweckmäßig eine Walze vorzusehen, mit welcher die Kunststoffolie gegen den Biochip gedrückt werden kann. Anstelle dieser Walze oder zusätzlich zur Walze kann der Ausgleichsraum auch mit variablem Volumen ausgebildet sein, so dass durch Vergrößern des Volumens des Ausgleichsraums die Probenlösung aus der Reaktionskammer gesaugt wird. Weiterhin ist es möglich anstelle der Walze eine Rakel, insbesondere eine Kunststoff rakel vorzusehen, mit welcher die Kunststoffolie auf den Biochip gestrichen wird. Bei einer weiteren alternativen Ausführungsform wird die Kunststoffolie mittels einer Platte flächig gegen den Biochip gedrückt, so dass die gesamte Probenflüssigkeit zwischen dem Biochip und der Kunststoffolie sicher verdrängt wird.

[0028] Die transparente Kunststoffolie kann an ihrer zum Biochip weisenden Seite mit einer Adhäsions- oder Klebeschicht versehen sein, die aktiviert werden kann, wenn sie mit der Probenlösung in Kontakt kommt. Beim Andrücken der Kunststoffolie an den Biochip haftet diese auf dem Biochip, wodurch ein Eintreten von Probenlösung zwischen dem Biochip und der Kunststoffolie verhindert wird. Diese Adhäsions- oder Klebeschicht ist vorzugsweise an dem Bereich der Folie vorgesehen, der nicht mit den die Spots des Biochips enthaltenden Bereich in Kontakt tritt. Die Adhäsions- oder Klebeschicht ist somit umlaufend um den aktiven Bereich des Biochips angeordnet.

[0029] Die Vorrichtung wird anhand von in den Zeichnungen dargestellten Ausführungsbeispielen erläutert. Die Zeichnungen zeigen:

[0030] [Fig. 1](#) einen Grundkörper einer erfindungsgemäßen Kartusche in einer Ansicht von unten,

[0031] [Fig. 2](#) eine Ausführung der Reaktionsfelder (Spots) auf einem Biochip mit optisch undurchlässiger und nicht fluoreszierender Rückseite,

[0032] [Fig. 3](#) ein Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäß verwendeten flexiblen Leiterplatte mit interner Heiz-/Messstruktur und integriertem EEPROM,

[0033] [Fig. 4](#) ein erstes Ausführungsbeispiel für einen auf einen Grundkörper aufgebrauchten Biochip mit Flex-Leiterplatte,

[0034] [Fig. 5](#) ein zweites Ausführungsbeispiel für einen auf einen Grundkörper aufgebrauchten Biochip mit Flex-Leiterplatte,

[0035] [Fig. 6](#) ein Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Anordnung des Inlays mit dem zugehörigen Optikmodul,

[0036] [Fig. 7](#) ein Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Anordnung, ausgestattet mit einer transparenten Blende in einem nicht transparenten Grundkörper,

[0037] [Fig. 8](#) ein Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Kartusche, ausgestattet mit einer nichttransparenten Blende an einem transparenten Grundkörper,

[0038] [Fig. 9](#) den Ausschnitt der ausgeleuchteten Fläche im Probenraum des Inlays ohne Blende,

[0039] [Fig. 10](#) das Verfahrensprinzip des Einfüllens einer Probenflüssigkeit durch Kanülen in den Reaktionsraum nach dem Stand der Technik,

[0040] [Fig. 11](#) das Verfahrensprinzip der Verdrängung des Flüssigkeitsüberstandes mittels Stößeln nach dem Stand der Technik,

[0041] [Fig. 12](#) eine Kartusche mit Inlay und einer Flex-Leiterplatten-Stabilisierungsscheibe,

[0042] [Fig. 13](#) ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel eines Layouts der Flex-Leiterplatte,

[0043] [Fig. 14](#) eine Meß- und Heizelektronik in einem schematisch vereinfachten Schaltbild,

[0044] [Fig. 15](#) eine Regelungsverfahren in einem Flußdiagramm,

[0045] [Fig. 16](#) eine Kühleinrichtung in einer schematisch grob vereinfachten Darstellung,

[0046] [Fig. 17](#) ein erstes Ausführungsbeispiel der Kühleinrichtung in einer schematisch vereinfachten Schnittdarstellung,

[0047] [Fig. 18](#) ein zweites Ausführungsbeispiel der Kühleinrichtung in einer schematisch vereinfachten Schnittdarstellung,

[0048] [Fig. 19](#) eine alternative Heiz-/Kühleinrichtung zum Beheizen und Kühlen der Reaktionskammer, und

[0049] [Fig. 20](#) eine Abwandlung der Heiz-/Kühleinrichtung aus [Fig. 19](#).

[0050] [Fig. 21](#) ein weiteres Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Vorrichtung mit einer Walze zum Verdrängen der Probenlösung in den Ausgleichsraum in einer Schnittdarstellung,

[0051] [Fig. 22](#) das in [Fig. 21](#) gezeigte Ausführungsbeispiel, wobei überschüssige Probenlösung in den Ausgleichsraum verdrängt ist.

Ausführungsbeispiel

Kartusche:

[0052] Anhand der [Fig. 1–Fig. 9](#) und [Fig. 12](#) wird eine Kartusche mit einem Biochip beschrieben.

[0053] Ein beispielsweise mittels Spritzguss aus Kunststoff hergestellter Grundkörper **1** enthält an der Unterseite eine Aussparung für einen Befüllkanal **7**, der von einer Befüllöffnung **9** zu einer Reaktionskammer **5** führt ([Fig. 1](#), [Fig. 6](#)), und Aussparungen für die Reaktionskammer **5**, einen Ausgleichskanal **4** zwischen der Reaktionskammer **5** und einem Ausgleichsraum **2** und eine Aussparung für den Ausgleichsraum **2**. Die Befüllöffnung **9** ist mit einem sich konisch verjüngenden Abschnitt ausgebildet ([Fig. 6](#)), der das Einführen einer Pipettenspitze erleichtert. In der Befüllöffnung ist ein Rückschlagventil **8** angeordnet. Im Ausgleichskanal **4** befindet sich ein Sichtfenster **3**, durch das erkannt werden kann, ob sich im Ausgleichskanal **4** eine Probenflüssigkeit befindet. Zumindest im Bereich der Reaktionskammer **5** ist der Grundkörper **1** transparent ausgebildet und bildet somit ein Detektionsfenster **14** durch das ein darunter angeordneter Biochip **6** detektierbar ist.

[0054] Die Verbindungskanäle sind möglichst kurz und mit einem möglichst kleinen Querschnitt ausgebildet, damit das Totvolumen klein und der notwendige Überschuss an Probenflüssigkeit gering gehalten wird.

[0055] An der Unterseite des Grundkörpers **1** befindet sich eine flexible Leiterplatte **10**, die im Folgenden als Flex-Leiterplatte **10** bezeichnet wird ([Fig. 3](#)). Die Flex-Leiterplatte **10** ist mit der Unterseite des Grundkörpers **1** derart verbunden, dass die Aussparungen **7**, **5**, **4**, **3**, **2** nach unten hin begrenzt werden und ei-

nen durchgängigen kommunizierenden, in sich abgeschlossenen Fluidkanal bilden.

[0056] Die Flex-Leiterplatte **10** enthält Kontaktflächen **10.1**, ein digitales Speichermedium **10.2** (z. B. ein EEPROM) und eine interne Heiz-/Messstruktur **10.3** (Fig. 3).

[0057] In der Reaktionskammer **5** befindet sich ein Biochip **6** (Fig. 2), der eine Anzahl M-N Reaktionsfelder **6.1** aufweist. Zur Vermeidung von optischen Rückreflexen und unerwünschter Fluoreszenzstrahlung von der Flex-Leiterplatte **10** ist der Biochip **6** auf der Rückseite optisch undurchlässig und nicht fluoreszierend, z. B. mit Schwarzchrom beschichtet **6.2**. Die Flex-Leiterplatte **10** bildet eine Begrenzungswand der Reaktionskammer **5**.

[0058] Es wird zuerst der Biochip **6** auf der Flex-Leiterplatte **10** fixiert und anschließend die Flex-Leiterplatte **10** mit dem Grundkörper **1** verbunden. Die Verbindung zwischen der Flex-Leiterplatte **10** und dem Biochip **6** erfolgt mit einer Haftverbindingsschicht **17**, wie z. B. einem geeigneten Klebeband (geeignet für biologische Reaktionen) oder mit einem Silikonkleber.

[0059] Anschließend wird die Flex-Leiterplatte **10** mit dem aufgebracht Biochip **6** zum Grundkörper **1** justiert und an ihm fixiert und bildet ein Inlay **11**. Eine dauerhafte, temperatur- und wasserbeständige Verbindung kann z. B. mittels biologisch-verträglichen Klebeband, mit Silikonkleber, durch Laserschweißen, durch Ultraschallschweißen oder andere biologisch verträgliche Klebstoffe realisiert werden.

[0060] Dabei gibt es die Möglichkeit, die Flex-Leiterplatte **10** großflächig mit dem Klebeband (oder Klebstoff) zu beschichten, den Biochip **6** über der Heiz-/Messstruktur **10.3** der Flex-Leiterplatte aufzukleben, und dann den Grundkörper **1** zum Biochip **6** zu justieren und die Flex-Leiterplatte **10** über der gesamten Fläche des Grundkörpers **1** zu fixieren (Fig. 4).

[0061] Eine zweite Möglichkeit der Verbindung von Flex-Leiterplatte **10**, Biochip **6** und Grundkörper **1** besteht in der gezielten flächigen Verklebung des Biochips **6** mit der Flex-Leiterplatte **10** (Kleber nur unter dem Biochip) und der anschließenden Fixierung des Grundkörpers **1** nur außerhalb der Reaktionskammer **5** (Fig. 5). Mit dieser Art der Verklebung ist der Wärmeübergang von der Heiz-/Messstruktur **10.3** in der Flex-Leiterplatte **10** in die Reaktionskammer **5** effizienter.

[0062] Die so vormontierte Einheit des Inlays **11**, bestehend aus Grundplatte, Biochip, Flex-Leiterplatte und Rückschlagventil wird zur einfacheren Handhabung und Stabilisierung in ein Kartuschengehäuse **28** eingepresst (Fig. 12). Das Kartuschengehäuse ist

aus einer oberen und einer unteren Hälfte **28.1**, **28.2** ausgebildet, die einen quaderförmigen Hohlraum begrenzen, in den das Inlay formschlüssig aufgenommen ist. Die beiden Hälften **28.1** und **28.2** des Kartuschengehäuses weisen jeweils im Bereich der Reaktionskammer **5** eine etwa rechteckförmige Aussparung **29.1** bzw. **29.2** auf. In der Aussparung **29.2** der unteren Hälfte **28.2** des Kartuschengehäuses kann eine Stabilisierungsscheibe **24** angeordnet sein, die an der Flex-Leiterplatte **10** des Inlays **11** anliegt und etwa mittig eine Öffnung aufweist, die kleiner als die Aussparung **29.2** der unteren Hälfte **28.2** des Kartuschengehäuses ist. Ob eine Stabilisierungsscheibe **24** zweckmäßig ist, hängt davon ab, wie hoch der Druck innerhalb der Reaktionskammer **5** ist und wie stark die Flex-Leiterplatte hierdurch ausgebogen wird.

Befüllvorgang:

[0063] Die Probenflüssigkeit wird mittels einer Spritze oder Pipette an der Befüllöffnung **9** durch das Rückschlagventil **8** über den Befüllkanal **7** in die Reaktionskammer **5** eingespritzt. Die Probenflüssigkeit füllt zunächst die Reaktionskammer **5** aus und strömt dann in den Ausgleichskanal **4** und eventuell in den Ausgleichsraum **2**. Die Befüllmenge wird vorzugsweise derart bemessen, dass keine Probenflüssigkeit in den Ausgleichsraum **2** gelangt. Beim Befüllvorgang entsteht im Inlay **11** ein Überdruck und die Luft im Ausgleichsraum **2** wird komprimiert. Durch das Sichtfenster **3** im Ausgleichskanal **4** kann der Befüllstand überwacht werden. Da die Volumina des Befüllkanals **7**, der Reaktionskammer **5** und des Ausgleichskanals **4** bekannt sind, kann mit einem konstanten Flüssigkeitsvolumen, auch ohne Betrachtung des optischen Fensters, befüllt werden.

[0064] Der druckdichte Abschluss mit dem Rückschlagventil **8** erzeugt beim Befüllen der Kartusche einen Überdruck in der Reaktionskammer. Die Luft im Ausgleichsraum wird komprimiert. Mit der Variation der Volumina von Reaktionskammer **5** und Ausgleichsraum **2** kann der Überdruck gezielt eingestellt werden. Der Überdruck liegt im Bereich von 0 bar bis 1 bar. Bei gleichen Volumina der Reaktionskammer und des Ausgleichsraumes verdoppelt sich der Innendruck bei der Befüllung. Während der Durchführung der temperaturgesteuerten biologischen Nachweisreaktion können Temperaturen bis 100°C auftreten. Die thermische Ausdehnung der Probenflüssigkeit führt zu einem Ausweichen in den Ausgleichskanal **4**. Beim Abkühlvorgang zieht sich die Probenflüssigkeit wieder zurück. Die Druckunterschiede bei T_{\max} und T_{\min} (im kalten und heißen Zustand) sind nur minimal, da die Luft im Ausgleichsraum **2** komprimiert wird. Das Volumen des Ausgleichsraums ist deutlich größer als die Volumenzunahme der Probenflüssigkeit bei Erwärmung.

[0065] Die Stabilisierungsscheibe **24** kann eine Ausdehnung der elastischen Flex-Leiterplatte **10** beim Befüllvorgang minimieren, ohne die Fähigkeit des elastischen Andrückens des Biochips **6** an das Detektionsfenster **14** zu verlieren ([Fig. 12](#)).

[0066] Eine Druckerhöhung um 1 bar in der Kartusche hat den Vorteil, dass der Siedepunkt der Probenflüssigkeit von 100°C auf ca. 125°C ansteigt. Die Bildung von Luftblasen im Reaktionsraum wird damit minimiert.

Heizeinrichtung für Temperaturgesteuerte biologischen Nachweisreaktion:

[0067] Der Ablauf einer temperaturgesteuerten biologischen Nachweisreaktion erfordert die Einstellung genauer Temperaturen der Probenflüssigkeit im Reaktionsraum. Dabei werden bei der Durchführung einer PCR z. B. Temperaturen zwischen 30°C und 98°C angesteuert. Die Temperaturverteilung der Probenflüssigkeit muss im Reaktionsraum homogen sein und Temperaturänderungen (Heizen, Kühlen) sollen schnell erfolgen.

[0068] Auf der Flex-Leiterplatte **10** befindet sich eine Heiz-/Messstruktur, die bei Stromführung durch den ohmschen Widerstand als Heizer wirkt. Damit wird die Probenflüssigkeit im Reaktionsraum auf die erforderliche Temperatur T erwärmt. Die Heiz-/Messstruktur kann gleichzeitig als Temperatordetektor eingesetzt werden, indem die Widerstandskennlinie $R(T)$ zur Bestimmung der Temperatur verwendet wird.

[0069] Die Flex-Leiterplatte **10** mit der integrierten Heiz-Leiterbahn verursacht lokale Temperaturschwankungen. Direkt über den Heiz-/Messstrukturen befinden sich Hotspots. Eine Temperaturhomogenisierungsschicht **21** ([Fig. 7](#)) auf der Flex-Leiterplatte **10** bewirkt eine Homogenisierung der Temperaturverteilung auf der Oberseite der Flex-Leiterplatte **10**. Die Temperaturhomogenisierungsschicht **21** ist eine Kupferschicht, die vernickelt und mit einer zusätzlichen Goldschicht versehen ist. Die Goldschicht hat den Vorteil, dass sie für biologische Materialien inert ist und somit in der Reaktionskammer biologische Materialien unmittelbar mit dieser Schicht in Berührung kommen können. Diese Reaktionskammer kann deshalb auch für andere Experimente als solche mit Biochip verwendet werden. Diese Homogenisierungsschicht besitzt eine gute thermische Leitfähigkeit. Anstelle einer kombinierten Kupfer-Nickel-Gold-Beschichtung könnte auch eine relativ dicke Kupferschicht vorgesehen werden.

[0070] Eine in die Flex-Leiterplatte integrierte Heizleiterbahn hat eine niedrige eigene Wärmekapazität. Damit sind höhere Heizraten der Probenflüssigkeit im Reaktionsraum realisierbar.

[0071] Ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel des Layouts der Flex-Leiterplatte **10** ist in [Fig. 13](#) gezeigt. Die mäanderförmige Heiz-/Messstruktur **10.3** ist aus einer dünnen Leiterbahn mit einer Breite von 60 μm und einer Stärke von 16 μm ausgebildet. Sie ist etwa 480 mm lang. Bei Raumtemperatur weist sie einen elektrischen Widerstand von etwa 6 bis 8 Ohm auf. Die Leiterbahn ist aus Kupfer, vorzugsweise Kupfer mit einer Reinheit von 99,99% ausgebildet. Derart reines Kupfer weist einen Temperaturkoeffizienten auf, der im hier relevanten Temperaturbereich nahezu konstant ist. In ihrer Gesamtheit bildet die Heiz-/Messstruktur **10.3** eine Raute mit einer Kantenlänge von etwa 9 mm. Es gibt bereits Prototypen von flexiblen Leiterplatten mit einer Kupferschicht, die eine Stärke von 5 μm aufweist und auf welchen Strukturen mit einer Breite von 30 μm ausgebildet sind. Mit derartigen Leiterbahnen würde eine Widerstand von etwa 100 Ohm bis 120 Ohm erzielt werden.

[0072] Der Biochip **6** weist lediglich eine Kantenlänge von 3 mm auf, womit die durch die Heiz-/Messstruktur **10.3** und der Temperaturhomogenisierungsschicht **21** gebildete Raute eine größere Fläche als der Biochip abdeckt.

[0073] Die Endpunkte der mäanderförmigen Heiz-/Messstruktur gehen jeweils in eine sehr breite Leiterbahn **30.1** und **30.2** über, die zum Zuführen des Heizstromes dienen und selbst aufgrund ihrer großen Breite nur einen geringen Widerstand besitzen. Weiterhin sind an diesen beiden Leiterbahnen **30.1** und **30.2** jeweils eine weitere Leiterbahn **31.1** und **31.2** im Bereich der Anbindungsstelle der mäanderförmigen Heiz-/Messstruktur angebunden. Diese beiden weiteren Leiterbahnen **31.1** und **31.2** dienen zum Abgreifen des Spannungsabfalls an der Heiz-/Messstruktur. Dies wird unten näher erörtert.

[0074] Die Flex-Leiterplatte **10** weist Leiterbahnen **32** und entsprechende Kontaktstellen **33**, **34** zum Anschließen eines elektrischen Halbleiterspeichers auf. Dieser Halbleiterspeicher dient zum Speichern von Kalibrierdaten für die Heizeinrichtung und der Daten der biologischen Experimente, die mit dem Biochip der Kartusche durchzuführen sind. Diese Daten sind somit verwechslungssicher abgespeichert.

[0075] [Fig. 14](#) zeigt ein Ersatzschaltbild einer Schaltung einer Mess- und Steuereinrichtung zum Heizen und Messen des Heizstromes mittels der mäanderförmigen Heiz-/Messstruktur bzw. Heiz-Leiterbahn. Die Heiz-/Messstruktur **10.3** ist im Ersatzschaltbild als Widerstand dargestellt, der in einer Reihe mit einem Strommesswiderstand **35** und einer steuerbaren Stromquelle **36** geschaltet ist. Die Spannung am Strommesswiderstand **35** und an der Heiz-/Messstruktur **10.3** werden jeweils mittels eines separaten Messkanals **37**, **38** abgegriffen. Die beiden Messkanäle **37**, **38** sind identisch ausgebildet mit jeweils ei-

nem aus zwei Operationsverstärkern bestehenden Impedanzwandler **39**, einem Operationsverstärker **40** zum Verstärken des Messsignals, einem Anti-Aliasingfilter **41** und einem A/D-Wandler **42**, mit dem das analoge Messsignal in einen digitalen Messwert umgesetzt wird. Die beiden Messkanäle **37**, **38** sind somit hochohmig und identisch zueinander ausgebildet.

[0076] Die Operationsverstärker **40** der beiden Messkanäle **37**, **38** sind vorzugsweise Operationsverstärker mit Lasergetrimmtem Innenwiderstand, deren Verstärkung sehr präzise einstellbar ist. Im vorliegenden Ausführungsbeispiel wird hierfür der Operationsverstärker LT 1991 der Firma Linear Technology eingesetzt. Die beiden A/D-Wandler **42** der beiden Messkanäle **37**, **38** werden vorzugsweise durch einen synchronen Zwei-Kanal A/D-Wandler realisiert, der beide Kanäle gleichzeitig erfasst. Hierdurch wird sichergestellt, dass die Messwerte in beiden Kanälen jeweils zu identischen Zeiten abgetastet werden. Dies gewährleistet, dass die am Strommesswiderstand abgegriffene Spannung und die am Heizelement bzw. an der Heiz-/Messstruktur **10.3** abgegriffene Spannung jeweils gleichzeitig abgegriffen werden und somit auf dem gleichen Heiz bzw. Messstrom beruhen, der durch den Strommesswiderstand **35** bzw. die Heiz-/Messstruktur **10.3** fließt.

[0077] Da der Heiz- bzw. Messstrom gemessen wird, kann dieser Strom gleichzeitig zum Heizen und zum Messen verwendet werden. Bei herkömmlichen Messvorrichtungen wird ein konstanter Messstrom eingespeist, der nicht am Sensor gemessen wird. Ein solcher Messstrom kann nicht variiert werden und zum Heizen verändert werden, weshalb das Heizen und Messen unabhängig voneinander ausgeführt wird.

[0078] Da bei einem Heiz- und Messstrom das Heizen und Messen gleichzeitig ausgeführt wird, wird eine präzisere Regelung der Temperatur möglich.

[0079] Die Messung der Temperatur erfolgt mit einer hohen Abtastrate von z. B. mehr als 1.000 Hz vorzugsweise zumindest etwa 3.000 Hz. Dies erlaubt eine extrem präzise Einstellung der Temperatur. Es hat sich gezeigt, dass mit knapp unter 3.000 Hz eine Heizrate von 85°C/sec mit einer Genauigkeit von 0,1°C gesteuert werden kann.

[0080] Beim Abkühlen fließt ein Heiz- und Messstrom von ca. 50 mA und beim Halten einer Temperatur von ca. 350 mA bis 400 mA.

[0081] Durch die Ausbildung der Heiz-/Messstruktur **10.3** als lange, dünne, schmale Leiterbahn wird selbst bei Verwendung von Kupfer als Leiterbahnmaterial ein ausreichend hoher Widerstand erzielt, der mit der oben erläuterten 4-Punkt-Messung auch bei geringem Heizstrom zuverlässig abgetastet werden

kann. Die 4-Punkt-Messung ist unabhängig von parasitären Widerständen. Denn, da die Heiz-/Messstruktur **10.3** sowohl als Heizelement als auch als Messwiderstand zum Messen der Heizspannung dient, ist es nicht möglich, beliebig hohe „Messströme“ an diese Heiz-/Messstruktur **10.3** anzulegen, denn diese Messströme wirken auch als Heizströme und würden zu einer signifikanten Temperaturerhöhung führen, die jedoch nicht immer gewünscht ist. Es liegen somit Randbedingungen vor, die unter gewissen Prozessbedingungen einen sehr geringen Messstrom erfordern, um nicht die Temperatur der Reaktionskammer in unerwünschter Weise zu verändern. Da zwei identische Messkanäle **37**, **38** verwendet werden, die zeitgleich die Messspannung mit einer sehr hohen Impedanz abgreifen und sehr präzisen Verstärkern messen, können selbst geringe Spannungsabfälle an den Widerständen **35** und **10.3** zuverlässig detektiert werden. Da die Messkanäle identisch sind, kürzen sich systematische Messfehler heraus, da der Widerstand R der Heiz-/Messstruktur **10.3** gemessen wird, der Quotient aus dem Heizstrom und der Heizspannung bzw. der beiden Messsignale ist.

[0082] Die Heiz-/Messstruktur **10.3** ist auf der von dem Biochip **6** abgewandten Seite der Flex-Leiterplatte **10** ausgebildet. Auf der gegenüberliegenden Seite der Flex-Leiterplatte ist die durchgehende Temperaturhomogenisierungsschicht **21** vorgesehen, die zu einer gleichmäßigen, schnellen Wärmeverteilung führt und eine entsprechende gleichmäßige und schnelle Erwärmung des Biochips **6** erlaubt. Zudem besitzt die Flex-Leiterplatte lediglich eine Wärmekapazität von etwa 12 mJ/K was zu einer schnellen Wärmeübertragung der erzeugten Wärme auf die in der Reaktionskammer befindlichen Probenflüssigkeit und den Biochip führt.

[0083] Bei herkömmlichen vergleichbaren Heizeinrichtungen wurden meistens Leiterbahnen aus einem Material mit einem höheren spezifischen Widerstand als Kupfer, wie z. B. NiCr verwendet und für das Heizen als auch für das Messen werden zwei separate Leiterbahnen vorgesehen, da es bisher als schwierig erachtet wurde, mit einer Kupferleiterbahn gleichzeitig zu Heizen als auch die Temperatur zu messen. Bisher wurden auch vor allem Siliziumsubstrate als Heizelemente verwendet, da sie aufgrund ihrer hohen Wärmeleitfähigkeit vorteilhaft zur schnellen Verteilung der Wärme erschienen. Derartige Siliziumsubstrate besitzen jedoch eine Wärmekapazität, die etwas mehr als das 10-fache der Wärmekapazität der Flex-Leiterplatte beträgt. Hierdurch wird der Heizvorgang sehr träge.

[0084] Die mit der oben erläuterten Messschaltung erhaltenen Messwerte werden einer digitalen Steuereinrichtung **43** zugeführt, die über eine Leitung **44** die steuerbare Stromquelle **36** ansteuert.

[0085] In der Steuereinrichtung **43** wird das schematisch in [Fig. 15](#) gezeigte Regelverfahren ausgeführt.

[0086] Dieses Verfahren zum Durchführen eines Temperaturprofils beginnt mit dem Schritt S1. Im Schritt S2 wird der Temperaturwert gemessen, das heißt der Widerstand der Heiz-/Messstruktur **10.3** wird aus den beiden Messwerten berechnet und in einen Temperaturwert gemäß einer Tabelle umgesetzt.

[0087] Im Schritt S3 wird die Differenz zwischen der gemessenen Ist-Temperatur und einer Soll-Temperatur berechnet. Dieser Wert wird als Delta-Wert bezeichnet. Die Soll-Temperatur verändert sich mit der Zeit. Die Funktion, die diese zeitlich veränderliche Temperatur beschreibt, wird als Temperaturprofil bezeichnet, das an der Reaktionskammer angelegt werden soll.

[0088] Im Schritt S4 wird abgefragt, ob der Delta-Wert größer als ein vorbestimmtes Minimum ist. Wenn die Antwort auf diese Frage „Ja“ ist, geht der Verfahrensablauf auf den Schritt S5 über, in dem abgefragt wird ob dieser Delta-Wert kleiner als einer vorbestimmtes Maximum ist. Ist das Ergebnis wiederum „Ja“, geht der Verfahrensablauf auf einen Block von Verfahrensschritten S6, S7, S8 über, mit welchen ein Integral-Anteil eines Regelungswertes (Schritt S6) berechnet wird, zum Delta-Wert ein Offset-Wert hinzu addiert wird (Schritt S7) und anhand des derart veränderten Delta-Wertes ein Proportional-Anteil (Schritt S8) berechnet wird. Eine Stellgröße ergibt sich durch Addieren des Integral-Anteils und des Proportional-Anteils. Das Addieren des Offset-Werts bewirkt, dass mit höherer Heizleistung geheizt wird.

[0089] Ergibt sich bei einer der beiden obigen Abfragen (Schritt S4) bzw. Schritt (S5) ein „Nein“ als Ergebnis, so geht der Verfahrensablauf direkt auf den Schritt S7 über, womit die Berechnung des Integral-Anteils ausgelassen wird. Dies heißt, dass nur innerhalb eines vorbestimmten Bereiches um die Soll-Temperatur ein Integral-Anteil berechnet wird. Dieser Bereich um die Solltemperatur beträgt etwa $\pm 1^{\circ}\text{C}$ bis $\pm 2^{\circ}\text{C}$. Der Integral Anteil wird somit nur verwendet, wenn die gemessene Ist-Temperatur schon relativ nahe an der gewünschten Soll-Temperatur ist. Hierdurch wird zum einen ein Überschwingen der Ist-Temperatur aufgrund des sehr trägen Integral-Anteils verhindert. Andererseits ermöglicht der Integral-Anteil in der letzten Regelungsphase eine sehr präzise und schnelle Annäherung an die gewünschte Soll-Temperatur.

[0090] Im Schritt S9 wird geprüft, ob die Stellgröße kleiner als ein vorbestimmtes Minimum ist. Ist dies der Fall, geht der Verfahrensablauf auf den Schritt S10 über, mit dem die Temperatur mit maximaler Kühlleistung gesenkt wird.

[0091] Ergibt im Schritt S9 die Abfrage, dass die Stellgröße nicht kleiner als ein vorbestimmtes Minimum ist, dann geht der Verfahrensablauf auf den Schritt S10 über, in dem geprüft wird, ob die Stellgröße kleiner als Null ist. Ist dies der Fall, geht der Verfahrensablauf auf den Schritt S12 über, in dem die Stellgröße auf Null gesetzt wird. Dies bedeutet, dass die Reaktionskammer ohne zusätzliche Kühlleistung abgekühlt wird bzw. dass der Kühlstempel von der Reaktionskammer entfernt wird. Hierdurch wird ein Überschwingen vermieden.

[0092] Ergibt die Abfrage im Schritt S11 hingegen, dass die Stellgröße nicht kleiner als Null ist, dann bedeutet dies, dass die Temperatur erhöht werden muss. Demgemäß wird im Schritt S13 eine Temperaturerhöhung entsprechend der ermittelten Stellgröße durchgeführt. Dies heißt, dass ein zur Stellgröße proportionales Stellsignal an die steuerbare Stromquelle **36** abgegeben wird, die einen entsprechenden Heizstrom durch die Heiz-/Messstruktur **10.3** erzeugt.

[0093] Im Schritt S14 wird geprüft, ob das Ende des Temperaturprofils erreicht worden ist. Ist dies der Fall, wird der Verfahrensablauf mit dem Schritt S15 beendet. Ansonsten geht der Verfahrensablauf wieder auf den Schritt S2 über. Dieser Regelvorgang wird mit der Abtastfrequenz wiederholt, die zumindest 1.000 Hz, insbesondere zumindest etwa 3.000 Hz beträgt.

Kühleinrichtung für temperaturgesteuerte biologische Nachweisreaktionen:

[0094] [Fig. 16](#) zeigt das Grundprinzip der Kühleinrichtung **50**. Diese Kühleinrichtung **50** weist einen Kühlkörper auf, der im folgenden als Kühlstempel **51** bezeichnet wird. Die Besonderheit dieses Kühlstempels **51** liegt darin, dass er bezüglich der Kartusche **28** beweglich angeordnet ist, so dass er mit einer Kühlfläche mit der Kartusche **28** derart in Kontakt bringbar ist, dass die Reaktionskammer **5** der Kartusche **28** gekühlt werden kann. Es ist sowohl möglich, den Kühlstempel **51** ortsfest anzuordnen und die Kartusche **28** mit einem Linearantrieb zu bewegen oder die Kartusche ortsfest anzuordnen und den Kühlstempel **51** mittels eines Linearantriebes zu bewegen.

[0095] Der Kühlstempel **51** ist mit einer Kühleinheit **52** versehen, die ein Kühlelement in Form eines Peltier-Elementes, einen Kühlkörper und einen Lüfter umfasst. Mit dieser Kühleinheit **52** kann der Kühlstempel **51** auf eine vorbestimmte Temperatur gekühlt werden. Weiterhin weist die Kühleinrichtung **50** einen Linearantrieb **53** auf, mit dem der Kühlstempel hin und her bewegt werden kann. Der Kühlstempel **51** weist eine Stirnfläche auf, die im folgenden als Kühlfläche **54** bezeichnet wird, und mit der Kartusche in Kontakt gebracht werden kann. Die Größe des Kühlstempels **51** ist derart bemessen, dass die Kühlfläche

54 im Bereich der Reaktionskammer **5** zum Kühlen an der Kartusche bzw. an der Flex-Leiterplatte **10** in Berührung gebracht werden kann.

[0096] Die Wärmekapazität des Kühlstempels **51** ist im Gegensatz zur Wärmekapazität der Flex-Leiterplatte **10** bzw. der Reaktionskammer **5** sehr groß. Bei den unten beschriebenen Ausführungsbeispielen beträgt z. B. die Wärmekapazität des Kühlstempels **51** etwa 8 bis 9 J/K. Die gesamte Wärmekapazität der Reaktionskammer **5** beträgt hingegen lediglich etwa 0,5 J/K. Hierdurch ist zum einen ein hoher Wärmetransfer sicher gestellt. Zum anderen bedeutet die hohe Wärmekapazität des Kühlstempels **51**, dass dessen Temperatur auch beim Abkühlen der Reaktionskammer **5** um einen sehr hohen Temperaturunterschied nicht wesentlich verändert wird. Dies hat zur Folge, dass der Kühlstempel **51** mit relativ geringer Kühlleistung auf seiner Arbeitstemperatur gehalten werden kann. Durch die große Wärmekapazität des Kühlstempels wird somit der notwendige schnelle Abkühlvorgang der Reaktionskammer **5** zeitlich von der Kühleinheit **52** entkoppelt, die vom Kühlstempel **51** allmählich bei relativ geringer Kühlleistung die Wärme nach außen abführt.

[0097] Weiterhin kann der Kühlstempel **51** konstant auf einem gegenüber den Temperaturen in der Reaktionskammer relativ geringen Temperaturniveau, von z. B. 20°C gehalten werden, wodurch schnelle Abkühlvorgänge erzielt werden, insbesondere beim Durchführen von PCR-Reaktionen, bei welchen wiederholt z. B. von einer Temperatur von 98°C auf eine Temperatur von 40°C bis 60°C abgekühlt werden muss.

[0098] In dem Moment, wo die Temperatur der Reaktionskammer **5** die Zieltemperatur erreicht hat oder kurz vorher wird der Kühlstempel **51** von der Reaktionskammer **5** wegbewegt. Gegebenenfalls kann etwas geheizt werden, um die Endtemperatur einzuregeln. Dies ist typischerweise der Fall, wenn die Solltemperatur über der Raumtemperatur liegt. Falls die Temperatur unter die Solltemperatur fällt, wird automatisch geheizt. Soll, wie es bei manchen biologischen Tests notwendig ist, eine Temperatur unterhalb der Raumtemperatur in der Reaktionskammer eingestellt werden, wird der Kühlstempel auf diese Temperatur eingestellt und dauerhaft gegen die Reaktionskammer gedrückt.

[0099] In speziellen Anwendungen, bei welchen man eine geringere Kühlrate wünscht, kann zusätzlich zum anliegenden Kühlstempel **51** gleichzeitig geheizt werden. Dies ist insbesondere bei geringeren Temperaturänderungen von maximal etwa 40°C bis 50°C zweckmäßig. Dies kann aber auch dazu eingesetzt werden, um eine Temperatur unterhalb der Raumtemperatur zu halten, wobei der auf eine Temperatur unterhalb der Zieltemperatur abgekühlte Stemp-

pel permanent mit der Reaktionskammer in Kontakt steht. Eine verringerte Kühlrate kann auch durch Verringern der Andruckkraft, mit der der Kühlstempel gegen die Reaktionskammer gedrückt wird, erzielt werden.

[0100] Ein erstes Ausführungsbeispiel der Kühleinrichtung ist in [Fig. 17](#) gezeigt. Diese Kühleinrichtung weist wiederum einen Kühlstempel **51**, eine Kühleinheit **52** und einen Linearantrieb **53** auf.

[0101] Als Linearantrieb sind beispielsweise Schrittmotoren oder Servogetriebemotoren mit Spindel- oder Schneckengetriebe, Linearschrittmotoren, Piezolinearmotoren, Motoren mit Ritzel und Zahnstange, Hubmagnete, Drehmagnete, Voice-Coil-Magnete, Motoren mit Kurvenscheiben usw. geeignet.

[0102] Der Kühlstempel **51** ist zylinderrohrförmig ausgebildet. Er besteht aus Metall, wie zum Beispiel Kupfer oder Aluminium. Im Inneren des Kühlstempels **51** lagert beweglich ein stift- oder stabförmiger Stößel **55**, der aus einem Kunststoff oder Metall, wie zum Beispiel Kupfer oder Aluminium ausgebildet ist. Der Stößel **55** ist längsverschieblich im Kühlstempel **51** angeordnet. Der Stößel ist möglichst dünn ausgebildet und an seinem zur Reaktionskammer weisenden Ende abgerundet, so dass er möglichst punktförmig gegen die Reaktionskammer drückt.

[0103] Der Kühlstempel **51** ist aus Metall ausgebildet, da Metall Wärme gut leitet. Er kann auch aus einem anderem gut Wärme leitenden Material ausgebildet sein, wie z. B. spezielle Keramiken (Aluminiumoxidkeramik, etc.) oder Kunststoffe mit bestimmten Füllstoffen, wie z. B. Graphit, Metallpulver oder winzigen Metallkugeln, Kunststoffnanoröhrchen, Al₂O₃-Keramikpulver.

[0104] Die aus der Kühleinrichtung **50** hervorstehende Stirnfläche **54** des Kühlstempels **51** bildet eine Kühlfläche **54**. Am von der Kühlfläche entfernten Umfangsbereich des Kühlstempels **51** ist dieser mit zwei ebenen Flächen ausgebildet, an welchen Kühlelemente **56** in Form von Peltier-Elementen befestigt sind. Diese Kühlelemente sind Bestandteile der Kühleinheit **52**, die weiterhin noch Lüfter **57** und Kühlkörper **58** aufweist. Die Lüfter **57** sind hierbei in ein Gehäuse zum Aufnehmen eines Abschnittes dieses Kühlstempels **51** integriert.

[0105] Der Kühlstempel **51** weist an seiner rückwärtigen, der Kühlfläche **54** gegenüberliegenden Stirnfläche eine Buchse **59** aus einem schlecht Wärmeleitenden Material, wie zum Beispiel Kunststoff auf. Diese Buchse **59** begrenzt einen Hohlraum. Der Stößel **55** erstreckt sich mit seinem rückwärtigen Ende in diesen Hohlraum und weist einen pfropfenförmigen Endkörper **60** auf, der in der Buchse **59** gleitend lagert. Zwischen diesem Endkörper **60** und der am Kühlstempel

51 anliegenden Wandung der Buchse **59** ist eine Feder **61** gespannt, die den Stößel mit einer Kraft derart beaufschlagt, dass der Stößel **55** mit seiner vom Endkörper **60** abgewandten freien Stirnfläche (Bestandteil der Kühlfläche **54**) in den Kühlstempel **51** hineingezogen wird.

[0106] Die Buchse **59** ist im Gehäuse mittels eines Kunststoffrings **62** fixiert. Weiterhin befindet sich im Gehäuse ein Linearantrieb **63** zum Beaufschlagen des Endkörpers **60** bzw. des Stößels **55** mit einer Kraft, die ihn mit seinem freien Ende ein Stück aus dem Kühlstempel **51** herausdrückt. Die gesamte Einheit bestehend aus dem Kühlstempel **51**, dem Stößel **55**, der Kühleinheit **52**, und dem Linearantrieb **63** ist in Axialrichtung des Kühlstempels **51** gleitend gelagert und an den Linearantrieb **63** gekoppelt. Diese Koppelung erfolgt mittels einer Feder **64**. Die Feder weist eine bestimmte Kraft-Weg-Kennlinie auf und erlaubt somit über eine Wegsteuerung am Linearantrieb **63** die Andruckkraft des Kühlstempels **51** an die Flex-Leiterplatte **10** zu steuern, ohne dass die Kraft mit einem zusätzlichen Kraftsensor gemessen oder geregelt wird. Diese Art der Einstellung der Druckkraft genügt den Anforderungen, da die Toleranzen bezüglich der eingestellten Kraft in weiten Bereichen unkritisch sind.

[0107] Der Kühlstempel **51** ist an allen freien und zugänglichen Stellen thermisch isoliert. Hierzu ist beispielsweise handelsüblicher, feinporiger Schaumstoff vorgesehen. Die Kühlfläche **54** des Kühlstempels **51** ist plangedreht und poliert. Die Kühlelemente **56** sind in Reihe geschaltet und mit einer Steuerelektronik verbunden. Weiterhin ist an der Oberfläche des Kühlstempels **51** ein Temperatursensor zum Messen der Temperatur des Kühlstempels vorgesehen. Die Temperaturregelung am Kühlstempel **51** erfolgt mit einem PI-Regler. Die Abtastung der Temperatur erfolgt beispielsweise mit einer Abtastrate von 2 Hz.

[0108] Aufgrund der großen Wärmekapazität des Kühlstempels **51** und des Stößels **55**, der gleichermaßen mit dem Kühlstempel **51** kühl gehalten wird, erwärmt sich dieser zweiteilige Kühlkörper lediglich um etwa 2°C bei einer Abkühlung der Reaktionskammer um eine Temperatur von etwa 40°C. Die erforderliche Kühlleistung ist relativ gering und beträgt etwa 1–2 W. Dies erlaubt, dass die Kühleinrichtung mit Batterien betrieben werden kann.

[0109] Ein zweites Ausführungsbeispiel der Kühleinrichtung ist in [Fig. 18](#) gezeigt. Gleiche Teile dieses zweiten Ausführungsbeispiels sind mit gleichen Bezugszeichen wie in [Fig. 17](#) gekennzeichnet.

[0110] Auch die Kühleinrichtung **50** nach dem zweiten Ausführungsbeispiel umfasst einen zylinderrohrförmigen Kühlstempel **51** mit einer Kühlfläche **54**, einen darin beweglich angeordneten Stößel **55**, zwei

Kühleinheiten **52** mit jeweils einem Kühlelement **56**, einem Lüfter **57** und einem Kühlkörper **58**, einen Linearantrieb **63** zum Betätigen des Stößels **55** und eine Feder **61**, die den Stößel mit seinem freien Ende in den Kühlstempel **51** zieht.

[0111] Das zweite Ausführungsbeispiel der Kühleinrichtung **50** unterscheidet sich vom ersten Ausführungsbeispiel dadurch, dass der Kühlstempel **51** ortsfest angeordnet ist und ein Linearantrieb **65** zum Bewegen der Kartusche **28** vorgesehen ist. Dieser Linearantrieb **65** ist mittels einer Feder **66** an eine Halterung (nicht dargestellt) zur Aufnahme der Kartusche gekoppelt. Die Halterung ist linear gelagert. In die Halterung kann die Kartusche mit reproduzierbarer Position eingesetzt werden. Über die Kraft-Weg-Kennlinie der Feder **66** kann mittels einer Wegsteuerung die Kraft eingestellt werden, mit welcher die Kartusche gegen den Kühlkörper **51**, **55** gedrückt wird.

[0112] Die Linearantriebe **63**, **63** und **65** sind derart ausgebildet, dass sie aktiv zurückgezogen werden können, um die Kartusche auszutauschen.

[0113] Bei dieser Vorrichtung ist vorteilhaft, dass lediglich die im Vergleich zur übrigen Kühleinrichtung kleine Kartusche **28** bewegt wird.

[0114] Um bestimmte Temperaturprofile auszuführen, deren kühlste Temperaturen etwa 10°C bis 20°C über Raumtemperatur liegen, ist es nicht notwendig, aktiv zu kühlen.

[0115] Hierzu genügt es, am Kühlstempel eine Kühleinheit in Form von Kühlrippen oder dergleichen vorzusehen, an welchen die vom Kühlstempel aufgenommene Wärme über Konvektion und Strahlung abgegeben wird. Die Kühlraten sind bei solchen Vorrichtungen prinzipbedingt geringer als bei einer aktiven Kühlung. Aber eine solche Kühleinheit würde der Anforderungen vieler in der Praxis verwendete Temperaturzyklen genügen. Als Kühleinheiten sind auch andere Systeme einzeln oder in Kombination möglich, wie z. B. eine Wasserkühlung oder die Erzeugung sehr kalter Luft mittels eines Wirbelrohres, das an den Kühlstempel geblasen wird.

Kombinierte Heiz-/Kühleinrichtung:

[0116] [Fig. 19](#) und [Fig. 20](#) zeigen jeweils eine kombinierte Heiz-/Kühleinrichtung zum Beheizen und Kühlen der Reaktionskammer **5** der Kartusche **28** bzw. einer anderen Kartusche **71**, die wiederum eine Reaktionskammer **5** zur Aufnahme eines Biochips **6** aufweist, jedoch nicht mit eigenen Heizmitteln versehen ist. Die Reaktionskammer **5** ist in einem Teilbereich von einer dünnen Platte **72** aus gut wärmeleitendem Material begrenzt, die biegsam ausgebildet sein kann. Die Platte **72** liegt frei mit ihrer von der Re-

aktionskammer abgewandten Seite, so dass sie von der Heiz-/Kühleinrichtung **70** berührt werden kann.

[0117] Die Heiz-/Kühleinrichtung **70** weist einen Heizstempel **73** mit einer zur Platte **72** weisenden Kontaktfläche **74** auf. Der Heizstempel **73** ist aus Metall ausgebildet und mit einem Heizmittel **75**, wie z. B. mit um den Heizstempel **73** gewickelten Heizdrähten, versehen. Das Heizmittel **75** ist mit einer Steuereinrichtung (nicht dargestellt) verbunden, mit welcher der Heizstempel **73** auf eine vorbestimmte Temperatur beheizt werden kann. An der Kontaktfläche **74** ist ein Temperatursensor **76** angeordnet, der die Temperatur der Kontaktfläche **74** erfasst. Der Temperatursensor ist auch mit der Steuereinrichtung verbunden, so dass die Steuereinrichtung die Temperatur des Heizstempels **73** regeln kann. Der Heizstempel **73** ist über eine Achse **77** mit einem Linearantrieb **78** verbunden, mit welchem der Heizstempel **73** zur Platte **72** bewegt werden kann, bis er diese mit einem vorbestimmten Druck berührt oder von der Platte **72** der Kartusche **71** weggezogen werden kann, so dass ein vorbestimmter Luftspalt zwischen dem Heizstempel **73** und der Platte **72** besteht.

[0118] Auf der Achse **77** lagert beweglich ein Kühlstempel **79**, der die Achse **77** umschließt. Der Kühlstempel **79** ist aus Metall ausgebildet und in Längsrichtung der Achse **77** verschieblich angeordnet. Der Kühlstempel **79** ist mit einem weiteren Linearantrieb **80** verbunden, mit welchem die Position des Kühlstempels **79** auf der Achse **77** einstellbar ist. Der Kühlstempel **79** kann durch den Linearantrieb **80** in Richtung zum Heizstempel **73** bewegt werden, bis der Kühlstempel **79** den Heizstempel **73** an seiner von der Kontaktfläche **74** abgewandten Seite unter Druck berührt. Der Kühlstempel **79** kann auch vom Heizstempel **73** derart entfernt werden, dass dazwischen ein Luftspalt ausgebildet ist. Am Kühlstempel **79** ist eine Kühleinheit **81** mit einem Peltier-Element, Kühlkörper und Lüfter angeordnet, um den Kühlstempel auf eine vorbestimmte Temperatur zu kühlen.

[0119] Der Kühlstempel **79** weist eine wesentlich größere Masse und Volumen als der Heizstempel **73** auf. Dadurch besitzt der Kühlstempel **79** eine wesentlich größere Wärmekapazität als der Heizstempel **73**. Dies hat zur Folge, dass wenn der Kühlstempel **79** den Heizstempel **73** berührt, dieser zusammengesetzte Stempel thermisch vom Kühlstempel dominiert wird und als ein die Reaktionskammer kühlender Stempel wirkt. Das Volumen und die Masse des Heizstempels **73** ist gering. Hierdurch kann der Heizstempel **73** mit geringer Energie auf vorbestimmte Temperaturen aufgeheizt werden.

[0120] Der Kühlstempel **79** wird auf einer vergleichsweise geringen Temperatur mittels der Kühleinheit **81** gehalten.

[0121] Soll in dieser Heiz-/Kühleinrichtung ein vorbestimmter Temperaturzyklus abgefahren werden, so wird während der Heizphasen der Heizstempel **73** gegen die Platte **72** der Kartusche **71** gedrückt. Hierbei ist der Kühlstempel **79** mit Abstand zum Heizstempel **73** angeordnet. Der Heizstempel **73** wird mittels seines Heizmittels **75** geheizt, bis an der Grenzfläche zwischen der Kontaktfläche **74** und der Platte **72** die gewünschte Temperatur eingestellt ist.

[0122] Bei Kühlphasen wird das Heizmittel **75** ausgeschaltet und der Kühlstempel **79** durch den Linearantrieb **80** gegen den Heizstempel **73** gedrückt. Der Heizstempel **73** steht wiederum in Kontakt mit der Platte **72** der Kartusche **71**. Aufgrund der wesentlich größeren Wärmekapazität des Kühlstempels **79** gegenüber der Wärmekapazität des Heizstempels **73** wird dem Heizstempel **73** schnell viel Wärme entzogen, wodurch der Heizstempel abkühlt und als Kühlmittel für die Reaktionskammer **5** der Kartusche **71** dient. Auch während der Kühlphase wird die Temperatur an der Grenzfläche zwischen dem Heizstempel **73** und der Platte **72** vom Temperatursensor **76** überwacht. Ist die gewünschte Temperatur erzielt, so werden sowohl Heizstempel **73** als auch Kühlstempel **79** vom Linearantrieb **78** zurückgezogen oder es wird lediglich der Kühlstempel **79** zurückgezogen und dem Heizstempel **73** wird mittels des Heizmittels **75** Wärme zugeführt, falls die Temperatur der Reaktionskammer **5** über der Raumtemperatur gehalten werden muss. Soll die Temperatur der Reaktionskammer unterhalb der Raumtemperatur gehalten werden, dann kann es auch zweckmäßig sein, wenn der Heizstempel **73** weiterhin an der Reaktionskammer **5** anliegt und gleichzeitig der Kühlstempel **79** den Heizstempel **73** berührt. Durch Energiezufuhr vom Heizmittel **75** kann der Wärmestrom von – bzw. zur Reaktionskammer **5** derart gesteuert werden, dass deren Temperatur konstant gehalten wird.

[0123] Es ist vorteilhaft, wenn die Berührungsfläche zwischen dem Heizstempel **73** und dem Kühlstempel **79** möglichst großflächig ausgebildet ist, da dann ein hoher Wärmefluss ermöglicht wird.

[0124] Eine zweite Ausführungsform einer Heiz-/Kühleinrichtung **82** ist in [Fig. 20](#) gezeigt. Diese zweite Ausführungsform unterscheidet sich etwas von der in [Fig. 19](#) gezeigten Ausführungsform. Sie dient auch zum Berühren einer Kartusche **71** mit einer Platte **72** mittels eines Heizstempels **83** mit einer Kontaktfläche **84**. Der Heizstempel **83** ist wiederum mit einem Heizmittel **85** und einem Temperatursensor **86** auf der Kontaktfläche **84** versehen. Der Heizstempel **83** ist auf einer Achse **87** angeordnet, die mit einem ersten Linearantrieb **88** verbunden ist, mit dem der Heizstempel mit der Platte **72** in Berührung gebracht werden kann und von dieser wegbewegt werden kann. An der Achse **87** ist ein Kühlstempel **89** beweglich angeordnet, der wiederum mit einem Linear-

antrieb **90** in Verbindung ist, so dass der Kühlstempel **89** mit dem Heizstempel **83** in Berührung gebracht werden kann. Am Kühlstempel **89** ist eine Kühleinheit **91** angeordnet, mit welcher der Kühlstempel **89** auf eine vorbestimmte Temperatur gekühlt und auf dieser Temperatur gehalten werden kann. Weiterhin ist auf der Achse **87** ein Zusatzheizstempel **92** in Axialrichtung beweglich angeordnet. Der Zusatzheizstempel **92** ist mit einem weiteren Linearantrieb **93** verbunden, so dass der Zusatzheizstempel **92** mit dem Heizstempel **83** in Berührung gebracht werden kann oder von diesem entfernt werden kann. Der Zusatzheizstempel **92** ist mit einem Heizmittel **94** versehen, wie z. B. einer Wicklung aus Heizdrähten, um auf eine vorbestimmte Temperatur geheizt zu werden.

[0125] Das Volumen und die Masse des Kühlstempels **89** bzw. des Zusatzheizstempels **92** sind größer als die des Heizstempels **83**. Während einer Heiz- bzw. Kühlphase wird der Zusatzheizstempel **92** bzw. der Kühlstempel **89** mit dem Heizstempel **83** in Berührung gebracht, um so den Heizstempel **83** schnell auf eine vorbestimmte Temperatur zu heizen bzw. auf eine vorbestimmte Temperatur abzukühlen. Im Übrigen funktioniert diese kombinierte Heiz-/Kühleinrichtung **82** genauso wie die in [Fig. 19](#) gezeigt Heiz-/Kühleinrichtung **70**.

[0126] Diese beiden Heiz-/Kühleinrichtungen können noch mit einem Stößel (nicht dargestellt) versehen werden, der sich durch die Achsen **77** bzw. **87** erstreckt und die Platte **72**, falls sie flexibel ausgebildet ist, beaufschlagen kann, um den Biochip gegen ein gegenüberliegendes Detektionsfenster (nicht dargestellt) zu drücken.

[0127] Diese beiden kombinierten Heiz-/Kühleinrichtung werden vorzugsweise mit einer Kartusche **71** verwendet, die eine starre Platte **72** aus einem gut wärmeleitenden Material aufweist, um eine schnelle Wärmeübertragung zwischen der Reaktionskammer und dem Heizstempel zu ermöglichen. Hierbei ist das der Platte **72** gegenüberliegende Detektionsfenster elastisch ausgebildet, wobei beim Lesen des Biochips die Detektionseinrichtung (nicht dargestellt) mit einer durchsichtigen Platte gegen das Detektionsfenster gedrückt wird, so dass dieses auf dem Biochip **6** aufliegt. Hierdurch wird Probenflüssigkeit zwischen dem Biochip **6** und dem Detektionsfenster verdrängt und die einzelnen Spots des Biochips können zuverlässig abgetastet werden. Ein solches Detektionsfenster kann aus einem transparenten, elastischen Kunststoffmaterial ausgebildet sein.

Bildaufnahme:

[0128] Nach durchgeführter temperaturgesteuerter biologischer Nachweisreaktion wird bei Verwendung der Kartusche mit Flex-Leiterplatte **10** die Flex-Leiterplatte durch Andrücken des Stößels **55** elastisch

verformt, so dass der aufgeklebte Biochip an die Detektionsfläche drückt ([Abb. 6](#)). Um den Luftdruck im Ausgleichsraum **2** zu überwinden, muss eine Kraft F_0 aufgewendet werden. Bei einer Fläche von ca. $0,5 \text{ cm}^2$ benötigt man nur ca. 5 N um einen Druck von 1 bar aufzubauen. Zusätzlich muss noch eine bestimmte Kraft F_1 aufgewendet werden, um die elastische Flex-Leiterplatte **10** mit aufgebrachten Biochip **6** mittels des Stößels **55** so zu verformen, dass der Biochip **6** gleichmäßig an die Detektionsfläche gedrückt wird. Die Summe der Kräfte $F_0 + F_1$ soll nicht über 30 N liegen.

[0129] Beim Stößeln wird die überstehende, Farbstoffmoleküle enthaltende Probenflüssigkeit, der Flüssigkeitsüberstand, zwischen Biochip und Detektionsfläche weggedrückt. Sie strömt durch den Ausgleichskanal **4** in den Ausgleichsraum **2**. Eine Beleuchtungseinheit eines Optikmoduls (nicht dargestellt) regt nur noch die auf dem Biochip gebundenen Farbstoffmoleküle zur Fluoreszenz an. Die Beleuchtungs- und Detektionseinheit des Optikmoduls detektiert nach dem Stößeln nur das Fluoreszenzlicht der auf dem Biochip gebundenen Farbstoffmoleküle. Ein geeignetes Optikmodul ist in der internationalen Patentanmeldung PCT/EP2007/054823 beschrieben, auf die hier Bezug genommen wird.

[0130] Ohne spezielle Blendenausführung im Optikmodul erfolgt die Ausleuchtung des Biochips im Reaktionsraum dabei kreisförmig. Es wird nicht nur der rechteckige Biochip **6** beleuchtet, sondern auch Bereiche **5.1** des Reaktionsraumes neben dem Biochip in denen eine farbstoffhaltige Probenflüssigkeit **26** nicht verdrängt wurde ([Fig. 9](#)). Diese Bereiche fluoreszieren intensiv. Bei der optischen Abbildung des Biochips durch das Optikmodul auf einen Detektor erscheinen diese Bereiche zwar außerhalb des Biochips, aber infolge der hohen Farbstoffkonzentration der Probenflüssigkeit neben dem Biochip streut ein Teil des Fluoreszenzlichtes auch in Richtung Biochip und auf die Reaktionsfelder (Spots). Der Detektor detektiert neben der Fluoreszenzstrahlung der Spots durch die direkte Beleuchtung auch die indirekte Fluoreszenzstreustrahlung aus den Bereichen neben dem Biochip. Damit erhält das Bild der Spots auf dem Biochips eine lokale inhomogene, die Bildauswertung störende Untergrundbeleuchtung.

[0131] Mittels einer rechteckigen Blende **18**, **19**, die auf dem Grundkörper über der Reaktionskammer **5** aufgebracht, oder in diesen integriert ist und geometrische Abmessungen etwas kleiner als der Biochip ([Fig. 7](#), [Fig. 8](#)) aufweist, wird die optische Fluoreszenzanregung des Farbstoffes im Reaktionsraum neben dem Biochip verhindert.

[0132] Diese Blende **18** kann beim Spritzguss eines transparenten Grundkörpers **1** als optisch absorbierende Blende ([Fig. 8](#)) oder beim Spritzguss

eines nichttransparenten Grundkörpers als transparente optische Blende **19** bzw. Detektionsfenster **14** eingebracht werden (**Fig. 7**). Die Blende kann auch nachträglich auf das optische Beobachtungsfenster (Detektionsfläche) aufgebracht werden.

[0133] Die Transmission der Blendenschicht sollte kleiner als 10^{-2} sein.

Wiederholtes Durchführen
der temperaturgesteuerten
biologischen Nachweisreaktionen

[0134] Im Gegensatz zu bekannten Vorrichtungen (z. B. DE 10 2004 022 263 A1), bei der die Probenflüssigkeit vor der Bildaufnahme durch den Stößelvorgang irreversibel aus einem Reaktionsraum verdrängt wird, besteht in der erfindungsgemäßen Kartusche **28** die Möglichkeit, nach erfolgter Bildaufnahme die temperaturgesteuerte biologische Nachweisreaktion weiterzuführen. Wird der Stößel **55** zurückgefahren, weicht die Flex-Leiterplatte **10** infolge des Überdrucks in der Reaktionskammer **5** und dem Ausgleichsraum **2** zurück und die Probenflüssigkeit aus dem Ausgleichsraum **2** fließt zurück in die Reaktionskammer **5**, auch zwischen den Biochip **6** und das Deckglas. Damit kann auch nach erfolgter Detektion die temperaturgesteuerte biologische Nachweisreaktion fortgeführt werden.

[0135] Prinzipiell kann mit der erfindungsgemäßen Kartusche zu jedem Zeitpunkt der biologischen Reaktion eine Detektion der Spots auf dem Biochip vorgenommen werden.

Auslesen und Einschreiben von Daten:

[0136] Alle Informationen über die Kartusche, einschließlich Biochip, müssen vom Biochipreader ausgelesen werden. Zum Ansteuern exakter Temperaturen bei der Durchführung Fahren der temperaturgesteuerten biologischen Nachweisreaktion werden die für eine bestimmte Flex-Leiterplatte spezifischen Kalibrierungsdaten des Heizers auf der Flex-Leiterplatte benötigt. Auch die Informationen über die auf den Biochip aufgetragenen Reaktionsfelder (Spots), ID-Nummern, Belichtungszeiten für die Bildaufnahme, usw., müssen vom Reader ausgelesen werden, um die temperaturgesteuerte biologische Reaktion zu steuern und eine Protokollierung und Archivierung zu ermöglichen.

[0137] Die notwendigen Informationen können als Dot-Code oder als Bar-Code auf die Kartusche aufgebracht werden. Zum Auslesen dieser Codes benötigt man einen Dot-Code-Reader (oder Bar-Code-Reader). Ein Speichern aktueller Daten ist damit nicht möglich.

[0138] Flexibler ist der Einsatz von beschreibbaren und auslesbaren manipulationssicheren Speichermedien **10.2** die vorteilhafterweise auf der Flex-Leiterplatte integriert sind.

[0139] Neben der Kontaktflächen **10.1** der Heiz-/Messstruktur kann auch die Kontaktierung eines elektrisch programmierbaren nichtflüchtigen Speichers auf der Flex-LP erfolgen (**Fig. 3**). Damit können Informationen digital abgespeichert und zu jedem Zeitpunkt abgefragt werden. Die speicherbare Datenmenge ist dabei deutlich größer als bei aufgetragenen Bar- oder Dotcodes.

[0140] Bei einem kontaktierten elektrisch programmierbaren nichtflüchtigen Speicher können auch Informationen während der PCR oder beim Auslesen des Biochips gespeichert werden. Außerdem können die Daten manipulationssicher gespeichert werden. Nach einer erfolgten Prozessierung kann die Kartusche auch als „prozessiert“ markiert werden um eine erneute, ungewollte Prozessierung zu verhindern.

[0141] Anhand von **Fig. 21** und **Fig. 22** wird ein weiteres Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Durchführung und Untersuchung biologischer Proben mit temperaturgesteuerten biologischen Reaktionen mittels eines Biochips erläutert. Gleiche Teile sind mit gleichen Bezugszeichen wie in den oben beschriebenen Ausführungsbeispielen bezeichnet. Sie weisen auch die gleichen Merkmale und Eigenschaften auf, wie in den oben beschriebenen Ausführungsbeispielen, sofern nichts Gegenteiliges ausgeführt ist.

[0142] Auch dieses Ausführungsbeispiel weist einen Grundkörper **1** aus Kunststoff, insbesondere COC auf, der auf einer Leiterplatte **10** angeordnet ist. Die Leiterplatte **10** kann bei diesem Ausführungsbeispiel starr ausgebildet sein. Im Grundkörper **1** ist jedoch eine Aussparung für einen Befüllkanal **7**, der von einer Befüllöffnung **9** zu einer Reaktionskammer **5** führt, und Aussparungen für die Reaktionskammer **5**, einen Ausgleichskanal **4** zwischen der Reaktionskammer **5** und einem Ausgleichsraum **2** und eine Aussparung für einen Ausgleichsraum **2** vorgesehen.

[0143] Der Biochip **6** ist im Bereich einer Heiz-/Messstruktur **10.3** der Leiterplatte **10** mittels einer Haftverbindungsschicht **16** auf der Leiterplatte **10** befestigt. Der Biochip **6** ist innerhalb der Reaktionskammer **5** von einem Rahmen **95** vorzugsweise formschlüssig umgeben, dessen Oberseite mit der Oberseite des Biochips **6** fluchtet und mit dem Biochip eine ebene durchgehende Fläche bildet. Der Rahmen ist aus Kunststoff, insbesondere COC, ausgebildet. Als Sichtfenster ist eine transparente Kunststofffolie **96** vorgesehen, die am Grundkörper **1** mit ihrem Rand aufgeklebt ist. Die Folie **96** überdeckt vollständig die Aussparung zur Ausbildung der Reaktions-

kammer **5** des Grundkörpers **1**. Zwischen dem Rahmen und dem Grundkörper **1** ist ein schmaler Spalt **97** ausgebildet, in den der Befüllkanal **7** bzw. der Ausgleichskanal **4** mündet. Dieser Spalt **97** ist Bestandteil der Reaktionskammer **5**, die sich auch zwischen dem Bereich der Oberfläche des Biochips **6** und der Kunststoffolie **96** erstreckt.

[0144] Im Ausgleichskanal kann ein weiteres Rückschlagventil **98** angeordnet sein. Dieses Rückschlagventil **98** ist vorzugsweise derart ausgebildet, dass es erst ab einem definierten Öffnungsdruck öffnet. Hierdurch wird beim Befüllen der Reaktionskammer mit Probenlösung erst Medium in den Ausgleichsraum **2** geleitet, wenn in dieser der Öffnungsdruck vorliegt. Ein definierter Öffnungsdruck des Rückschlagventils **98** erlaubt ein Agitieren der Probenlösung, ohne das Medium in den Ausgleichsraum gelangt, solange in der Reaktionskammer der Druck nicht größer als der Öffnungsdruck ist. Das Agitieren der Probenlösung hat den Vorteil, dass die Probenlösung zum einen gut durchmischt wird und zum anderen schnell eine gleichmäßige Wärmeverteilung erzielt wird.

[0145] Anstelle des Rückschlagventils **98** kann am Ausgleichskanal auch ein von außen steuerbares Ventil angeordnet sein. Dieses Ventil kann ein elektrisch ansteuerbares mikrofluidisches Ventil sein, das einen Bimetall- oder Magnetmechanismus zum Öffnen und Schließen aufweist. Solche Ventile können in den Ausgleichskanal integriert sein, ohne dass mechanische Steuerelemente nach außen zu führen sind, die bezüglich der Wandungen des Ausgleichskanals abzudichten wären. Es kann auch ein mechanisch betätigbares Ventil vorgesehen sein, das in einer z. B. sehr einfachen Ausgestaltung als elastischer Schlauch ausgebildet ist, der einen Abschnitt des Ausgleichkanals darstellt. Am Schlauch ist ein Stempel vorgesehen, der von einem Stellglied derart betätigbar ist, dass der Schlauch mittels des Stempels zusammengedrückt werden kann, so dass die Verbindung im Ausgleichskanal unterbrochen ist oder der Schlauch vom Stempel freigegeben wird, so dass eine durchgehende Verbindung vorhanden ist.

[0146] Ein von außen steuerbares Ventil hat den Vorteil, dass die Verbindung zum Ausgleichsraum gezielt geöffnet und geschlossen werden kann. Soll sichergestellt werden, dass eine transparente Kunststoffolie auf dem Biochip niedergehalten wird, so wird der Ausgleichskanal geschlossen, nachdem Medium in den Ausgleichsraum gedrängt worden ist. Das Medium kann hierdurch nicht mehr in die Reaktionskammer zurückweichen und die Folie kann sich daher nicht mehr vom Biochip abheben. Nach den optischen Messungen kann das Ventil wieder geöffnet werden, wodurch Medium zurück in die Reaktionskammer gelangen kann. Es können dann temperaturgesteuerte biologische Reaktionen erneut ausgeführt werden.

[0147] Auf der Oberseite des Grundkörpers **1** ist eine Walze **99** vorgesehen, die mit einem vorbestimmten Druck auf dem Grundkörper **1** aufliegt wo mittels einer Betätigungseinrichtung (nicht dargestellt) automatisch entlang der Oberfläche des Grundkörpers abgerollt werden kann, wobei der Bereich der Reaktionskammer **5** überfahren werden kann.

[0148] Beim Befüllen dieser Vorrichtung sammelt sich die Probenlösung zunächst in der Reaktionskammer **5** im Bereich zwischen dem Biochip **6** und der Folie **96** an, wobei Luft in den Ausgleichsraum **2** verdrängt wird und sich hierdurch ein vorbestimmter Druck aufbaut. Mit der sich in der Reaktionskammer befindlichen Probenlösung können in gleicher Weise wie bei den oben erläuterten Ausführungsbeispielen temperaturgesteuerte biologische Reaktionen ausgeführt werden. Nach dem Durchführen dieser Reaktionen wird die Walze über die Reaktionskammer **5** hinweggerollt, wobei sie über die Reaktionskammer **5** von der Seite der Befüllöffnung **9** in Richtung zum Ausgleichsraum **2** bewegt wird. Hierdurch wird die in der Reaktionskammer **5** befindliche Probenlösung in Richtung zum Ausgleichsraum **2** gedrängt. Durch das Rückschlagventil **98** im Ausgleichskanal **4** wird sichergestellt, dass kein Medium zurück in die Reaktionskammer **5** gelangt. Hierdurch wird sichergestellt, dass die durch das Walzen auf die Oberfläche des Biochips **6** gedrückte Folie **96** sich nicht mehr vom Biochip **6** abhebt.

[0149] Da die Folie **96** transparent ist, können die optischen Messungen am Biochip **6** mittels eines geeigneten Optikmoduls durchgeführt werden. Die transparente Kunststoffolie **96** ist vorzugsweise auf der zum Biochip **6** weisenden Seite mit einer Adhäsions- oder Klebeschicht versehen, so dass die Folie nach dem Andrücken auf dem Biochip auf diesem haftet. Diese Adhäsions- oder Klebeschicht kann derart ausgebildet sein, dass sie erst aktiviert wird, wenn sie einen vorbestimmten Zeitraum mit einer Probenlösung in Kontakt ist, um eine unbeabsichtigtes Anhaften vor Benutzung der Kartusche zu vermeiden. Die Adhäsions- oder Klebeschicht ist vorzugsweise in dem Bereich angeordnet, der den aktiven Bereich des Biochips umgibt, so dass keine Klebeverbindung im Bereich der Spots des Biochips zwischen dem Biochip **6** und der Kunststoffolie **96** ausgebildet wird. Vorzugsweise sind mechanische Abstandshalter außerhalb des Bereiches zwischen der Folie **96** und dem Biochip **6** bzw. dem Rahmen **95** angeordnet, in dem die Folie auf den Biochip gedrückt werden soll. Hierdurch wird ein unbeabsichtigtes Drücken der Folie gegen den Biochip vermieden und sichergestellt, dass die Folie erst gezielt mittels einer Niederhalteeinrichtung (Walze, Rakel, Platte) gegen den Biochip gedrückt wird, wenn die temperaturgesteuerten biologischen Reaktionen abgeschlossen sind.

[0150] Der Vorteil dieser Anordnung gegenüber den obigen Ausführungsbeispielen ist, dass der empfindliche Biochip **6** selbst nicht bewegt werden muss. Es wird lediglich die Folie **96** auf die Oberfläche des Biochips **6** angeschmiegt.

[0151] Bei den oben erläuterten Ausführungsbeispielen wird bei der Bildaufnahme die Probenlösung vollständig zwischen dem Biochip und der Detektionsfläche bzw. dem Fenster verdrängt. Bei der Ausführungsform mit Kunststoffolie und einer Niederhalteinrichtung, die lediglich linienförmig die Kunststoffolie gegen den Biochip drückt, wie z. B. eine Walze oder eine Rakel, ist es nicht notwendig, die vollständige Probenlösung zwischen der Kunststoffolie und dem Biochip zu verdrängen. Bei einer solchen Ausführungsform kann gleichzeitig während des Bewegens der Niederhalteinrichtung auf der Kunststoffolie eine zeilenförmige Aufnahme des Biochips erstellt werden. Hierbei wird der Biochip entweder in Bewegungsrichtung unmittelbar vor oder unmittelbar nach der Niederhalteinrichtung mit beispielsweise einer Zeilenkamera detektiert oder falls die Niederhalteinrichtung transparent ausgebildet ist, durch die Niederhalteinrichtung hindurch mit einer Zeilenkamera detektiert. Die einzelnen Zeilenbilder werden zu einem zweidimensionalen Bild zusammengesetzt. Hierzu sind in der optischen Bildverarbeitung unterschiedliche Verfahren bekannt (z. B. Stitching). Diese Aufnahme während der Bewegung der Niederhalteinrichtung („on the fly“) hat den Vorteil, dass die Probenlösung lediglich lokal entlang einer Linie zwischen der Kunststoffolie und dem Biochip verdrängt wird, so dass während der Abtastung die vollständige Probenlösung in der Reaktionskammer verbleiben kann. Ein Ausgleichsraum ist hier nicht notwendig.

[0152] Vorzugsweise ist das Rückschlagventil **98** von außen entriegelbar ausgebildet, so dass nach dem Durchführen der optischen Messungen die Probenlösung wieder zurück in die Reaktionskammer **5** gelangen kann und weitere biologische Reaktionen durchgeführt werden können.

[0153] Diese Ausführungsform mit transparenter Kunststoffolie kann selbstverständlich auch mit einem Sichtfenster im Ausgleichskanal **4** zur Detektion des Füllstandes versehen sein.

[0154] Bei einer weiteren Abwandlung dieser Anordnung ist das Volumen des Ausgleichsraums **2** von außen veränderlich ausgebildet. Dies kann beispielsweise durch Vorsehen einer elastischen Membran als eine Wandung des Ausgleichsraums **2** realisiert sein. Diese Wandung kann dann von außen bewegt und der Ausgleichsraum **2** aufgezogen werden. Hierdurch entsteht eine Saugwirkung mit welcher die Probenlösung aus der Reaktionskammer **5** abgesaugt werden kann und sich die Folie **96** auf die Oberfläche des

Biochips **6** legt. Bei dieser Ausführungsform kann die Walze **99** entfallen.

[0155] Es kann auch zweckmäßig sein, die Folie **96** im unmittelbaren Arbeitsbereich über dem Biochip **6** etwas dicker und steifer auszubilden, so dass verhindert wird, dass lokale Flüssigkeitsblasen zwischen dem Biochip **6** und der Folie **96** verbleiben.

[0156] Die Erfindung ist oben anhand von Ausführungsbeispielen erläutert worden, bei welchen zumindest eine Wandung der Reaktionskammer aus einer flexiblen Membran ausgebildet ist. Vorzugsweise ist die Membran aus einem elastischen Material ausgebildet, das durch eine entsprechende Betätigungseinrichtung (Stößel, Walze, Rakel, Platte) elastisch verformt werden kann.

Bezugszeichenliste

1	Grundkörper
1.1	transparenter Grundkörper
1.2	nichttransparenter Grundkörper
2	Ausgleichsraum
3	Sichtfenster
4	Ausgleichskanal
5	Reaktionskammer
5.1	ausgeleuchtete Fläche
6	Biochip
6.1	Reaktionsfelder (Spots)
6.2	Rückbeschichtung
7	Befüllkanal
8	Rückschlagventil
9	Befüllöffnung
10	Flex-LP
10.1	Kontaktflächen Flex-LP
10.2	Speichermedium
10.3	Heiz-/Messstruktur Flex-LP
11	Inlay
12	Stößel
13	Membran
14	Detektionsfenster
15	
16	Haftverbindingsschicht
17	Trägerschicht
18	Blende (nichttransparent)
19	Einfüllkanüle
20	Druckausgleichskanüle
21	Temperaturhomogenisierungsschicht
22	Dichtung
23	Deckglas
24	Stabilisierungsscheibe
25	Kartuschengrundkörper
26	Probenflüssigkeit
27	Optikmodul
28	Kartusche
28.1	obere Hälfte des Kartuschengehäuses
28.2	untere Hälfte des Kartuschengehäuses
29.1	Aussparung in 28.1
29.2	Aussparung in 28.2

30.1 Leiterbahn (Heizstrom)
 30.2 Leiterbahn (Heizstrom)
 31.1 Leiterbahn (Messstrom)
 31.2 Leiterbahn (Messstrom)
 32 Leiterbahn
 33 Kontaktstelle
 34 Kontaktstelle
 35 Strommesswiderstand
 36 Stromquelle
 37 Messkanal
 38 Messkanal
 39 Impedanzwandler
 40 Operationsverstärker
 41 Anti-Aliasing-Filter
 42 A/D-Wandler
 43 Steuereinrichtung
 44 Leitung
 50 Kühleinrichtung
 51 Kühlstempel
 52 Kühleinheit
 53 Linearantrieb
 54 Kühlfläche
 55 Stößel
 56 Kühlelement
 57 Lüfter
 58 Kühlkörper
 59 Buchse
 60 Endkörper
 61 Feder
 62 Kunststoffring
 63 Linearantrieb
 64 Feder
 65 Linearantrieb
 66 Feder
 70 Heiz-/Kühleinrichtung
 71 Kartusche
 72 Platte
 73 Heizstempel
 74 Kontaktfläche
 75 Heizmittel
 76 Temperatursensor
 77 Achse
 78 Linearantrieb
 79 Kühlstempel
 80 Linearantrieb
 81 Kühleinheit
 82 Heiz-/Kühleinrichtung
 83 Heizstempel
 84 Kontaktfläche
 85 Heizmittel
 86 Temperatursensor
 87 Achse
 88 Linearantrieb
 89 Kühlstempel
 90 Linearantrieb
 91 Kühleinheit
 92 Zusatzheizstempel
 93 Linearantrieb
 94 Heizmittel
 95 Rahmen

96 Folie
 97 Spalt
 98 Rückschlagventil
 99 Walze

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Durchführung und Untersuchung biologischer Proben mit temperaturgesteuerten biologischen Reaktionen, umfassend eine Reaktionskammer (5) zur Aufnahme eines Biochips (6), wobei die Reaktionskammer (5) zumindest ein transparentes Fenster (14) aufweist, damit Anregungslicht von außen auf den Biochip (6) gestrahlt werden kann und Fluoreszenzlicht vom Biochip (6) nach außen zu einer Messeinrichtung abgestrahlt werden kann, und zumindest eine Wandung der Reaktionskammer (5) als flexible Membran (10) derart ausgebildet ist, dass das Fenster (14) und der Biochip (6) aneinander druckbar sind, so dass eine dazwischen befindliche Probenlösung verdrängt wird, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Reaktionskammer (5) über einen Ausgleichskanal (4) kommunizierend mit einem Ausgleichsraum (2) derart verbunden ist, dass beim Befüllen der Reaktionskammer (5) mit Probenlösung in der Reaktionskammer (5) befindliche Luft in den Ausgleichsraum (2) gedrängt und dort zusammen mit der bereits vorhandenen Luft komprimiert wird, so dass nach dem Befüllvorgang die Probenlösung unter Druck gesetzt wird.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Ausgleichsraum (2) lediglich eine einzige Öffnung aufweist, die kommunizierend mit der Reaktionskammer (5) verbunden ist und im Übrigen vollständig gegenüber der Umgebung abgedichtet ist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Ausgleichskanal (4) langgestreckt mit kleinem Querschnitt ausgebildet ist.

4. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass im Ausgleichskanal (4) ein Sichtfenster (3) angeordnet ist, wobei im Bereich des Sichtfensters der Ausgleichskanal (4) vorzugsweise etwas aufgeweitet ist.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Volumen des Ausgleichsraums (2) etwa dem Volumen der Reaktionskammer (5) entspricht.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Volumen des Ausgleichsraums (2) größer als das Volumen der Reaktionskammer (5) ist.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Volumen des

Ausgleichsraum (2) kleiner als das Volumen der Reaktionskammer (5) ist.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die elastische Membran (10) eine flexible Leiterplatte ist.

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die elastische Membran (10) eine transparente Folie ist.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die transparente Folie im Bereich des Biochips (6) zu einem plattenförmigen, im wesentlichen steifen Sichtfenster (14) ausgebildet ist.

11. Vorrichtung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die transparente Folie (96) mit an ihrer zum Biochip weisenden Seite mit einer Adhäsions- oder Klebeschicht versehen ist.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 3 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass im Ausgleichskanal (4) ein Rückschlagventil (98) angeordnet ist, das einen Medienfluss nur in Richtung zum Ausgleichsraum (2) erlaubt.

13. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Rückschlagventil (98) von außen derart entriegelbar ist, dass Probenlösung aus dem Ausgleichsraum (2) zurück in die Reaktionskammer (5) fließen kann.

14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass im Ausgleichskanal (4) ein von außen steuerbares Ventil angeordnet ist, mit welchem der Mediumfluß zwischen der Reaktionskammer (5) und dem Ausgleichsraum (2) gezielt absperrbar ist.

15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass ein Betätigungselement, wie z. B. ein Stößel (12), eine Walze (99), ein Rakel oder eine Platte vorhanden ist, mit welchem die Membran mit einer vorbestimmten Kraft beaufschlagt werden kann.

16. Vorrichtung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Betätigungselement transparent ausgebildet ist, so dass eine optische Abtastung durch das Betätigungselement hindurch ausführbar ist.

17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Volumen des Ausgleichsraums (2) derart von außen veränderlich ist, dass der Ausgleichsraum (2) durch Aufweiten seines Volumens zum Ansaugen der Probenlösung aus der Reaktionskammer (5) verwendet werden kann.

18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass ein zur Reaktionskammer (5) führender Befüllkanal (7) vorhanden ist, in dem ein Rückschlagventil (8) angeordnet ist.

Es folgen 22 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

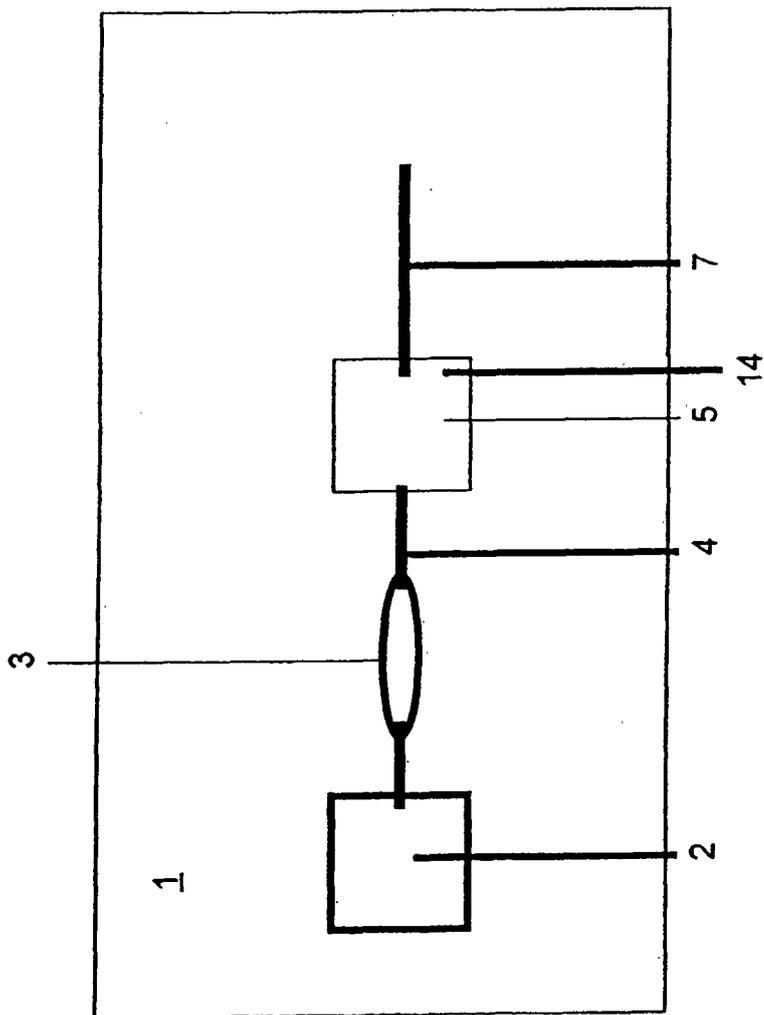


Fig. 1

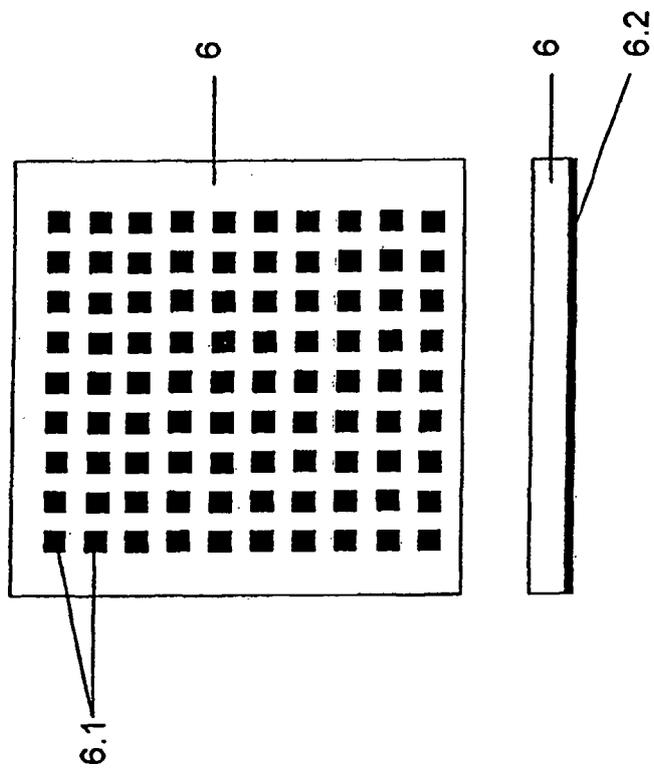


Fig. 2

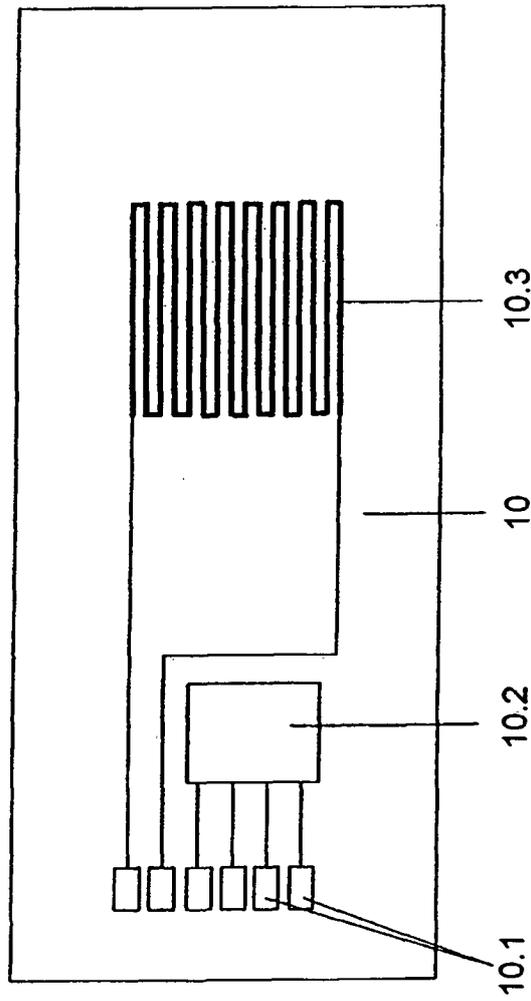


Fig. 3

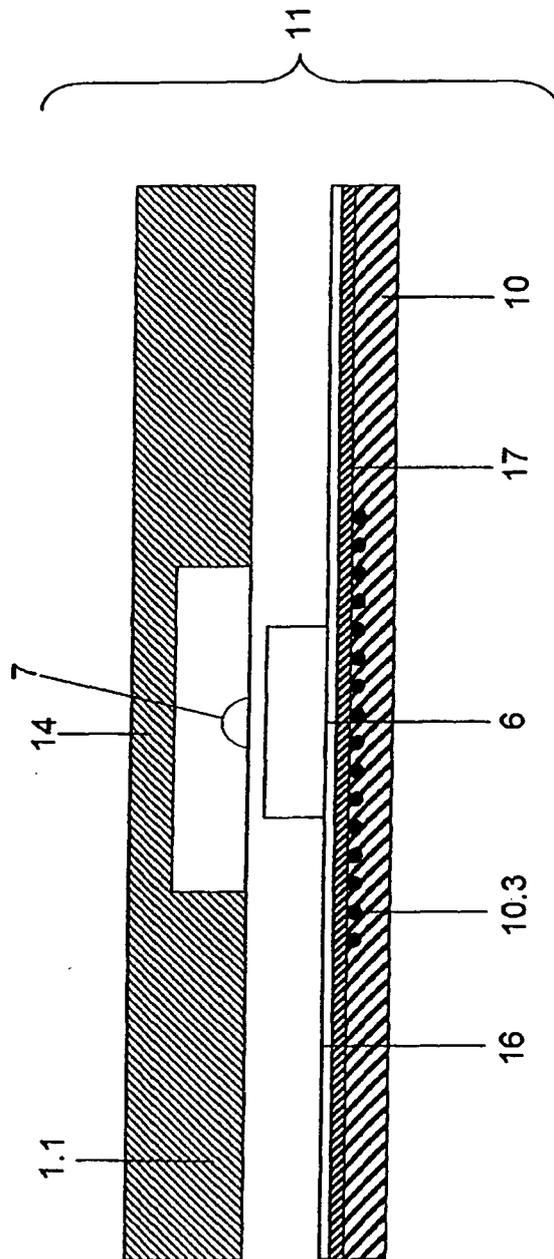


Fig. 4

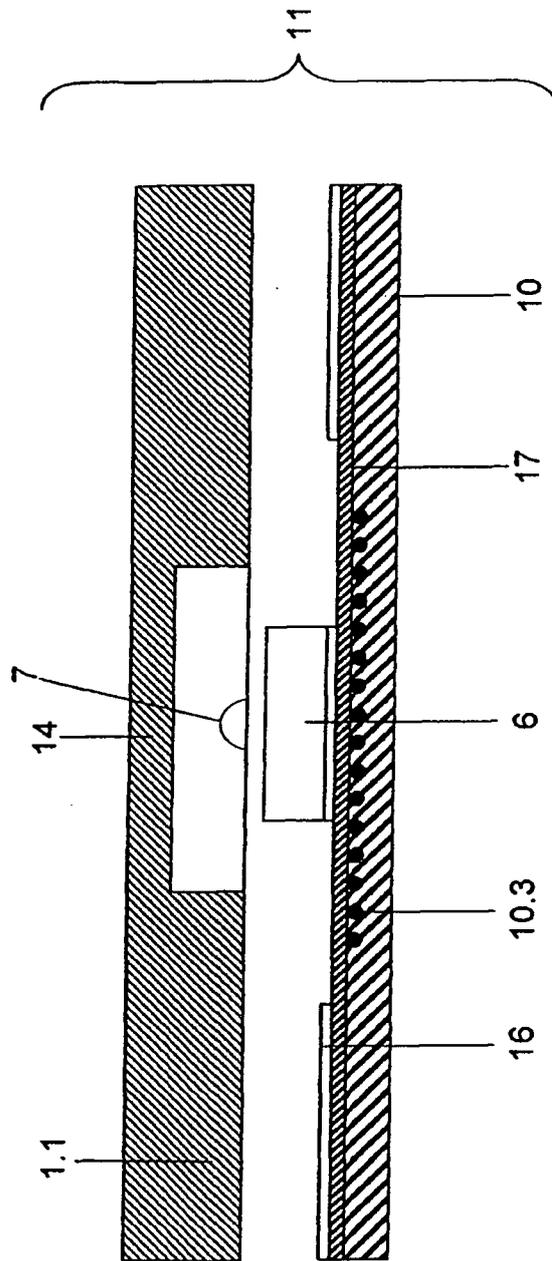


Fig. 5

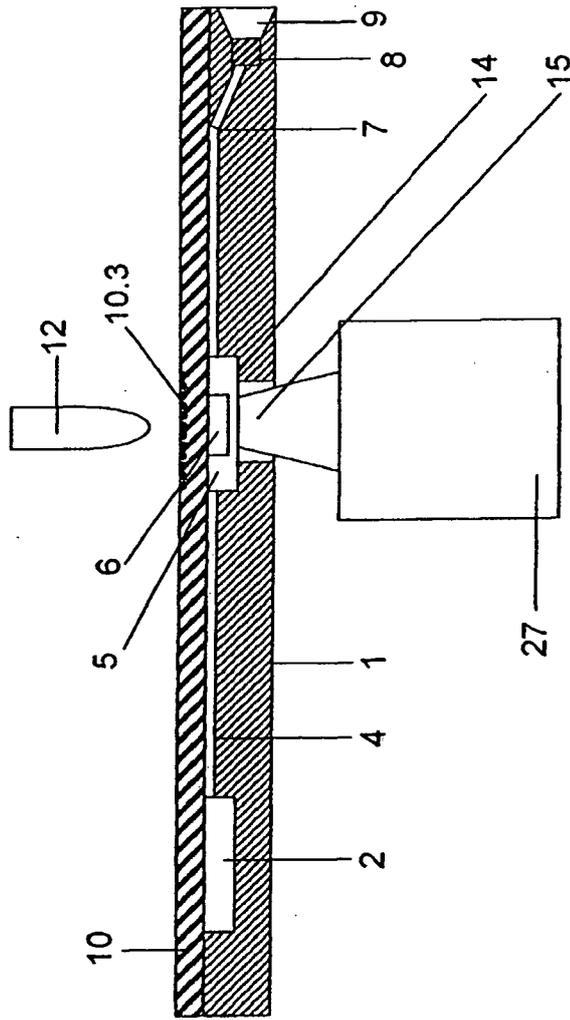


Fig. 6

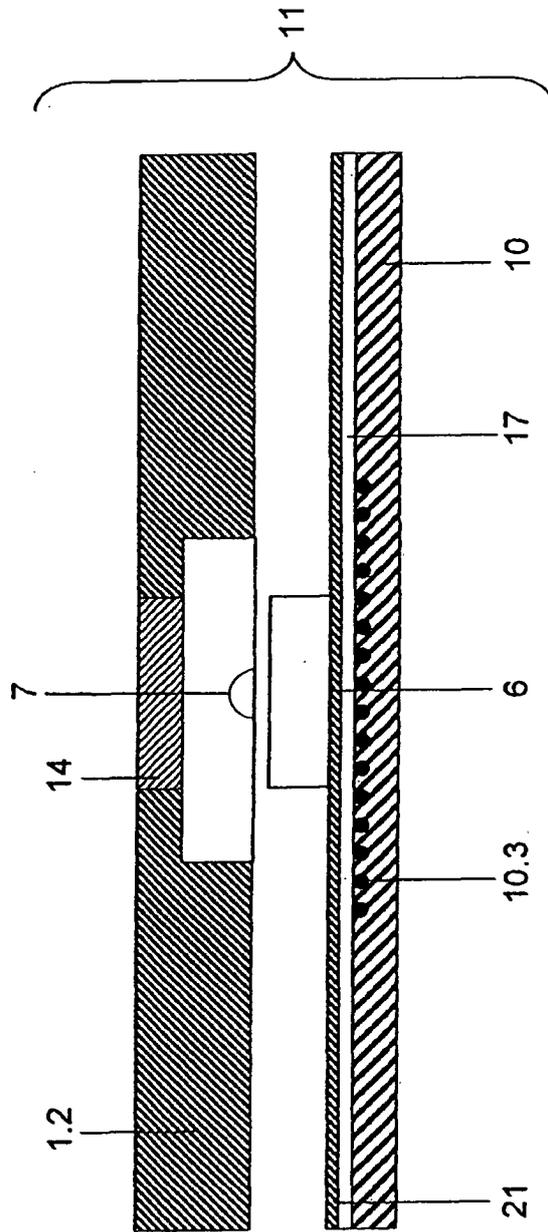


Fig. 7

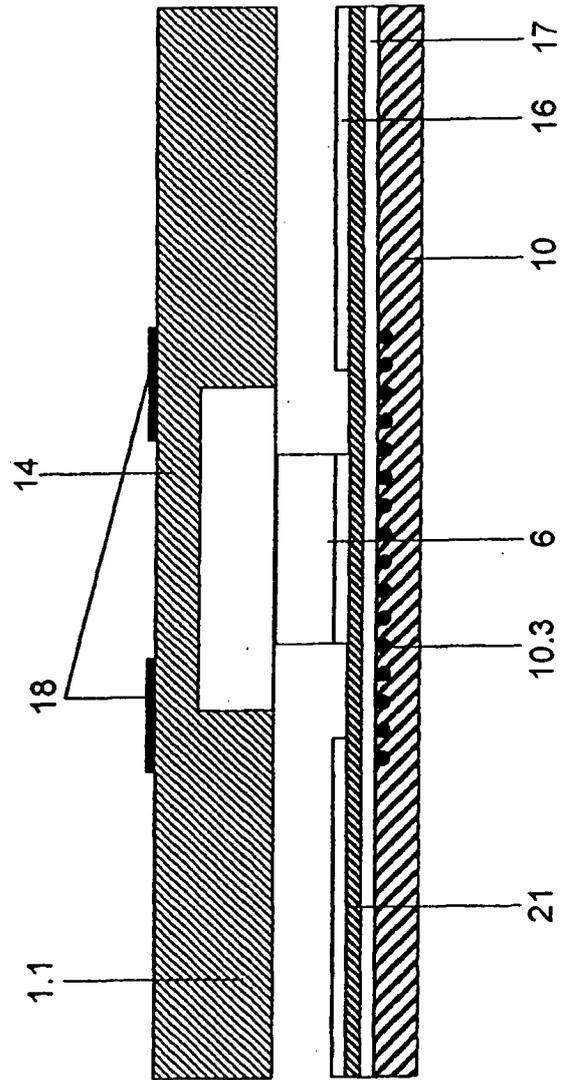


Fig. 8

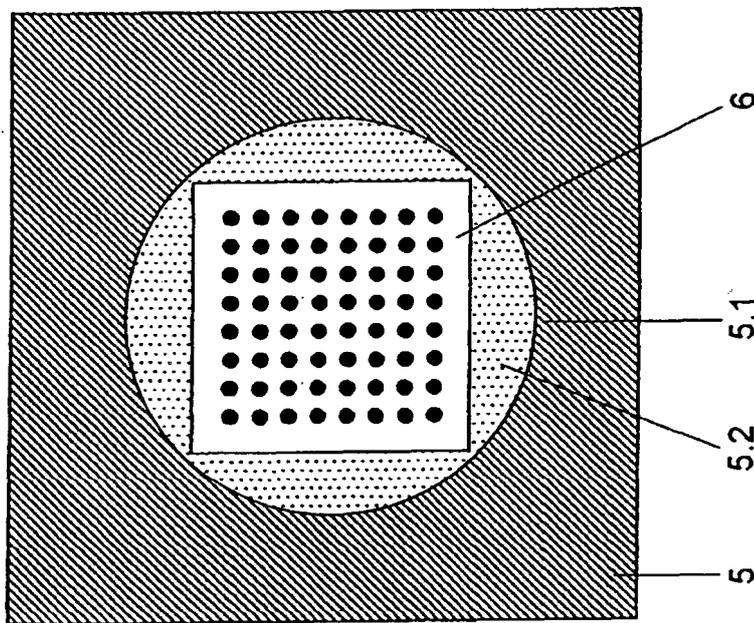


Fig. 9

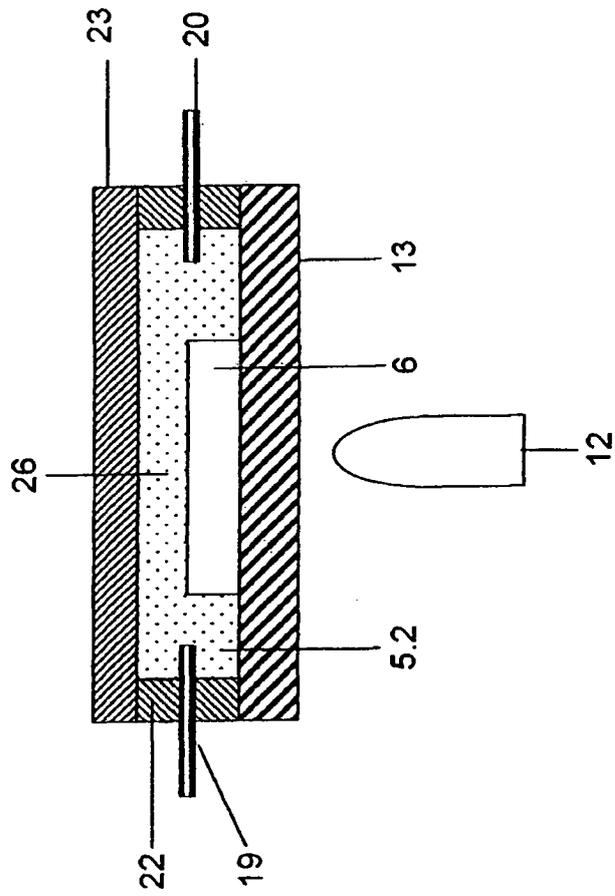


Fig. 10

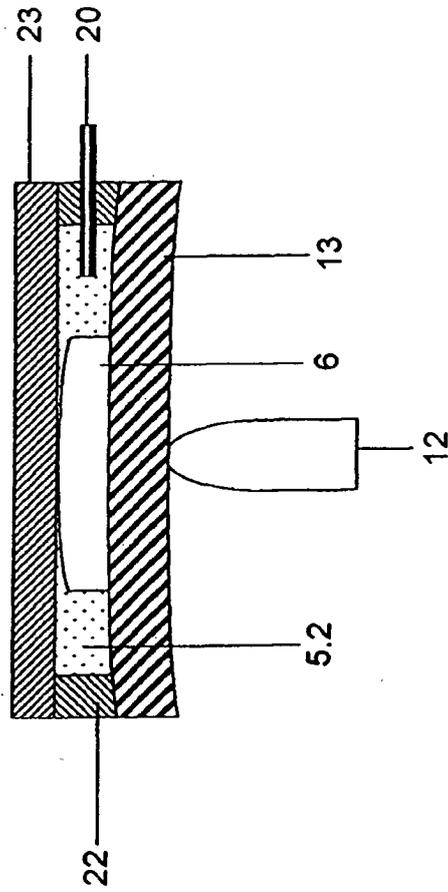


Fig. 11

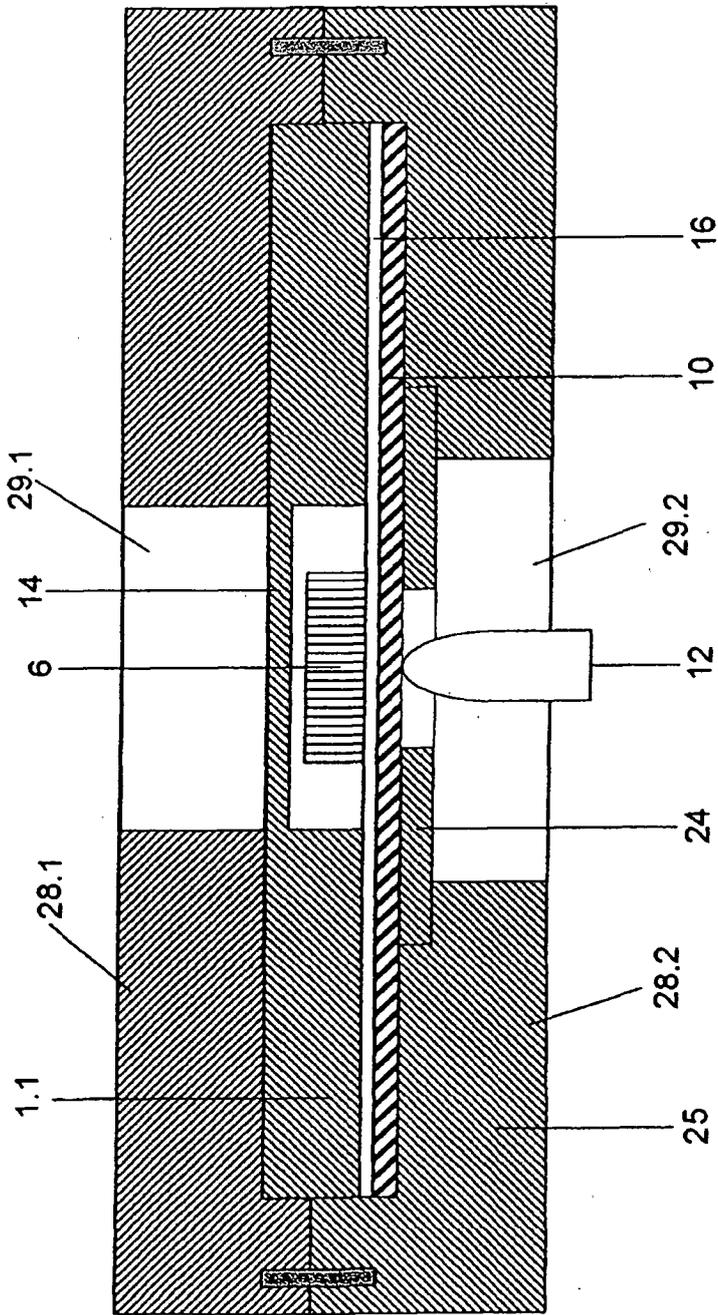


Fig.12

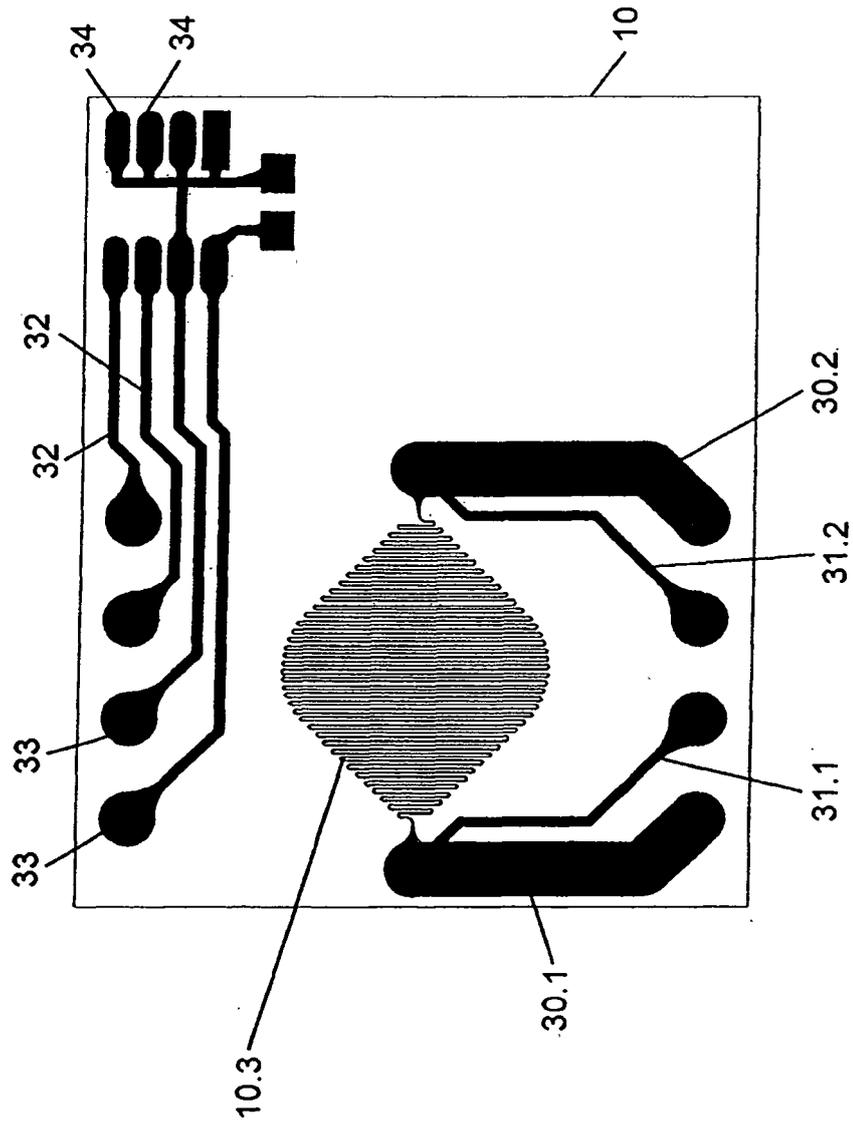


Fig. 13

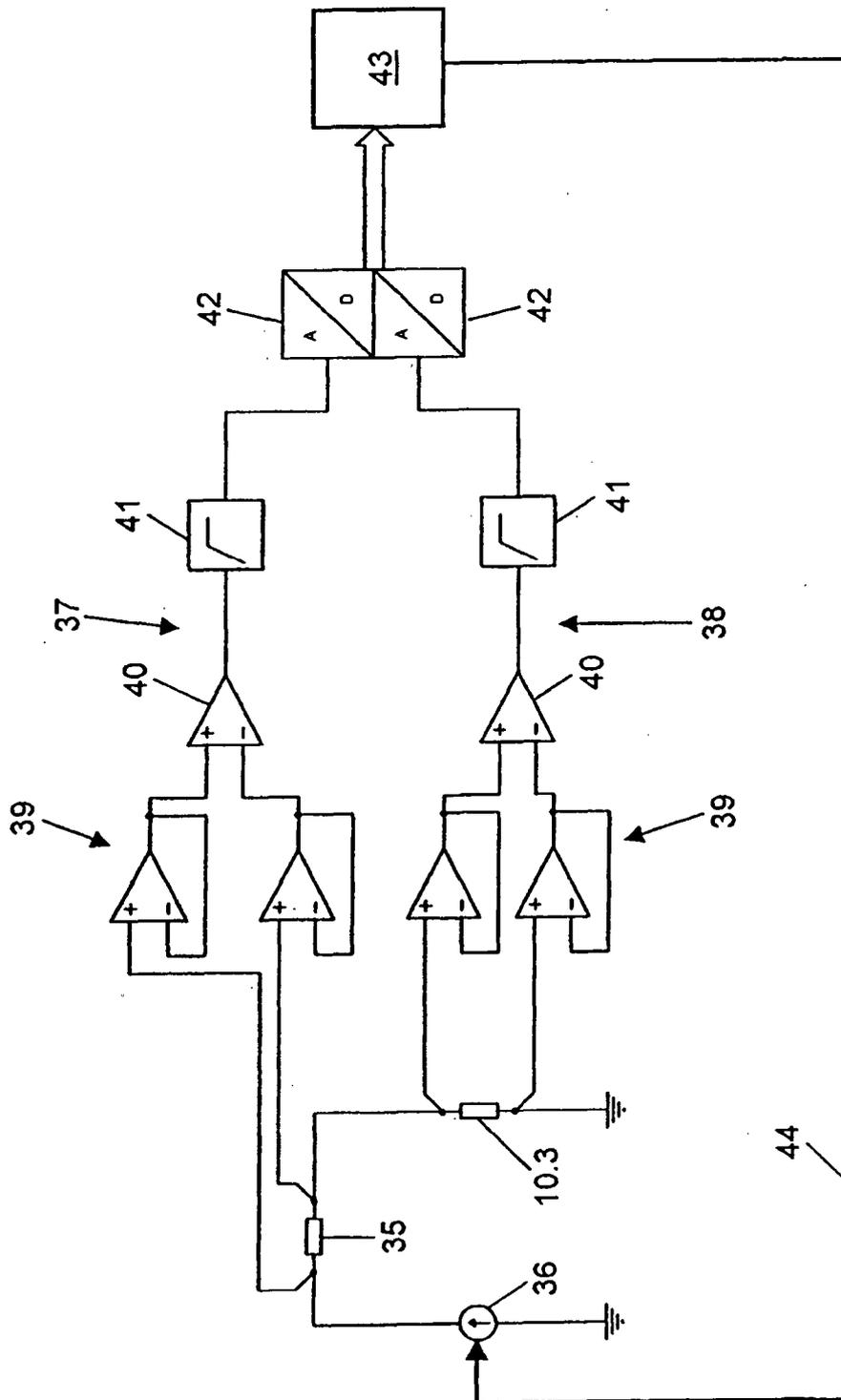


Fig. 14

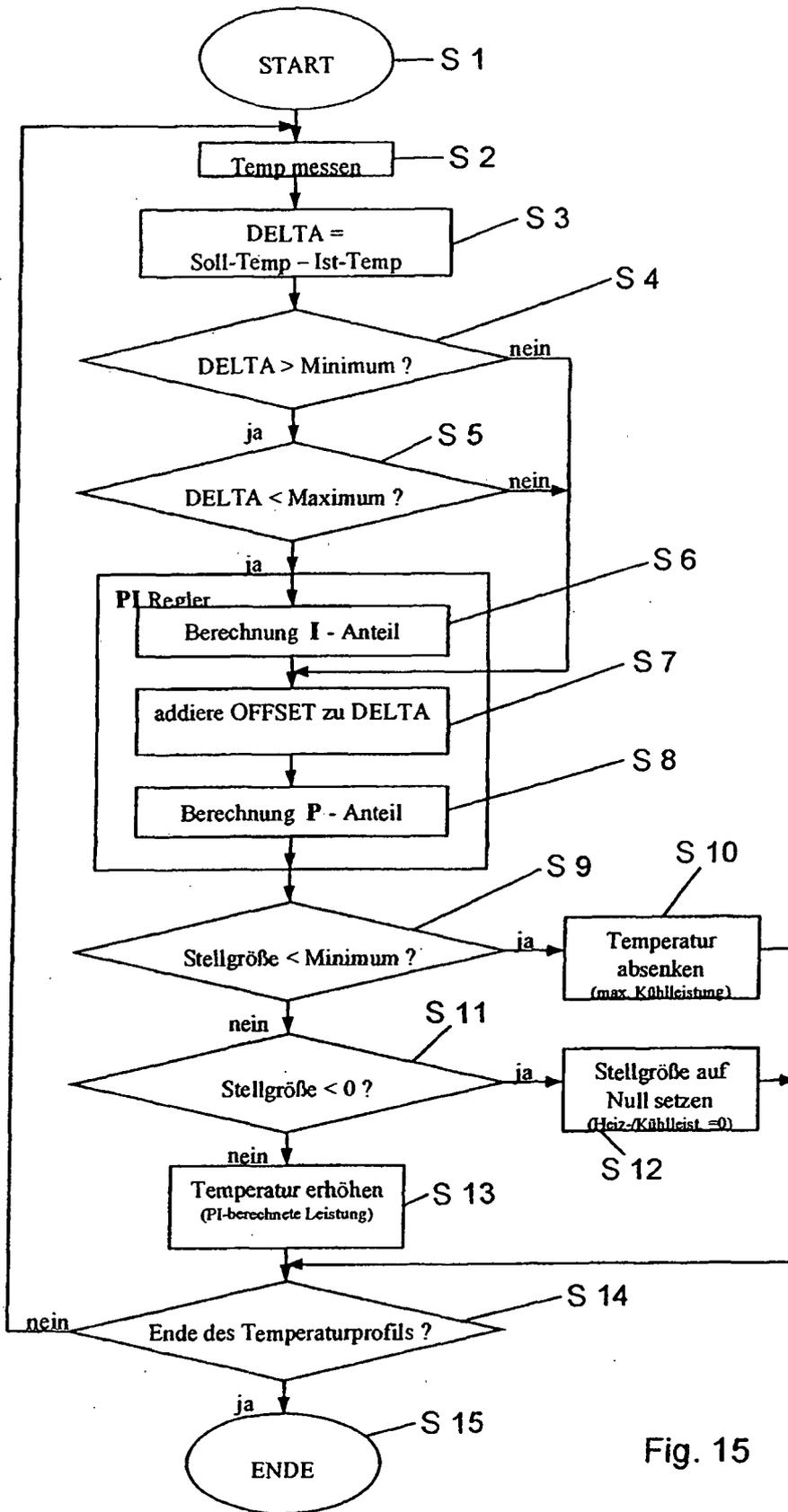


Fig. 15

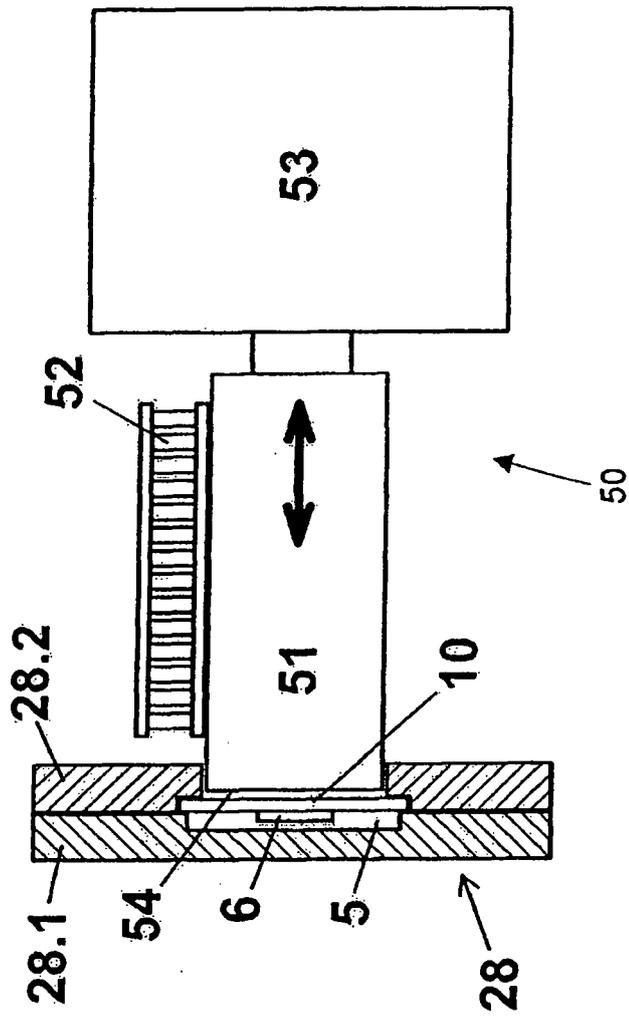


Fig. 16

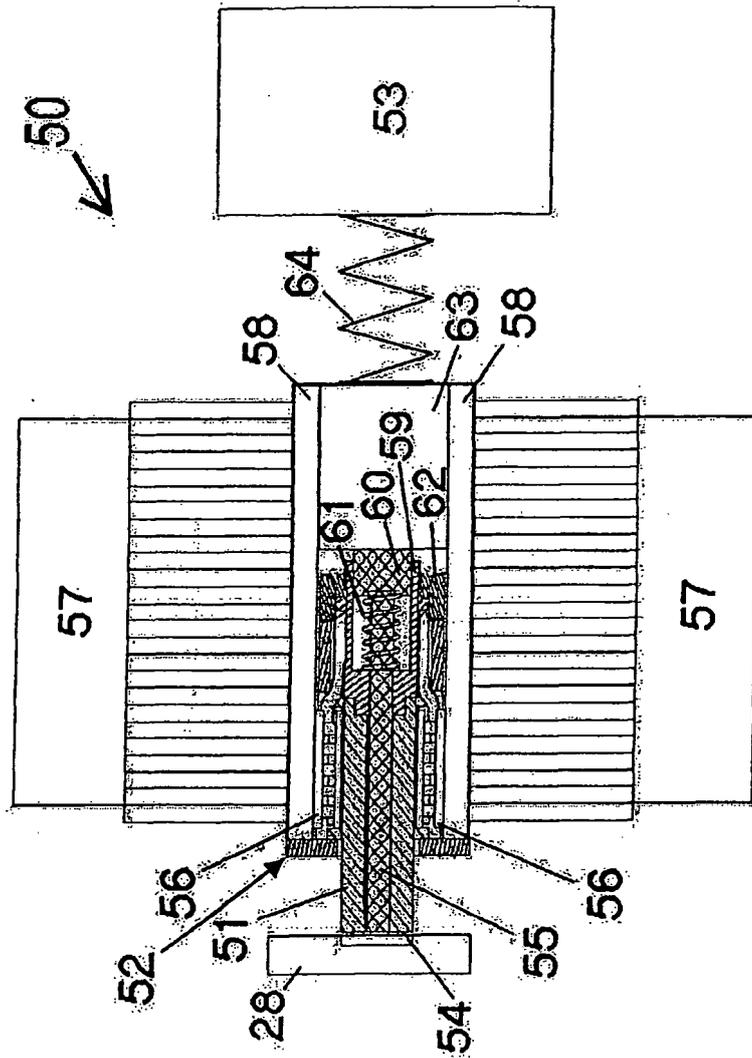


Fig. 17

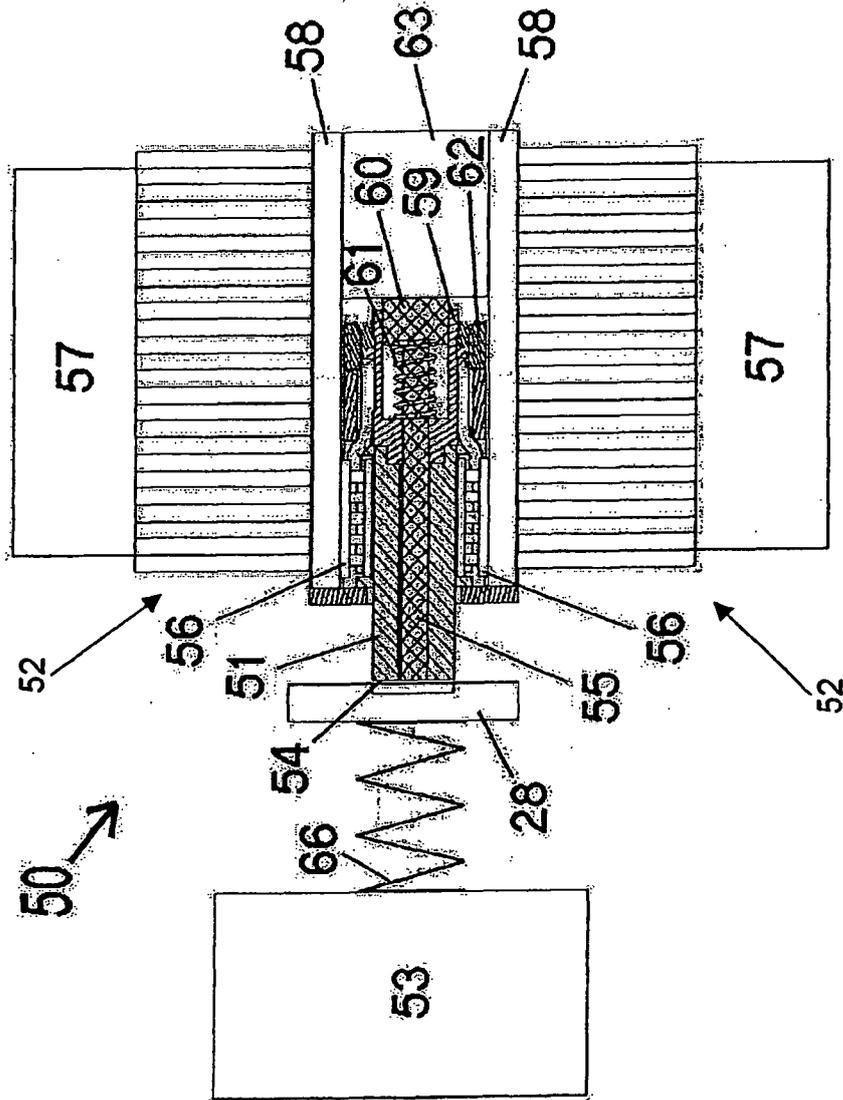


Fig. 18

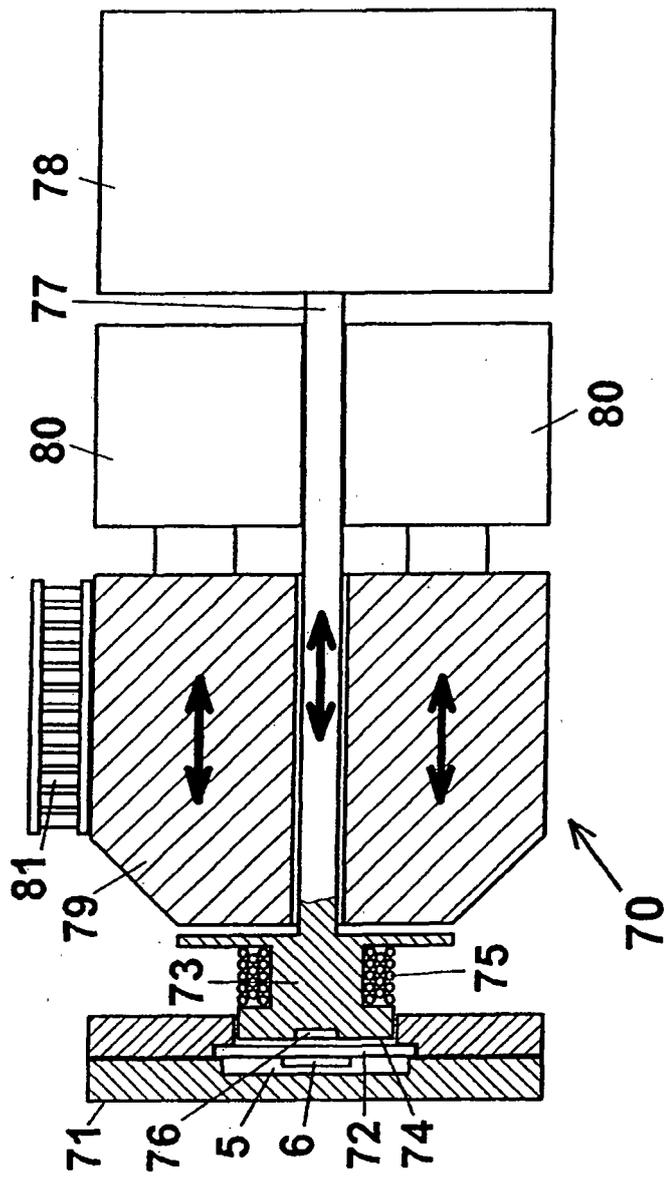


Fig. 19

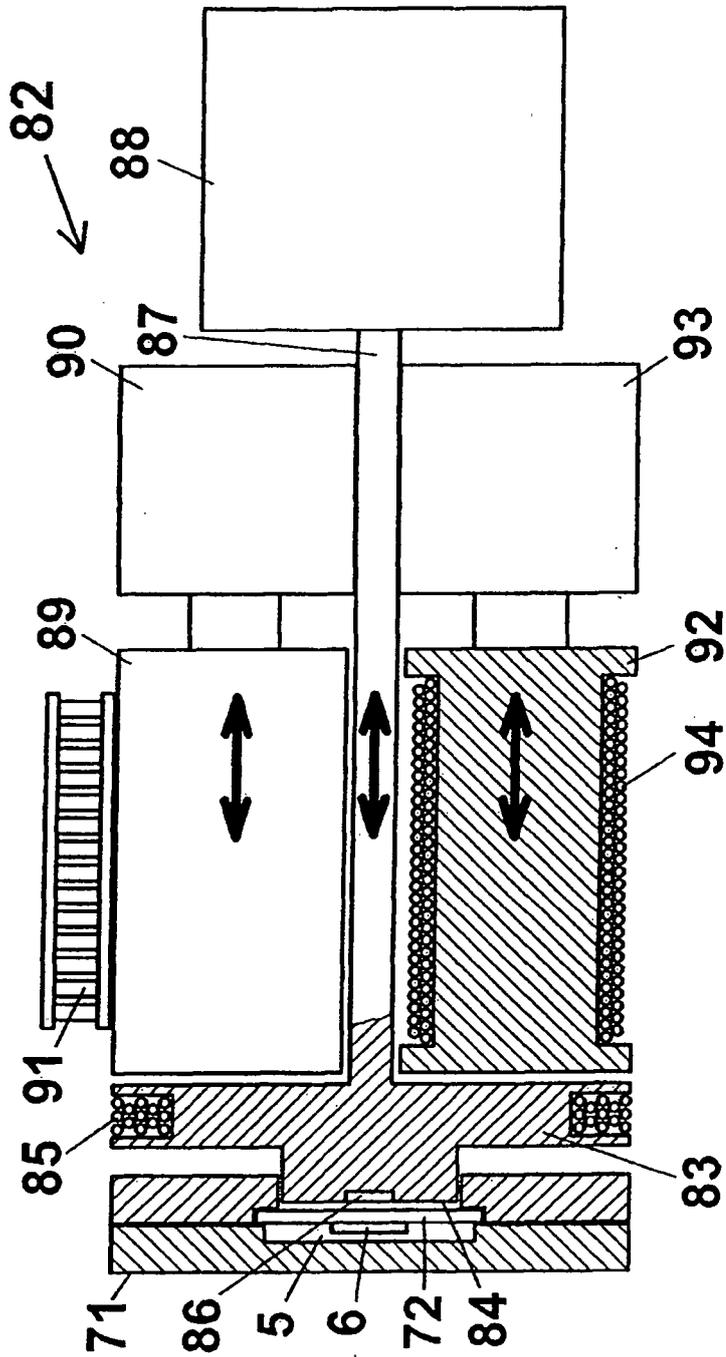


Fig. 20

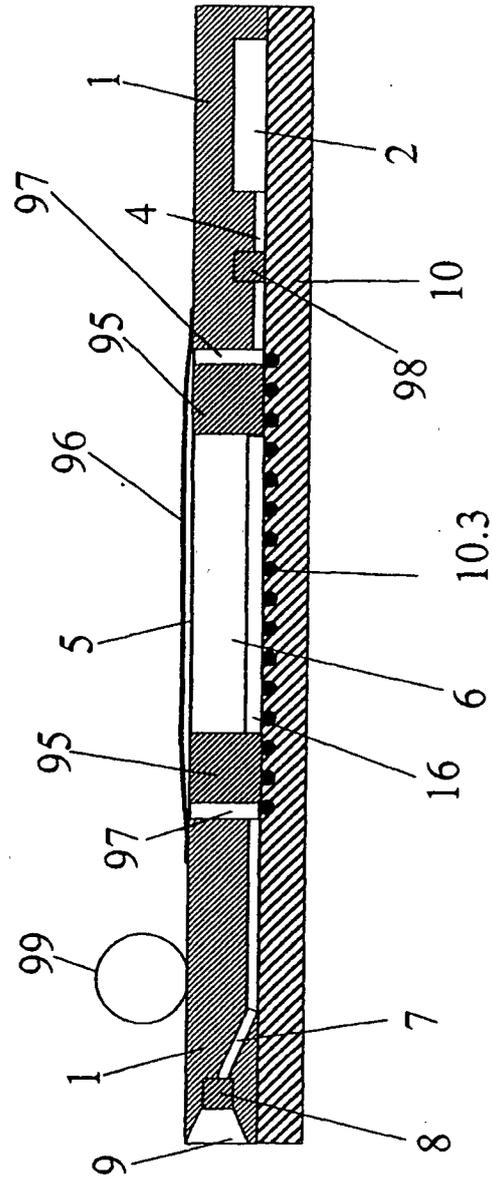


Fig. 21

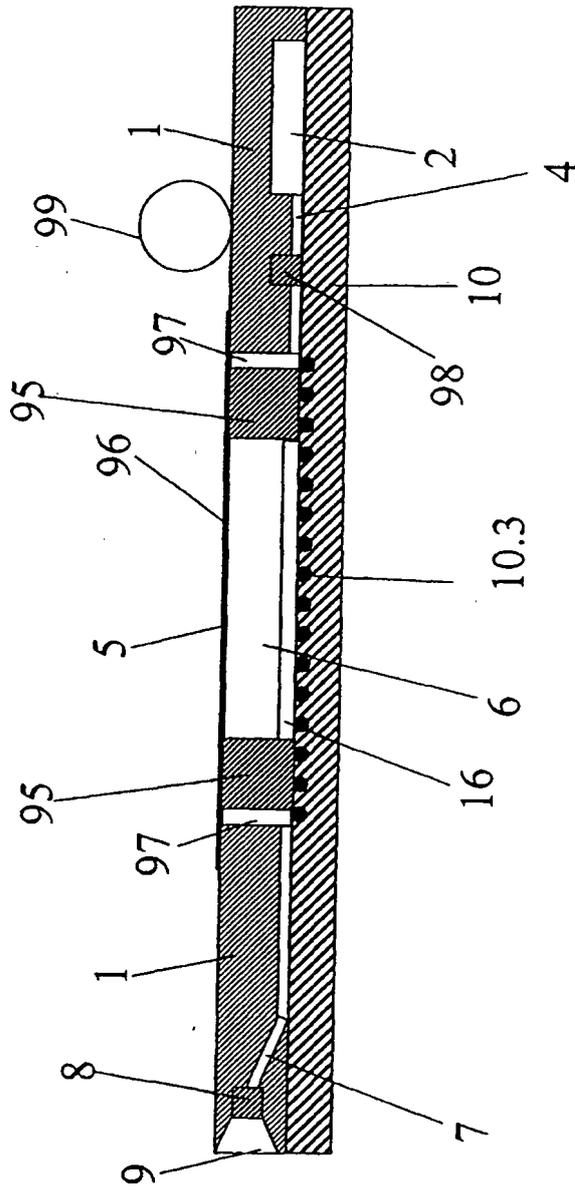


Fig. 22