



(10) **DE 10 2014 209 193 B4** 2015.12.31

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2014 209 193.4**
(22) Anmeldetag: **15.05.2014**
(43) Offenlegungstag: **19.11.2015**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **31.12.2015**

(51) Int Cl.: **C12M 1/34** (2006.01)
B81C 1/00 (2006.01)
B81B 1/00 (2006.01)

Innerhalb von neun 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).

(73) Patentinhaber:
Robert Bosch GmbH, 70469 Stuttgart, DE

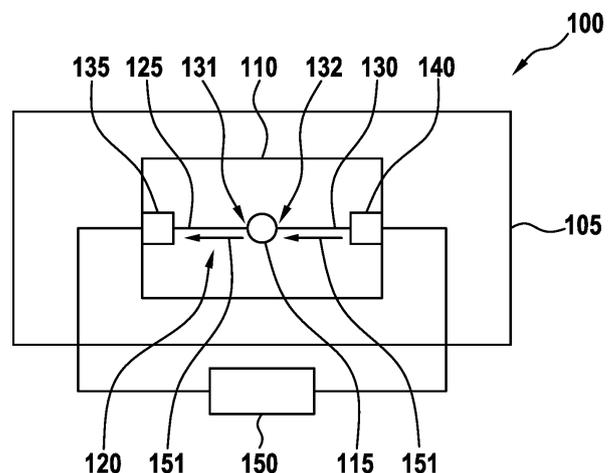
(72) Erfinder:
Brettschneider, Thomas, 71229 Leonberg, DE;
Hoffmann, Jochen, 71229 Leonberg, DE; Lemuth,
Karin, Dr., 70195 Stuttgart, DE

(56) Ermittelte Stand der Technik:

DE 10 2006 041 396 A1
DE 10 2010 043 030 A1
DE 10 2011 085 371 A1
DE 10 2012 216 497 A1
WO 2012/ 119 128 A1

(54) Bezeichnung: **Mikrofluidische Vorrichtung zum Nachweisen von Zellen aus einem Fluid, Verfahren zum Betreiben einer solchen Vorrichtung und Verfahren zum Herstellen einer solchen Vorrichtung**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine mikrofluidische Vorrichtung (100) zum Nachweisen von Zellen aus einem Fluid. Die mikrofluidische Vorrichtung (100) ist mit einer Trennschicht (105) vorgesehen, die zumindest einen Filterbereich (110) mit zumindest einer Filterpore (115) aufweist, wobei die Filterpore (115) ausgebildet ist, um die Zellen beim Leiten des Fluids durch die Filterpore (115) in dem Filterbereich (110) zurückzuhalten. Des Weiteren umfasst die mikrofluidische Vorrichtung (100) eine Leiterschicht (120), die zumindest im Filterbereich (110) auf der Trennschicht (105) ausgebildet ist und zumindest eine erste Leiterbahn (125) und eine zweite Leiterbahn (130) aufweist, wobei die erste Leiterbahn (125) in einem Randbereich der Filterpore (115) eine erste Elektrode (131) und die zweite Leiterbahn (130) in dem Randbereich der Filterpore (115) eine zweite Elektrode (132) ausbilden, wobei die Elektroden (131, 132) durch die Filterpore (115) getrennt sind. Schließlich umfasst die mikrofluidische Vorrichtung (100) einen ersten Anschlussbereich (135) und einen zweiten Anschlussbereich (140) für ein elektrisches Zählsignal (151), wobei der erste Anschlussbereich (135) mit der ersten Leiterbahn (125) und der zweite Anschlussbereich (140) mit der zweiten Leiterbahn (130) verbunden ist.



Beschreibung

Stand der Technik

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine mikrofluidische Vorrichtung zum Nachweisen von Zellen aus einem Fluid, auf ein Verfahren zum Betreiben einer solchen Vorrichtung, auf ein Verfahren zum Herstellen einer solchen Vorrichtung, auf eine entsprechende Vorrichtung sowie auf ein entsprechendes Computerprogramm.

[0002] Für biologische oder diagnostische Fragestellungen ist es häufig relevant, die genaue Zellzahl eines bestimmten Zelltyps bestimmen zu können. Hierfür werden Zellen abhängig vom erwünschten Ergebnis des Tests häufig zunächst aufgereinigt oder angereichert, um dann in einem zweiten, hiervon getrennten Schritt gezählt zu werden.

Offenbarung der Erfindung

[0003] Vor diesem Hintergrund werden mit dem hier vorgestellten Ansatz eine mikrofluidische Vorrichtung zum Nachweisen und/oder Zählen von Zellen aus einem Fluid, ein Verfahren zum Betreiben einer solchen Vorrichtung, ein Verfahren zum Herstellen einer solchen Vorrichtung, weiterhin eine Vorrichtung, die diese Verfahren verwendet, sowie schließlich ein entsprechendes Computerprogramm gemäß den Hauptansprüchen vorgestellt. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den jeweiligen Unteransprüchen und der nachfolgenden Beschreibung.

[0004] Es wird eine mikrofluidische Vorrichtung zum Nachweisen von Zellen aus einem Fluid vorgestellt, wobei die mikrofluidische Vorrichtung folgende Merkmale aufweist:

eine Trennschicht, die zumindest einen Filterbereich mit zumindest einer Filterpore aufweist, wobei die Filterpore ausgebildet ist, um die Zellen beim Leiten des Fluids durch die Filterpore in dem Filterbereich zurückzuhalten;

eine Leiterschicht, die zumindest im Filterbereich auf der Trennschicht ausgebildet ist und zumindest eine erste Leiterbahn und eine zweite Leiterbahn aufweist, wobei die erste Leiterbahn in einem Randbereich der Filterpore eine erste Elektrode und die zweite Leiterbahn in dem Randbereich der Filterpore eine zweite Elektrode ausbildet, und wobei die erste Elektrode und die zweite Elektrode durch die Filterpore getrennt sind; und

einen ersten Anschlussbereich und einen zweiten Anschlussbereich für ein elektrisches Zählsignal zum Nachweisen der Zellen, wobei der erste Anschlussbereich mit der ersten Leiterbahn und der zweite Anschlussbereich mit der zweiten Leiterbahn verbunden ist.

[0005] Unter einer mikrofluidischen Vorrichtung kann ein Lab-on-a-Chip-Modul zum Anreichern und Nachweisen und insbesondere auch zum Zählen von Zellen verstanden werden. Beispielsweise kann die mikrofluidische Vorrichtung als Teil eines mikrofluidischen Systems zur medizinischen Diagnostik realisiert sein. Die Zellen können in einem Fluid, insbesondere in einer Flüssigkeit, enthalten sein. Unter einer Trennschicht kann eine Filterstruktur verstanden werden, die beispielsweise an zwei Teilkammern angrenzt. Bei der Trennschicht kann es sich etwa um eine Folie, etwa einem Polymer, handeln. Unter einer Filterpore kann eine kleine Öffnung im Filterbereich der Trennschicht verstanden werden. Beispielsweise kann eine Größe der Filterpore in Abhängigkeit von einer Größe der zu filternden Zellen derart gewählt sein, dass die Zellen beim Leiten des Fluids durch die Filterpore auf der Trennschicht zurückgehalten werden. Unter einer Leiterschicht kann beispielsweise eine elektrisch leitfähige Metallschicht mit zumindest einer ersten und einer zweiten Leiterbahn verstanden werden.

[0006] Beispielsweise kann die Leiterschicht auf die Trennschicht aufgedruckt sein. Unter einem ersten und zweiten Anschlussbereich kann je eine Kontaktfläche zum elektrischen Kontaktieren der ersten und der zweiten Leiterbahn verstanden werden. Unter einem elektrischen Zählsignal kann ein elektrisches Signal verstanden werden, das dazu verwendet werden kann, um von der Filterpore zurückgehaltene spezifische Zellen zu binden und optional eine Zellenanzahl der zurückgehaltenen Zellen zu ermitteln. Dabei kann ausgenutzt werden, dass von der Filterpore ausgefilterte und sich im Bereich der Filterpore befindliche Zellen einen Stromfluss zwischen den durch die Filterpore getrennten Elektroden ermöglichen. Dabei kann eine Größe des Stromflusses, der durch das Zählsignal bewirkt wird, eine bekannte und somit auswertbare Abhängigkeit von der Anzahl der durch die Filterpore ausgefilterten Zellen aufweisen.

[0007] Die mikrofluidische Vorrichtung kann mit einer Erfassungseinrichtung gekoppelt sein oder eine Erfassungseinrichtung aufweisen. Die Erfassungseinrichtung kann ausgebildet sein, um zum Nachweisen der Zellen einen elektrischen Widerstand zwischen der ersten Elektrode und der zweiten Elektrode unter Verwendung des elektrischen Zählsignals zu erfassen. Auf diese Weise kann über eine Auswertung eines Werts des Widerstands zwischen den Anschlussbereichen oder eine Auswertung einer Änderung des Widerstands ein einfacher Nachweis der Zellen erfolgen.

[0008] Beispielsweise kann die Erfassungseinrichtung ausgebildet sein, um das elektrische Zählsignal in Form eines elektrischen Wechselsignals an den ersten Anschlussbereich und den zweiten Anschlussbereich bereitzustellen und ausgebildet sein, um den

elektrischen Widerstand als Impedanz zu erfassen. Bei dem Zählsignal kann es sich beispielsweise um ein Wechselstromsignal handeln, wobei die Impedanz der Leiterschicht von der Anzahl der durch die Filterpore zurückgehaltenen Zellen beeinflusst sein kann. Die Zellenzahl kann somit unter Verwendung der Impedanz ermittelt werden. Somit können die Anschlussbereiche Schnittstellen zu der Erfassungseinrichtung darstellen.

[0009] Der hier vorgestellte Ansatz beruht auf der Erkenntnis, dass ein mikrofluidisches Modul eine Filterstruktur aufweisen kann, die die Anreicherung und Zählung selbst geringster Probenmengen von Zellen ermöglicht. Die so angereicherten und gezählten Zellen können beispielsweise in nachgeschalteten Prozessschritten weiterverwendet werden.

[0010] Um mittels einer mikrofluidischen Vorrichtung Zellen labelfrei zählen und spezifisch nachweisen zu können, kann ein Filter der Vorrichtung so gestaltet sein, dass die Zellen über eine Impedanzmessung auf dem Filter erfasst werden.

[0011] Durch eine entsprechende Anpassung der Porengrößen des Filters ist es möglich, relevante Zellen, beispielsweise Bakterien oder eukaryotische Zellen wie etwa Pilze oder zirkulierende Tumorzellen (circulating tumor cells, kurz CTC), auf dem Filter in den Poren zurückzuhalten. Zusätzlich kann eine solche Filterschicht elektrisch leitfähige Strukturen enthalten, die es ermöglichen, ausgefilterte Zellen elektrisch, etwa mittels Impedanz, zu detektieren.

[0012] Im Gegensatz zu konventionellen Verfahren, in denen Zellen in der Regel zunächst angereichert und daraufhin über ein weiteres Verfahren gezählt werden, bietet eine mikrofluidische Vorrichtung gemäß dem hier beschriebenen Ansatz den Vorteil, dass der Anreicherungs- und Zählvorgang in einem Schritt durchgeführt werden kann.

[0013] Ferner lässt sich eine derartige mikrofluidische Vorrichtung mit einer sehr kompakten Bauform realisieren. Dies reduziert die Kosten und erhöht die Portabilität.

[0014] Ein weiterer Vorteil des hier beschriebenen Ansatzes liegt darin, dass bei der Zellanreicherung und Zellzählung auf ein Anfärben der Zellen (Labeling) für ein optisches Auslesen verzichtet werden kann, da die Zellen elektrisch detektiert werden. Durch die Einsparung des Labels können Kosten gespart werden. Durch die reduzierte Anzahl an Prozessschritten ergibt sich zudem eine Zeitersparnis.

[0015] Schließlich lässt sich mit einer Vorrichtung gemäß dem hier vorgestellten Ansatz ein hoher dynamischer Bereich der Zellzählung mit bis zu fünf Zehnerpotenzen pro Quadratzentimeter Filterfläche

erreichen, ohne dass verschiedene Verdünnungsstufen gezählt werden müssen, um einen verlässlichen Wert zu erhalten.

[0016] Typischerweise werden Zellen unter anderem durch Zentrifugation, Filtration oder Affinitätsaufreinigung mittels Beads angereichert.

[0017] Nichtadhärente Zellen lassen sich zum einen manuell zählen. In einer Neubauer- oder Thoma-Kammer werden Zellen in definierter Verdünnung unter dem Lichtmikroskop in speziellen Zählkammern ausgezählt. Bakterien und Pilze lassen sich durch Verdünnungsreihen und anschließendes Ausplattieren auf festen Nährmedien auszählen.

[0018] Zum anderen können Zellen halb automatisiert oder automatisiert gezählt werden. Beispielsweise kann in kammerbasierten Systemen eine mikroskopische Auslese mit automatisierter Bildverarbeitung, beispielsweise Trypanblau- oder fluoreszenzbasiert, durchgeführt werden. Kapillarbasierte Systeme ermöglichen das Auszählen mittels Coulter-Counter oder Durchflussszytometer.

[0019] Gemäß einer Ausführungsform kann die mikrofluidische Vorrichtung mit einem Deckelelement mit zumindest einer Deckelausnehmung und einem Bodenelement mit zumindest einer Bodenausnehmung vorgesehen sein. Hierbei kann die Bodenausnehmung der Deckelausnehmung gegenüberliegend angeordnet sein, um eine Filterkammer zu bilden, und die Trennschicht zumindest im Bereich der Filterkammer zwischen dem Deckelelement und dem Bodenelement angeordnet sein, um die Filterkammer in eine erste Teilkammer und eine zweite Teilkammer zu trennen. Ferner kann zumindest ein erster Kanal zwischen dem Deckelelement und der Trennschicht ausgebildet sein, um das Fluid zwischen einer Außenumgebung der mikrofluidischen Vorrichtung und der ersten Teilkammer zu leiten. Zumindest ein zweiter Kanal kann zwischen dem Bodenelement und der Trennschicht ausgebildet sein, um das Fluid zwischen der Außenumgebung und der zweiten Teilkammer zu leiten. Unter einem Deckelelement und einem Bodenelement kann je eine Schicht verstanden werden, die beispielsweise aus einem Kunststoff, insbesondere aus einem Polymer, gefertigt sein kann. Beispielsweise kann es sich bei der Deckelausnehmung um eine Vertiefung in dem Deckelelement und bei der Bodenausnehmung um eine Vertiefung in dem Bodenelement handeln. Unter einer Filterkammer kann ein von der Deckel- und Bodenausnehmung begrenzter Hohlraum verstanden werden. Der Hohlraum kann durch die Trennschicht in zwei räumlich und fluidisch voneinander getrennte Teilkammern getrennt sein, wobei die Filterpore ein Strömen des Fluids zwischen den Teilkammern ermöglicht. Der erste Kanal und der zweite Kanal können als fluidische Schnittstelle zwischen den Teil-

kammern und der Außenumgebung der Vorrichtung fungieren. Mittels dieser Ausführungsform lässt sich eine besonders kosten- und platzsparende mikrofluidische Vorrichtung mit nur wenigen, einfach zu verarbeitenden Bauteilen realisieren.

[0020] Ferner kann die erste Leiterbahn und/oder die zweite Leiterbahn in einem Randbereich der Filterpore als spitz zulaufende Elektrode ausgebildet sein. Dadurch lassen sich im Betrieb besonders hohe Feldstärken im Bereich der Filterpore erreichen. Somit kann eine Wechselwirkung mit einer Zelle erhöht werden, wodurch sich wiederum ein höheres Zählergebn ergibt.

[0021] Die mikrofluidische Vorrichtung kann gemäß einer weiteren Ausführungsform mit zumindest einem an der Trennschicht angeordneten Zellfixierungselement zum Fixieren eines vorbestimmten Zelltyps vorgesehen sein. Unter einem Zellfixierungselement kann beispielsweise ein Fängermolekül verstanden werden, das in oder an der Filterpore platziert ist und aufgrund seiner biochemischen Eigenschaften ausgebildet ist, um einen bestimmten Zelltyp der Zellen des Fluids an sich zu binden. Beispielsweise kann es sich bei dem Zellfixierungselement um einen Antikörper, DNA oder ein Aptamer handeln. Dadurch kann die Effizienz der Vorrichtung erhöht werden.

[0022] Vorteilhafterweise lassen sich mehrere unterschiedliche Zelltypen gleichzeitig aus dem Fluid filtern, wenn an der Trennschicht zumindest ein weiteres Zellfixierungselement zum Fixieren eines von dem vorbestimmten Zelltyp abweichenden vorbestimmten weiteren Zelltyps angeordnet ist.

[0023] Der Filterbereich der mikrofluidischen Vorrichtung kann eine Mehrzahl von Filterporen aufweisen, die ausgebildet sind, um die Zellen beim Leiten des Fluids durch die Mehrzahl von Filterporen in dem Filterbereich zurückzuhalten, wobei die erste Leiterbahn in einem Randbereich der Mehrzahl von Filterporen eine Mehrzahl erster Elektroden und die zweite Leiterbahn in dem Randbereich der Mehrzahl von Filterporen eine Mehrzahl zweiter Elektroden ausbildet, und wobei die Mehrzahl erster Elektroden und die Mehrzahl zweiter Elektroden durch die Mehrzahl von Filterporen voneinander getrennt sind. Durch die Mehrzahl von Filterporen kann ein Verstopfen des Filterbereichs durch zurückgehaltene Zellen vermieden werden.

[0024] Der Filterbereich kann gemäß einer weiteren Ausführungsform zumindest eine weitere Filterpore aufweisen, die ausgebildet ist, um die Zellen beim Leiten des Fluids durch die weitere Filterpore in dem Filterbereich zurückzuhalten. Hierbei können die erste Leiterbahn in einem Randbereich der weiteren Filterpore eine weitere erste Elektrode und die zweite Leiterbahn in dem Randbereich der weiteren Filter-

pore eine weitere zweite Elektrode ausbilden. Dabei können die weitere erste Elektrode und die weitere zweite Elektrode durch die weitere Filterpore voneinander getrennt sein. Durch die Verwendung von zumindest zwei oder auch einer Mehrzahl von Filterporen lässt sich eine Filterleistung der mikrofluidischen Vorrichtung mit geringem Aufwand deutlich verbessern.

[0025] Des Weiteren kann der Filterbereich zumindest eine zusätzliche Filterpore aufweisen, die ausgebildet ist, um die Zellen beim Leiten des Fluids durch die zusätzliche Filterpore in dem Filterbereich zurückzuhalten. Hierbei kann die Leiterschicht zumindest eine zusätzliche erste Leiterbahn und eine zusätzliche zweite Leiterbahn aufweisen, wobei die zusätzliche erste Leiterbahn in einem Randbereich der zusätzlichen Filterpore eine zusätzliche erste Elektrode und die zusätzliche zweite Leiterbahn in dem Randbereich der zusätzlichen Filterpore eine zusätzliche zweite Elektrode ausbilden können. Dabei können die zusätzliche erste Elektrode und die zusätzliche zweite Elektrode durch die zusätzliche Filterpore getrennt sein. Ferner kann der erste Anschlussbereich mit der zusätzlichen ersten Leiterbahn verbunden sein und der zweite Anschlussbereich mit der zusätzlichen zweiten Leiterbahn verbunden sein. Beispielsweise können die Filterporen in mehreren Reihen und Spalten im Filterbereich angeordnet sein. Hierbei können die den Filterporen zugeordneten ersten Elektroden mit dem ersten Anschlussbereich und die den Filterporen zugeordneten zweiten Elektroden mit dem zweiten Anschlussbereich verbunden sein. Diese Ausführungsform ermöglicht die Anordnung und Verschaltung einer Vielzahl von Filterporen zugeordneten Elektroden auf einer möglichst kleinen Fläche der Trennschicht, wodurch Material- und Herstellungskosten gespart werden können.

[0026] Eine zur Verfügung stehende Filterfläche der mikrofluidischen Vorrichtung lässt sich besonders effizient ausnutzen, wenn die Trennschicht gemäß einer weiteren Ausführungsform zumindest einen anderen Filterbereich mit zumindest einer anderen Filterpore aufweist. Hierbei kann die andere Filterpore ausgebildet sein, um die Zellen beim Leiten des Fluids durch die andere Filterpore in dem anderen Filterbereich zurückzuhalten. Eine andere Leiterschicht kann zumindest in dem anderen Filterbereich auf der Trennschicht ausgebildet sein und zumindest eine erste andere Leiterbahn und eine zweite andere Leiterbahn aufweisen. Die erste andere Leiterbahn kann in einem Randbereich der anderen Filterpore eine andere erste Elektrode und die zweite andere Leiterbahn kann in dem Randbereich der anderen Filterpore eine andere zweite Elektrode ausbilden. Die andere erste Elektrode und die andere zweite Elektrode können durch die andere Filterpore getrennt sein. Dabei kann zumindest ein erster anderer Anschluss-

bereich zumindest mit der ersten anderen Leiterbahn und ein zweiter anderer Anschlussbereich zumindest mit der zweiten anderen Leiterbahn verbunden sein. An die anderen Anschlussbereiche kann das Zähler-signal oder ein anderes Zähler-signal angelegt werden. Auf diese Weise können die einzelnen Filterbereiche zusammen oder unabhängig voneinander ausgewertet werden. Um unter Verwendung der einzelnen Filterbereiche unterschiedliche Zelltypen nachweisen zu können, können die Poren der einzelnen Filterbereiche beispielsweise unterschiedliche Durchmesser aufweisen oder mit unterschiedlichen Zellfixierungselementen ausgestattet sein. Somit lässt sich die mikrofluidische Vorrichtung mit geringem Herstellungsaufwand mit einer Vielzahl verschiedener Filterbereiche realisieren, wobei der Platzbedarf der Vorrichtung möglichst niedrig gehalten werden kann.

[0027] Der vorliegende Ansatz schafft ferner ein Verfahren zum Betreiben einer mikrofluidischen Vorrichtung gemäß einer der vorangehend beschriebenen Ausführungsformen, wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst:

Ausfiltern von Zellen im Filterbereich der Trennschicht aufgrund des Leitens eines Fluids durch die zumindest eine Filterpore; und

Nachweisen einer Anzahl der Zellen mittels des Anlegens eines elektrischen Zähler-signals an den ersten Anschlussbereich und den zweiten Anschlussbereich.

[0028] Darüber hinaus schafft der vorliegende Ansatz ein Verfahren zum Herstellen einer mikrofluidischen Vorrichtung, wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst:

Bereitstellen eines Deckelelements mit zumindest einer Deckelausnehmung und eines Bodenelements mit zumindest einer Bodenausnehmung sowie Bereitstellen einer Trennschicht, die zumindest einen Filterbereich mit zumindest einer Filterpore aufweist, wobei eine Leiterschicht zumindest im Filterbereich auf der Trennschicht ausgebildet ist und zumindest eine erste Leiterbahn und eine zweite Leiterbahn aufweist, wobei die erste Leiterbahn in einem Randbereich der Filterpore eine erste Elektrode und die zweite Leiterbahn in dem Randbereich der Filterpore eine zweite Elektrode ausbildet, wobei die erste Elektrode und die zweite Elektrode durch die Filterpore getrennt sind, wobei zumindest ein erster Anschlussbereich zumindest mit der ersten Leiterbahn und ein zweiter Anschlussbereich mit der zweiten Leiterbahn verbunden ist, um ein elektrisches Zähler-signal anzulegen; und

Bilden eines Verbunds aus dem Deckelelement, dem Bodenelement und der Trennschicht, wobei die Bodenausnehmung der Deckelausnehmung gegenüberliegend angeordnet wird, um eine Filterkammer zu bilden, wobei die Trennschicht zumindest im Bereich der Filterkammer zwischen dem Deckelelement und dem Bodenelement angeordnet wird, um die Fil-

terkammer in eine erste Teilkammer und eine zweite Teilkammer zu trennen, wobei zumindest ein erster Kanal zwischen dem Deckelelement und der Trennschicht gebildet wird, um ein Fluid zwischen einer Außen-umgebung der mikrofluidischen Vorrichtung und der ersten Teilkammer zu leiten, und zumindest ein zweiter Kanal zwischen dem Bodenelement und der Trennschicht gebildet wird, um das Fluid zwischen der Außen-umgebung und der zweiten Teilkammer zu leiten, wobei die Filterpore ausgebildet ist, um Zellen beim Leiten des Fluids durch die Filterpore in dem Filterbereich zurückzuhalten.

[0029] Der hier vorgestellte Ansatz schafft ferner eine Vorrichtung, die ausgebildet ist, um die Schritte einer Variante eines hier vorgestellten Verfahrens in entsprechenden Einrichtungen durchzuführen, anzusteuern bzw. umzusetzen. Auch durch diese Ausführungsvariante der Erfindung in Form einer Vorrichtung kann die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe schnell und effizient gelöst werden.

[0030] Unter einer Vorrichtung kann vorliegend ein elektrisches Gerät verstanden werden, das Sensor-signale verarbeitet und in Abhängigkeit davon Steuer- und/oder Datensignale ausgibt. Die Vorrichtung kann eine Schnittstelle aufweisen, die hard- und/oder softwaremäßig ausgebildet sein kann. Bei einer hardwaremäßigen Ausbildung können die Schnittstellen beispielsweise Teil eines sogenannten System-ASICs sein, der verschiedenste Funktionen der Vorrichtung beinhaltet. Es ist jedoch auch möglich, dass die Schnittstellen eigene, integrierte Schaltkreise sind oder zumindest teilweise aus diskreten Bauelementen bestehen. Bei einer softwaremäßigen Ausbildung können die Schnittstellen Softwaremodule sein, die beispielsweise auf einem Mikrocontroller neben anderen Softwaremodulen vorhanden sind.

[0031] Der hier vorgestellte Ansatz wird nachstehend anhand der beigefügten Zeichnungen beispielhaft näher erläutert. Es zeigen:

[0032] Fig. 1 eine schematische Darstellung einer mikrofluidischen Vorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung;

[0033] Fig. 2 eine schematische Querschnittsdarstellung einer mikrofluidischen Vorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung;

[0034] Fig. 3 eine schematische Darstellung einer Trennschicht gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung;

[0035] Fig. 4 eine schematische Querschnittsdarstellung einer Filterpore gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung;

[0036] Fig. 5 eine schematische Darstellung einer Trennschicht mit mehreren Filterbereichen gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung;

[0037] Fig. 6 ein Ablaufdiagramm eines Verfahrens zum Betreiben einer mikrofluidischen Vorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung;

[0038] Fig. 7 ein Ablaufdiagramm eines Verfahrens zum Herstellen einer mikrofluidischen Vorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung;

[0039] Fig. 8 ein Blockschaltbild einer Vorrichtung zum Durchführen eines Verfahrens zum Betreiben einer mikrofluidischen Vorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung; und

[0040] Fig. 9 ein Blockschaltbild einer Vorrichtung zum Durchführen eines Verfahrens zum Herstellen einer mikrofluidischen Vorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung.

[0041] Fig. 1 zeigt eine schematische Darstellung einer mikrofluidischen Vorrichtung **100** gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Die mikrofluidische Vorrichtung **100** umfasst eine Trennschicht **105** mit einem Filterbereich **110**. Der Filterbereich **110** weist eine Durchgangsöffnung als Filterpore **115** auf. Die Filterpore **115** ist ausgebildet, um beim Leiten eines zellhaltigen Fluids durch die Filterpore **115** in dem Fluid enthaltene Zellen zurückzuhalten. Auf diese Weise lassen sich die Zellen im Bereich der Filterpore **115** anreichern.

[0042] Der Filterbereich **110** kann mit einer Mehrzahl von Filterporen **115** ausgeführt sein, wie beispielsweise nachfolgend anhand von Fig. 2 beschrieben.

[0043] Ferner umfasst die Vorrichtung **100** eine elektrisch leitfähige Leiterschicht **120**, die im Filterbereich **110** auf die Trennschicht **105** aufgebracht ist. Die Leiterschicht **120** umfasst eine erste Leiterbahn **125** und eine zweite Leiterbahn **130**. In Fig. 1 erstrecken sich die Leiterbahnen **125**, **130** beispielhaft entlang einer gemeinsamen Achse. Je ein erstes Ende der Leiterbahnen **125**, **130** mündet in einen Randbereich der Filterpore **115**. Gemäß diesem Ausführungsbeispiel sind die ersten Enden einander gegenüberliegend in dem Randbereich der Filterpore **115** angeordnet. Somit sind die Leiterbahnen **125**, **130** durch die Filterpore **115** getrennt. Das erste Ende der ersten Leiterbahn **125** formt eine erste Elektrode **131** und das zweite Ende der zweiten Leiterbahn **130** formt eine zweite Elektrode **132** aus.

[0044] Die mikrofluidische Vorrichtung **100** umfasst des Weiteren einen ersten Anschlussbereich **135** und

einen zweiten Anschlussbereich **140**, die beispielhaft innerhalb des Filterbereichs **110** auf der Trennschicht **105** angeordnet sind. Die Anschlussbereiche **135**, **140** können auch außerhalb des Filterbereichs **110** auf der Trennschicht **105** angeordnet sein. Der erste Anschlussbereich **135** ist mit einem zweiten Ende der ersten Leiterbahn **125** verbunden und der zweite Anschlussbereich **140** ist mit einem zweiten Ende der zweiten Leiterbahn **130** verbunden. Somit ist der Randbereich der Filterpore **115** über die Leiterbahnen **125**, **130** elektrisch leitfähig mit den Anschlussbereichen **135**, **140** verbunden.

[0045] Die Anschlussbereiche **135**, **140** können ihrerseits mit einer in Fig. 1 nicht dargestellten elektrischen Energiequelle verbunden sein. Die elektrische Energiequelle, beispielsweise eine Wechselstromquelle, kann ausgebildet sein, um ein elektrisches Zählsignal zu erzeugen, das über die Leiterbahnen **125**, **130** zur Filterpore **115** geleitet wird.

[0046] Gemäß einem Ausführungsbeispiel ist optional eine Erfassungseinrichtung **150** vorgesehen. Die Erfassungseinrichtung **150** kann Teil der Vorrichtung **100** sein oder als separate Einrichtung ausgeführt und mit der Vorrichtung **100** gekoppelt sein. Die Erfassungseinrichtung **150** ist ausgebildet, um zum Nachweisen der Zellen einen elektrischen Widerstand zwischen den Anschlussbereichen **135**, **140** und somit zwischen den Elektroden **131**, **132** zu erfassen. Dazu kann ein elektrisches Zählsignal **152** an die Elektroden **131**, **132** angelegt und ausgewertet werden. Das elektrische Zählsignal **152** kann von der Erfassungseinrichtung **150** oder einer weiteren Signalquelle bereitgestellt werden. Das elektrische Zählsignal **152** kann ein elektrischer Strom oder eine elektrische Spannung darstellen. Gemäß einem Ausführungsbeispiel wird das elektrische Zählsignal **152** als Wechselstrom an die Anschlussbereiche **135**, **140** angelegt und die Erfassungseinrichtung **150** ist ausgebildet, um die Impedanz zwischen den Anschlussbereichen **135**, **140** und somit zwischen den Elektroden **131**, **132** zu erfassen und einen Wert der erfassten Impedanz auszugeben oder auszuwerten. Beispielsweise kann die Erfassungseinrichtung **150** ausgebildet sein, um die erfasste Impedanz mit zumindest einem vorbestimmten Vergleichswert zu vergleichen und abhängig von einem Vergleichsergebnis ein Signal bereitzustellen, dass ein Vorhandensein von Zellen zwischen den Elektroden **131**, **132** und optional eine Anzahl der Zellen anzeigt. Somit können im Bereich der Filterpore **115** angereicherten Zellen unter Verwendung des elektrischen Zählsignals **151** nachgewiesen und optional gezählt werden. Die mikrofluidische Vorrichtung **100** ermöglicht somit die zeitgleiche Anreicherung und Nachweisung und optional Zählung der Zellen.

[0047] Fig. 2 zeigt eine schematische Querschnittsdarstellung einer mikrofluidischen Vorrichtung **100**

gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Im Unterschied zu **Fig. 1** umfasst die in **Fig. 2** gezeigte Vorrichtung **100** zusätzlich zur Trennschicht **105** ein Deckelelement **200** mit einer Deckelausnehmung **205** sowie ein Bodenelement **210** mit einer Bodenausnehmung **215**. Die Deckelausnehmung **205** und die Bodenausnehmung **215** sind einander gegenüberliegend angeordnet, um eine Filterkammer **220** zu bilden. Die Trennschicht **105** ist zwischen dem Deckelelement **200** und dem Bodenelement **210** angeordnet. Die Filterkammer **220** ist durch die Trennschicht **105** in eine erste Teilkammer **225** und eine zweite Teilkammer **230** getrennt.

[0048] Bei der in **Fig. 2** gezeigten Vorrichtung **100** handelt es sich beispielsweise um einen Schichtverbund, dessen einzelne Schichten miteinander laminiert oder verschweißt sein können.

[0049] Der Filterbereich **110** ist im Gegensatz zu **Fig. 1** mit einer Mehrzahl von Filterporen **115** realisiert, die im Bereich der Filterkammer **220** angeordnet sind und somit eine fluidische Verbindung zwischen der ersten Teilkammer **225** und der zweiten Teilkammer **230** ermöglichen.

[0050] Zwischen dem Deckelelement **200** und der Trennschicht **105** ist ein erster Kanal **235** als fluidischer Zulauf ausgeformt, um das Fluid in die erste Teilkammer **225** einzuleiten. Zwischen dem Bodenelement **210** und der Trennschicht **105** ist ein zweiter Kanal **240** als fluidischer Ablauf ausgeformt, um das Fluid, das über eine durch die Filterporen **115** gebildete Filterstruktur von der ersten Teilkammer **225** in die zweite Teilkammer **230** strömt, aus der zweiten Teilkammer **230** abzuleiten. Das Fluid kann auch umgekehrt über den zweiten Kanal **240** in die zweite Teilkammer **230** eingeleitet werden und von der ersten Teilkammer **225** über den ersten Kanal **235** abgeleitet werden. Der erste Kanal **235** und der zweite Kanal **240** können je mit einer in **Fig. 2** nicht dargestellten Fluidbereitstellungseinheit verbunden sein, die beispielsweise ausgebildet ist, um das Fluid zwischen der ersten Teilkammer **225** und der zweiten Teilkammer **230** hin und her zu pumpen.

[0051] **Fig. 3** zeigt eine schematische Darstellung einer Trennschicht **105** gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Bei der in **Fig. 3** gezeigten Trennschicht **105** handelt es sich um eine Draufsicht auf die in **Fig. 2** gezeigte Trennschicht. Die erste Leiterbahn **125** und die zweite Leiterbahn **130** sind beispielhaft durch fünf weitere Filterporen **300** getrennt. Die Filterpore **115** und die fünf weiteren Filterporen **300** sind übereinander angeordnet und bilden somit eine erste Spalte **302** des Filterbereichs **110**. Die Leiterbahnen **125**, **130** sind parallel zueinander angeordnet, wobei die Filterpore **115** und die weiteren Filterporen **300** zwischen den Leiterbahnen **125**, **130** angeordnet sind und durch leitersprossen-

artige Leiterbahnelemente der Leiterbahnen **125**, **130** miteinander parallel geschaltet sind.

[0052] Gemäß diesem Ausführungsbeispiel umfasst die Vorrichtung **100** eine Mehrzahl zusätzlicher Filterporen **305**, die beispielhaft in sechs zusätzlichen Spalten **307** neben der ersten Spalte **302** angeordnet sind. Die zusätzlichen Filterporen **305** einer jeden der zusätzlichen Spalten **307** sind analog zu den Filterporen **115**, **300** der ersten Spalte **302** je durch eine zusätzliche erste Leiterbahn **310** und eine zusätzliche zweite Leiterbahn **315** miteinander parallel geschaltet. Die Leiterbahnen **125**, **130** und die zusätzlichen Leiterbahnen **310**, **315** sind parallel zueinander angeordnet, sodass sich eine gleichmäßige Filterstruktur ergibt.

[0053] Der erste Anschlussbereich **135** und der zweite Anschlussbereich **140** sind je über eine Anschlussleiterbahn **320** elektrisch leitfähig mit den Leiterbahnen **125**, **130**, **310**, **315** verbunden, wobei der erste Anschlussbereich **135** je mit der ersten Leiterbahn **125** und den zusätzlichen ersten Leiterbahnen **310** verbunden ist und der zweite Anschlussbereich **140** je mit der zweiten Leiterbahn **130** und den zusätzlichen zweiten Leiterbahnen **315** verbunden ist. Somit sind die erste Spalte **302** und die zusätzlichen Spalten **307** miteinander parallel geschaltet.

[0054] Beispielhaft sind die Anschlussleiterbahnen **320** senkrecht zu den Leiterbahnen **125**, **130**, **310**, **315** angeordnet, wobei die Spalten **302**, **307** an zwei einander gegenüberliegenden Seiten des Filterbereichs **110** von den Anschlussleiterbahnen **320** umrahmt sind.

[0055] Die in **Fig. 3** gezeigte Filterstruktur **110** zur Zellanreicherung und Zellzählung besteht beispielsweise aus Siliziumverbindungen, Metallen oder Polymeren. Die Filterporen **115**, **300**, **305** können insbesondere in waferbasierten Ätzprozessen wie Trockenätzen, beispielsweise DRIE (deep reactive ion etching; „reaktives Ionentiefenätzen“), oder nasschemischen Verfahren wie KOH-Ätzen hergestellt werden.

[0056] Gemäß einem Ausführungsbeispiel sind die Filtermembran **105**, auch als Trennschicht bezeichnet, und die elektrisch leitfähige Schicht **120**, die beispielsweise aus Metall, insbesondere aus Kupfer, Aluminium oder Titan gefertigt ist, in einem Verbund realisiert. Zusätzlich kann der Verbund mit isolierenden Zwischenschichten wie beispielsweise Fotolacken, Oxiden oder Siliziumnitrid ausgeführt sein. Eine Porengröße ist dabei so gewählt, dass die Zielzellen mechanisch nicht durch die Poren **115**, **300**, **305** passen, unerwünschte Bestandteile der Probenlösung die Poren **115**, **300**, **305** jedoch passieren können.

[0057] Die elektrisch leitfähige Schicht **120** ist derart strukturiert, dass sich zwei Anschlussbereiche **135**, **140** für Wechselstrom ergeben. Zusätzlich enthält die metallische Struktur **120** Leiterbahnbereiche, die bis zum Rand der Poren **115**, **300**, **305** reichen. Diese Leiterbahnelemente können im Bereich der Poren **115**, **300**, **305** eine Elektrodenstruktur aufweisen, die in Richtung der Poren **115**, **300**, **305** spitz zuläuft.

[0058] Über eine Messung einer Impedanz lässt sich abhängig von einer Anzahl der mit Zellen besetzten Poren **115**, **300**, **305** die Zellzahl der zurückgehaltenen Zellen messen.

[0059] Fig. 4 zeigt eine schematische Querschnittsdarstellung einer Filterpore **115** gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Bei der in Fig. 4 gezeigten Querschnittsdarstellung handelt es sich um eine vergrößerte Darstellung einer in Fig. 2 gezeigten Filterpore. In der Filterpore **115** sind Fängermoleküle **400** als Zellfixierungselemente angeordnet. Die Fängermoleküle **400** können innerhalb der Filterpore **115** oder auch in einem Randbereich der Filterpore **115** immobilisiert sein und sind ausgebildet, um einen vorbestimmten Zelltyp an sich zu binden. Dabei kann immer das gleiche Fängermolekül **400** immobilisiert sein oder auch unterschiedliche Fängermoleküle, die beispielsweise eine Affinität zu verschiedenen Zelltypen aufweisen.

[0060] Gemäß diesem Ausführungsbeispiel ist der Filterbereich **110** mit einer Passivierungsschicht **405** übergedeckt.

[0061] Fig. 5 zeigt eine schematische Darstellung einer Trennschicht **105** mit mehreren Filterbereichen gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Im Unterschied zu Fig. 3 ist die in Fig. 5 gezeigte Trennschicht **105** beispielhaft mit drei weiteren Filterbereichen **500** mit weiteren Filterporen **515** ausgeführt, wobei eine jeweilige Struktur der weiteren Filterbereiche **500** mit einer anhand von Fig. 3 beschriebenen Struktur des Filterbereichs **110** identisch ist.

[0062] Beispielsweise können die Filterbereiche **110**, **500** einzeln elektrisch auslesbar sein und mit je einem anderen Fängermolekültyp bestückt sein, d. h., unterschiedliche Fängermoleküle können in räumlich voneinander getrennten Feldern auf der Trennschicht **105** immobilisiert sein, um eine spezifische Zellanreicherung bzw. eine zellspezifische Detektion zu ermöglichen. Hierdurch kann ein Filter mit unterschiedlich funktionalisierten Bereichen realisiert werden.

[0063] Diese Bereiche können einzeln elektrisch angeschlossen und auslesbar sein, wie beispielhaft in Fig. 5 gezeigt.

[0064] Durch ein mehrmaliges Durchströmen des Filters in beide Richtungen kann erreicht werden, dass sich unspezifisch angelagerte Zellen ablösen und dadurch die Möglichkeit erhalten, sich im korrekten Bereich anzuordnen. Hierdurch ergibt sich eine höhere Spezifität.

[0065] Fig. 6 zeigt ein Ablaufdiagramm eines Verfahrens **600** zum Betreiben einer mikrofluidischen Vorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. In einem Schritt **605** werden Zellen im Filterbereich der Trennschicht ausgefiltert, indem ein Fluid durch die Filterpore geleitet wird. Hierauf wird in einem weiteren Schritt **610** eine Anzahl der Zellen nachgewiesen, indem ein elektrisches Zählsignal an den ersten Anschlussbereich und den zweiten Anschlussbereich angelegt wird.

[0066] Gemäß einem Ausführungsbeispiel wird die Filterstruktur eines mikrofluidischen Moduls zur Zellanreicherung und Zellzählung mittels Impedanz zunächst mit einem Puffer gespült. Daraufhin wird mit einer Blockinglösung gespült, die beispielsweise BSA [Bovine Serum Albumin] enthält. Hierbei werden unspezifische Bindungsstellen abgesättigt. Nun wird die Zelllösung durch die Filterstruktur gespült. In diesem Schritt werden die Zielzellen aufgrund ihrer Größe bzw. Affinität zum Fängermolekül zurückgehalten. Der Rest der Zelllösung hingegen wird durch die Poren gespült. Im nächsten Schritt wird mit einer Pufferlösung nachgewaschen und ausgelesen.

[0067] Fig. 7 zeigt ein Ablaufdiagramm eines Verfahrens **700** zum Herstellen einer mikrofluidischen Vorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Zunächst werden in einem Schritt **705** ein Deckelelement mit zumindest einer Deckelausnehmung und ein Bodenelement mit zumindest einer Bodenausnehmung bereitgestellt. Im Schritt **705** wird zudem eine Trennschicht bereitgestellt, die zumindest einen Filterbereich mit zumindest einer Filterpore aufweist, wobei eine Leiterschicht zumindest im Filterbereich auf der Trennschicht ausgebildet ist und zumindest eine erste Leiterbahn und eine zweite Leiterbahn aufweist. Hierbei sind die erste Leiterbahn und die zweite Leiterbahn durch die Filterpore getrennt, wobei zumindest ein erster Anschlussbereich zumindest mit der ersten Leiterbahn und ein zweiter Anschlussbereich mit der zweiten Leiterbahn verbunden ist, um ein elektrisches Zählsignal anzulegen.

[0068] In einem weiteren Schritt **710** wird aus dem Deckelelement, dem Bodenelement und der Trennschicht, beispielsweise ein Verbund gebildet. Hierbei wird die Bodenausnehmung der Deckelausnehmung gegenüberliegend angeordnet, um eine Filterkammer zu bilden. Ferner wird im Schritt **710** die Trennschicht zumindest im Bereich der Filterkammer zwischen dem Deckelelement und dem Bodenele-

ment angeordnet, um die Filterkammer in eine erste Teilkammer und eine zweite Teilkammer zu trennen. Zwischen dem Deckelement und der Trennschicht wird zumindest ein erster Kanal ausgeformt, um ein Fluid zwischen einer Außenumgebung der mikrofluidischen Vorrichtung und der ersten Teilkammer zu leiten. Zwischen dem Bodenelement und der Trennschicht wird zumindest ein zweiter Kanal ausgeformt, um das Fluid zwischen der Außenumgebung und der zweiten Teilkammer zu leiten. Die Filterpore ist ausgebildet, um Zellen beim Leiten des Fluids durch die Filterpore in dem Filterbereich zurückzuhalten.

[0069] Eine Dicke der Filtermembran beträgt beispielsweise 0,1 μm bis 500 μm , insbesondere 10 μm bis 200 μm .

[0070] Ein lateraler Durchmesser der Filtermembran kann 1 mm bis 20 mm, insbesondere 5 mm bis 10 mm, betragen.

[0071] Ein Durchmesser der Poren beträgt beispielsweise 0,1 μm bis 100 μm , insbesondere 0,2 μm bis 10 μm .

[0072] Eine Dichte der Poren beträgt beispielsweise 1×10^5 bis 1×10^9 Poren pro Quadratcentimeter.

[0073] Eine Dicke der leitfähigen Schicht beträgt zum Beispiel 10 nm bis 10 μm , insbesondere 100 nm bis 1 μm .

[0074] Die Kanalquerschnitte der fluidischen Zu- und Abläufe betragen beispielsweise $10 \times 10 \mu\text{m}^2$ bis $3 \times 3 \text{mm}^2$, insbesondere $100 \times 100 \mu\text{m}^2$ bis $1 \times 1 \text{mm}^2$. Die lateralen Abmessungen eines gesamten Systems betragen beispielsweise $10 \times 10 \text{mm}^2$ bis $200 \times 200 \text{mm}^2$, insbesondere $30 \times 30 \text{mm}^2$ bis $100 \times 100 \text{mm}^2$.

[0075] Fig. 8 zeigt ein Blockschaltbild einer Vorrichtung **800** zum Durchführen eines Verfahrens zum Betreiben einer mikrofluidischen Vorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Die Vorrichtung **800** umfasst eine Einheit **805** zum Ausfiltern von Zellen im Filterbereich der Trennschicht aufgrund des Leitens eines Fluids durch die Filterpore und eine Einheit **810** zum Nachweisen einer Anzahl der Zellen mittels des Anlegens eines elektrischen Zählsignals an den ersten Anschlussbereich und den zweiten Anschlussbereich.

[0076] Fig. 9 zeigt ein Blockschaltbild einer Vorrichtung **900** zum Durchführen eines Verfahrens zum Herstellen einer mikrofluidischen Vorrichtung gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung. Die Vorrichtung **900** umfasst eine Einheit **905** zum Bereitstellen des Deckelements, des Bodenelements und der Trennschicht sowie eine Einheit

910 zum Bilden eines Verbunds aus dem Deckelement, dem Bodenelement und der Trennschicht.

Patentansprüche

1. Mikrofluidische Vorrichtung (**100**) zum Nachweisen von Zellen aus einem Fluid, wobei die mikrofluidische Vorrichtung (**100**) folgende Merkmale aufweist: eine Trennschicht (**105**), die zumindest einen Filterbereich (**110**) mit zumindest einer Filterpore (**115**) aufweist, wobei die Filterpore (**115**) ausgebildet ist, um die Zellen beim Leiten des Fluids durch die Filterpore (**115**) in dem Filterbereich (**110**) zurückzuhalten; eine Leiterschicht (**120**), die zumindest im Filterbereich (**110**) auf der Trennschicht (**105**) ausgebildet ist und zumindest eine erste Leiterbahn (**125**) und eine zweite Leiterbahn (**130**) aufweist, wobei die erste Leiterbahn (**125**) in einem Randbereich der Filterpore (**115**) eine erste Elektrode (**131**) und die zweite Leiterbahn (**130**) in dem Randbereich der Filterpore (**115**) eine zweite Elektrode (**132**) ausbildet, und wobei die erste Elektrode (**131**) und die zweite Elektrode (**132**) durch die Filterpore (**115**) getrennt sind; und einen ersten Anschlussbereich (**135**) und einen zweiten Anschlussbereich (**140**) für ein elektrisches Zählsignal (**151**) zum Nachweisen der Zellen, wobei der erste Anschlussbereich (**135**) mit der ersten Leiterbahn (**125**) und der zweite Anschlussbereich (**140**) mit der zweiten Leiterbahn (**130**) verbunden ist.

2. Mikrofluidische Vorrichtung (**100**) gemäß Anspruch 1, mit einer Erfassungseinrichtung (**150**), die ausgebildet ist, um zum Nachweisen der Zellen einen elektrischen Widerstand zwischen der ersten Elektrode (**131**) und der zweiten Elektrode (**132**) unter Verwendung des elektrischen Zählsignals (**151**) zu erfassen.

3. Vorrichtung (**100**) gemäß Anspruch 2, bei der die Erfassungseinrichtung (**150**) ausgebildet ist, um das elektrische Zählsignal (**151**) in Form eines elektrischen Wechselsignals an den ersten Anschlussbereich (**135**) und den zweiten Anschlussbereich (**140**) bereitzustellen und ausgebildet ist, um den elektrischen Widerstand als Impedanz zu erfassen.

4. Vorrichtung (**100**) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, mit einem Deckelement (**200**) mit zumindest einer Deckelausnehmung (**205**) und einem Bodenelement (**210**) mit zumindest einer Bodenausnehmung (**215**), wobei die Bodenausnehmung (**215**) der Deckelausnehmung (**205**) gegenüberliegend angeordnet ist, um eine Filterkammer (**220**) zu bilden, wobei die Trennschicht (**105**) zumindest im Bereich der Filterkammer (**220**) zwischen dem Deckelement (**200**) und dem Bodenelement (**210**) angeordnet ist, um die Filterkammer (**220**) in eine erste Teilkammer (**225**) und eine zweite Teilkammer (**230**) zu trennen, wobei zumindest ein erster Kanal (**235**) zwischen dem Deckelement (**200**)

und der Trennschicht (105) ausgebildet ist, um das Fluid zwischen einer Außenumgebung der mikrofluidischen Vorrichtung (100) und der ersten Teilkammer (225) zu leiten, und wobei zumindest ein zweiter Kanal (240) zwischen dem Bodenelement (210) und der Trennschicht (105) ausgebildet ist, um das Fluid zwischen der Außenumgebung und der zweiten Teilkammer (230) zu leiten.

5. Mikrofluidische Vorrichtung (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, bei der die erste Leiterbahn (125) und/oder die zweite Leiterbahn (130) in einem Randbereich der Filterpore (115) als spitz zulaufende Elektrode (131, 132) ausgebildet ist.

6. Mikrofluidische Vorrichtung (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, mit zumindest einem an der Trennschicht (105) angeordneten Zellfixierungselement (400) zum Fixieren eines vorbestimmten Zelltyps.

7. Mikrofluidische Vorrichtung (100) gemäß Anspruch 6, mit zumindest einem an der Trennschicht (105) angeordneten weiteren Zellfixierungselement zum Fixieren eines von dem vorbestimmten Zelltyp abweichenden vorbestimmten weiteren Zelltyps.

8. Mikrofluidische Vorrichtung (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, bei der der Filterbereich (110) eine Mehrzahl von Filterporen (300) aufweist, die ausgebildet sind, um die Zellen beim Leiten des Fluids durch die Mehrzahl von Filterporen (300) in dem Filterbereich (110) zurückzuhalten, wobei die erste Leiterbahn (125) in einem Randbereich der Mehrzahl von Filterporen (300) eine Mehrzahl erster Elektroden und die zweite Leiterbahn (130) in dem Randbereich der Mehrzahl von Filterporen (300) eine Mehrzahl zweiter Elektroden ausbildet, und wobei die Mehrzahl erster Elektroden und die Mehrzahl zweiter Elektroden durch die Mehrzahl von Filterporen (300) voneinander getrennt sind.

9. Mikrofluidische Vorrichtung (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, bei der der Filterbereich (110) zumindest eine weitere Filterpore (300) aufweist, die ausgebildet ist, um die Zellen beim Leiten des Fluids durch die weitere Filterpore (300) in dem Filterbereich (110) zurückzuhalten, wobei die erste Leiterbahn (125) in einem Randbereich der weiteren Filterpore (300) eine weitere erste Elektrode und die zweite Leiterbahn (130) in dem Randbereich der weiteren Filterpore (300) eine weitere zweite Elektrode ausbildet, und wobei die weitere erste Elektrode und die weitere zweite Elektrode durch die weitere Filterpore (300) voneinander getrennt sind.

10. Mikrofluidische Vorrichtung (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, bei der der Filterbereich (110) zumindest eine zusätzliche Filter-

pore (305) aufweist, die ausgebildet ist, um die Zellen beim Leiten des Fluids durch die zusätzliche Filterpore (305) in dem Filterbereich (110) zurückzuhalten, wobei die Leiterschicht (120) zumindest eine zusätzliche erste Leiterbahn (310) und eine zusätzliche zweite Leiterbahn (315) aufweist, wobei die zusätzliche erste Leiterbahn (310) in einem Randbereich der zusätzlichen Filterpore (305) eine zusätzliche erste Elektrode und die zusätzliche zweite Leiterbahn (315) in dem Randbereich der zusätzlichen Filterpore (305) eine zusätzliche zweite Elektrode ausbildet, und wobei die zusätzliche erste Elektrode und die zusätzliche zweite Elektrode durch die zusätzliche Filterpore (305) getrennt sind, wobei der erste Anschlussbereich (135) mit der zusätzlichen ersten Leiterbahn (310) verbunden ist und der zweite Anschlussbereich (140) mit der zusätzlichen zweiten Leiterbahn (315) verbunden ist.

11. Mikrofluidische Vorrichtung (100) gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, bei der die Trennschicht (105) zumindest einen anderen Filterbereich (500) mit zumindest einer anderen Filterpore (515) aufweist, wobei die andere Filterpore (515) ausgebildet ist, um die Zellen beim Leiten des Fluids durch die andere Filterpore (515) in dem anderen Filterbereich (500) zurückzuhalten, wobei eine andere Leiterschicht zumindest in dem anderen Filterbereich (500) auf der Trennschicht (105) ausgebildet ist und zumindest eine erste andere Leiterbahn und eine zweite andere Leiterbahn aufweist, wobei die erste andere Leiterbahn in einem Randbereich der anderen Filterpore (515) eine andere erste Elektrode und die zweite andere Leiterbahn in dem Randbereich der anderen Filterpore (515) eine andere zweite Elektrode ausbildet, und wobei die andere erste Elektrode und die andere zweite Elektrode durch die andere Filterpore (515) getrennt sind, wobei zumindest ein erster anderer Anschlussbereich zumindest mit der ersten anderen Leiterbahn und ein zweiter anderer Anschlussbereich zumindest mit der zweiten anderen Leiterbahn verbunden ist.

12. Verfahren (600) zum Betreiben einer mikrofluidischen Vorrichtung (100) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei das Verfahren (600) folgende Schritte umfasst:

Ausfiltern (605) von Zellen im Filterbereich (110) der Trennschicht (105) aufgrund des Leitens eines Fluids durch die Filterpore (115); und

Nachweisen (610) einer Anzahl der Zellen mittels des Anlegens eines elektrischen Zählsignals (151) an den ersten Anschlussbereich (135) und den zweiten Anschlussbereich (140) der mikrofluidischen Vorrichtung (100).

13. Verfahren (700) zum Herstellen einer mikrofluidischen Vorrichtung (100), wobei das Verfahren (700) folgende Schritte umfasst:

Bereitstellen (705) eines Deckelelements (200) mit zumindest einer Deckelausnehmung (205) und eines Bodenelements (210) mit zumindest einer Bodenausnehmung (215) sowie Bereitstellen einer Trennschicht (105), die zumindest einen Filterbereich (110) mit zumindest einer Filterpore (115) aufweist, wobei eine Leiterschicht (120) zumindest im Filterbereich (110) auf der Trennschicht (105) ausgebildet ist und zumindest eine erste Leiterbahn (125) und eine zweite Leiterbahn (130) aufweist, wobei die erste Leiterbahn (125) in einem Randbereich der Filterpore (115) eine erste Elektrode (131) und die zweite Leiterbahn (130) in dem Randbereich der Filterpore (115) eine zweite Elektrode (132) ausbildet, wobei die erste Elektrode (131) und die zweite Elektrode (132) durch die Filterpore (115) getrennt sind, wobei zumindest ein erster Anschlussbereich (135) zumindest mit der ersten Leiterbahn (125) und ein zweiter Anschlussbereich (140) mit der zweiten Leiterbahn (130) verbunden ist, um ein elektrisches Zähler-signal (151) anzulegen; und

Bilden (710) eines Verbunds aus dem Deckelelement (200), dem Bodenelement (210) und der Trennschicht (105), wobei die Bodenausnehmung (215) der Deckelausnehmung (205) gegenüberliegend angeordnet wird, um eine Filterkammer (220) zu bilden, wobei die Trennschicht (105) zumindest im Bereich der Filterkammer (220) zwischen dem Deckelelement (200) und dem Bodenelement (210) angeordnet wird, um die Filterkammer (220) in eine erste Teilkammer (225) und eine zweite Teilkammer (230) zu trennen, wobei zumindest ein erster Kanal (235) zwischen dem Deckelelement (200) und der Trennschicht (105) gebildet wird, um ein Fluid zwischen einer Außen-umgebung der mikrofluidischen Vorrichtung (100) und der ersten Teilkammer (225) zu leiten, und zumindest ein zweiter Kanal (240) zwischen dem Bodenelement (210) und der Trennschicht (105) gebildet wird, um das Fluid zwischen der Außen-umgebung und der zweiten Teilkammer (230) zu leiten, wobei die Filterpore (115) ausgebildet ist, um Zellen beim Leiten des Fluids durch die Filterpore (115) in dem Filterbereich (110) zurückzuhalten.

Es folgen 5 Seiten Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig. 1

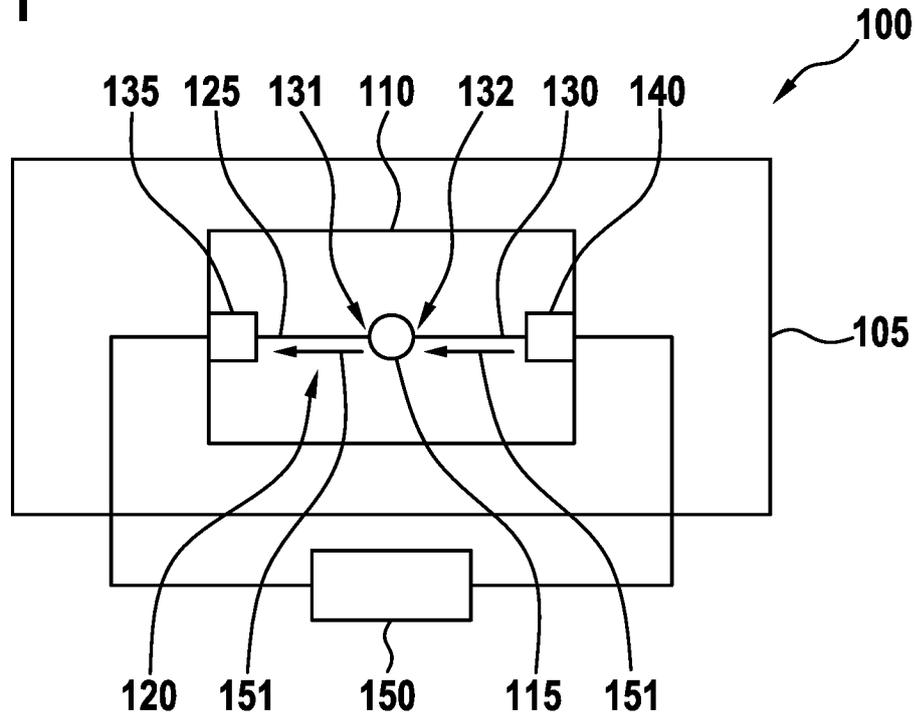
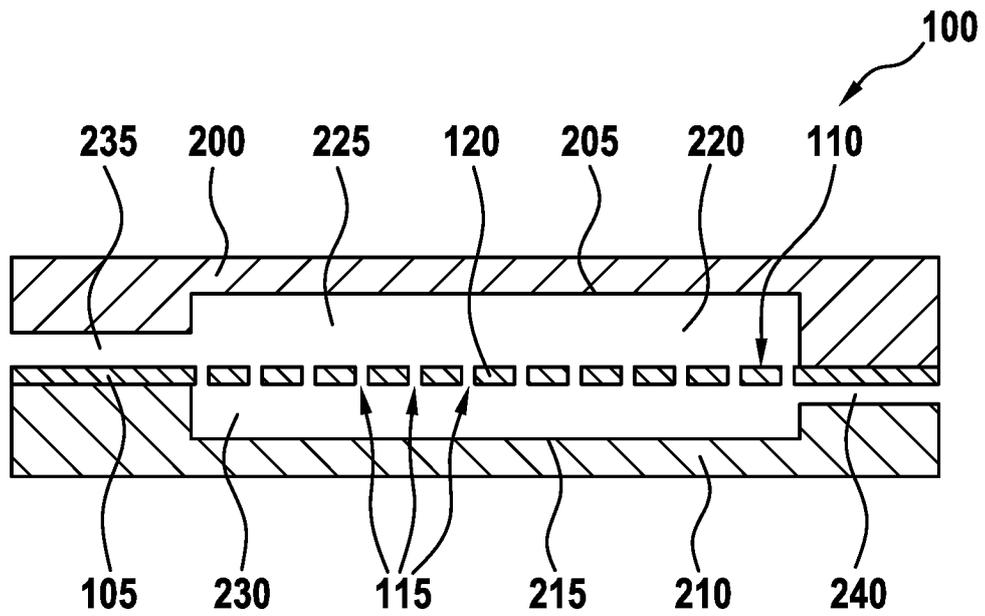


Fig. 2



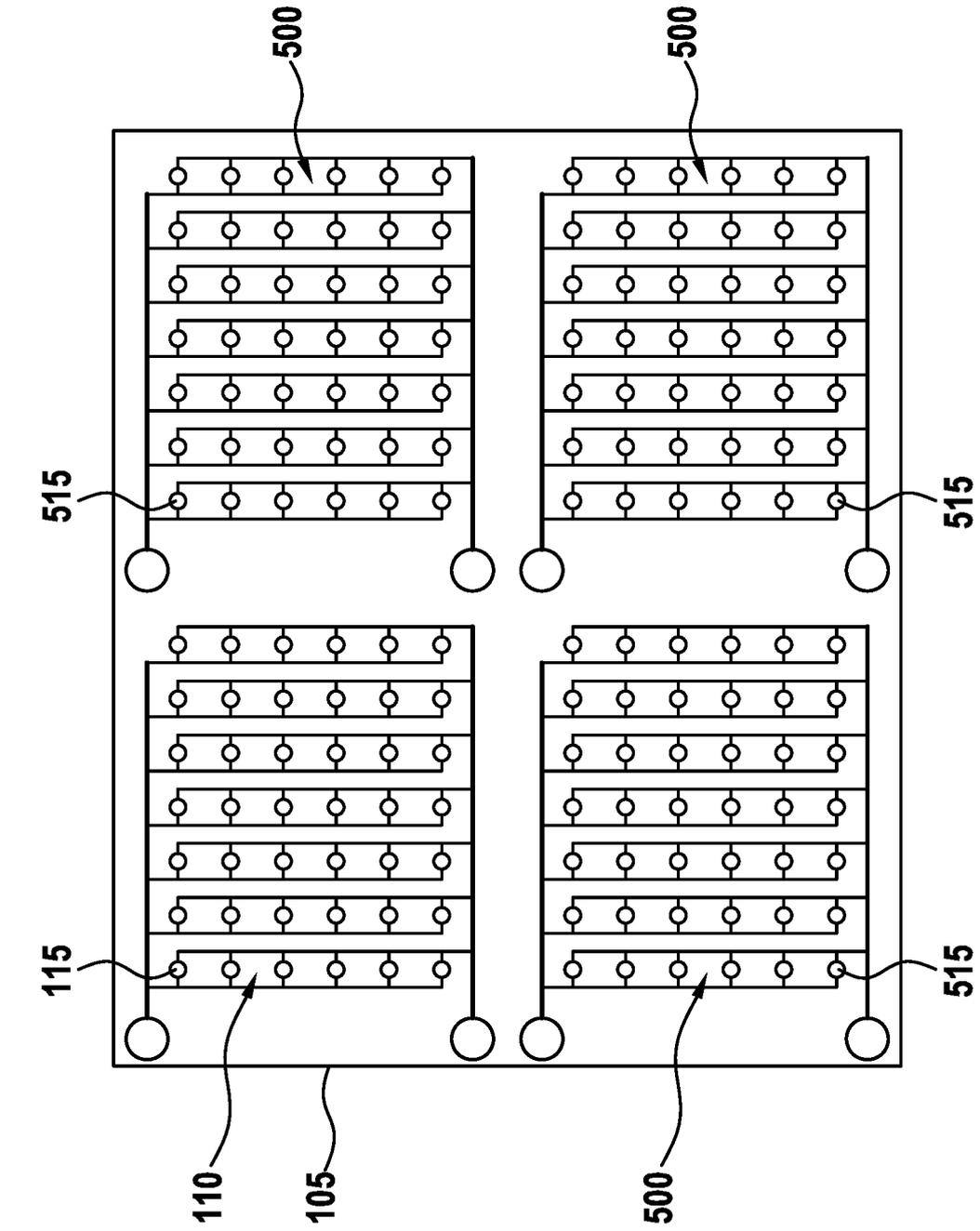


Fig. 5

Fig. 6

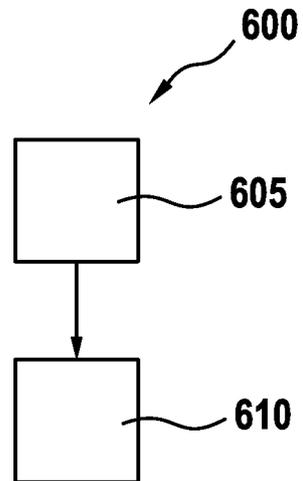


Fig. 7

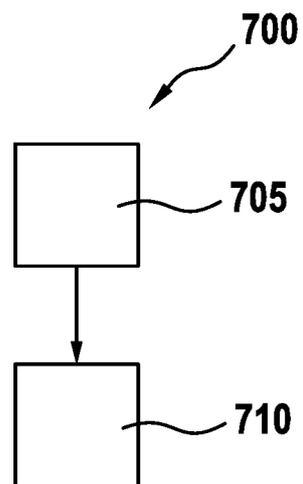


Fig. 8

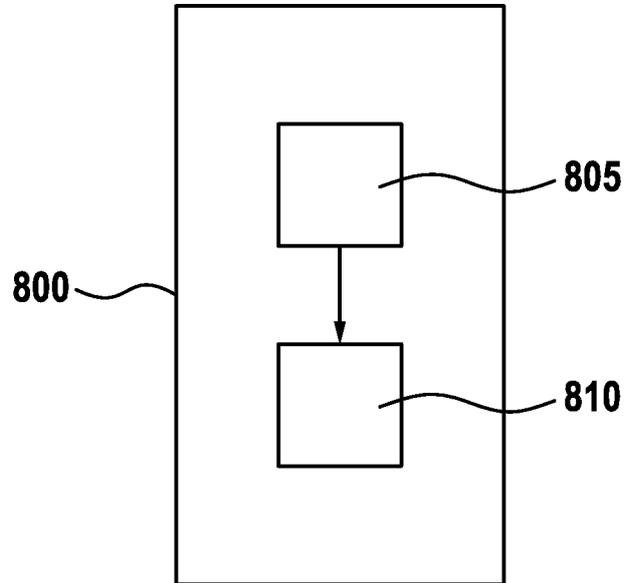


Fig. 9

