



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102483371 B

(45) 授权公告日 2015. 03. 25

(21) 申请号 201080037051. 1

GO1N 1/44(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 08. 11

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

12/543, 226 2009. 08. 18 US

US 5068086 , 1991. 11. 26, 说明书第 2 栏最后一段、第 4 栏第 1 段以及说明书附图 1.

US 5068086 , 1991. 11. 26, 说明书第 2 栏最后一段、第 4 栏第 1 段以及说明书附图 1.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 02. 16

CN 101299009 A, 2008. 11. 05, 说明书第

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/004892 2010. 08. 11

9-11 页以及说明书附图 1-2.

CN 101553181 A, 2009. 10. 07, 全文.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/020574 EN 2011. 02. 24

US 3462575 , 1969. 08. 19, 全文.

US 2002/0177183 A1, 2002. 11. 28, 全文.

US 2005/0269315 A1, 2005. 12. 08, 全文.

(73) 专利权人 徕卡生物系统努斯洛有限公司

地址 德国努斯洛

审查员 崔振

(72) 发明人 M·桑德逊 H·乌尔布里希

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 顾峻峰

(51) Int. Cl.

GO1N 1/31(2006. 01)

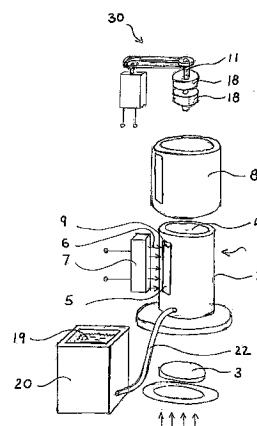
权利要求书2页 说明书9页 附图4页

(54) 发明名称

用于借助于微波激励的加速的组织渗透的装置和方法

(57) 摘要

本发明描述了一种组织渗透设备、系统和方法, 从而允许用多种试剂流体来加速组织试样 (21) 的渗透。该设备包括适于接纳组织试样 (21) 的反应室 (4) 和将渗透到组织试样内的电介质流体 (19)。反应室包括底部 (3) 和具有能透过微波照射的窗部 (5) 的周向壁 (2)。提供一种使组织试样 (21) 以离窗部 (5) 电介质流体 (19) 3PD 的距离保持一预定时间段的保持元件。PD 是微波渗透到电介质流体 (19) 内的渗透深度并定义为初始微波场强减小到 $1/e$ 的深度。微波系统 (7) 使微波照射经由窗部 (5) 照射到反应室 (4) 内。



1. 一种组织渗透设备,包括:

适于接纳组织试样 (21) 的固定的反应室 (4) 和将渗透到组织试样 (21) 内的电介质流体 (19),所述反应室 (4) 包括底部 (3) 和具有可透过微波照射的窗部 (5) 的周向壁 (2);

保持元件,所述保持元件用于使所述组织试样 (21) 以离开所述窗部 (5) 所述电介质流体 (19) 3PD 的距离保持一预定时间段,其中 PD 是微波渗透到所述电介质流体 (19) 内的渗透深度并定义为初始微波场强减小到 $1/e$ 的深度;以及

微波系统 (7),所述微波系统使微波照射经由所述窗部 (5) 照射到所述反应室 (4) 内;

其中,所述保持元件转动而所述反应室 (4) 固定,因而所述组织试样 (21) 每转一圈以小于 3PD 的距离经过所述窗部,从而当所述组织试样 (21) 经过所述窗部时,使所述组织试样 (21) 每转一圈均反复暴露于直接微波照射;以及

所述保持元件具有中心转动轴 (11) 并适于插入所述反应室 (4),因而所述中心转动轴 (11) 基本上绕所述反应室 (4) 的对称轴线转动,且所述中心转动轴 (11) 连接到驱动机构,所述驱动机构在渗透所述组织试样 (21) 时使所述保持元件在所述反应室 (4) 内转动。

2. 如权利要求 1 所述的组织渗透设备,其特征在于,所述底部 (3) 是圆的,且所述壁 (2) 是具有中心对称轴线的规则圆筒体。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的组织渗透设备,其特征在于,所述窗部 (5) 是具有长边和短边的矩形,所述长边平行于所述对称轴线基本上垂直延伸,而所述短边基本上沿周向延伸。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的组织渗透设备,其特征在于,所述窗部 (5) 整个围绕所述周向壁 (2) 延伸。

5. 如权利要求 4 所述的组织渗透设备,其特征在于,所述整个反应室 (4) 由能透过微波的材料制成。

6. 如权利要求 1 所述的组织渗透设备,

其特征在于,用于将电介质加热或冷却到预定温度的对流加热器 (29) 和 / 或对流冷却器。

7. 如权利要求 1 所述的组织渗透设备,

其特征在于,容纳所述组织试样 (21) 的输送筐 (18),所述输送筐 (18) 包括作为能透过微波材料的聚四氟乙烯。

8. 一种用于将第一电介质流体 (19) 渗透到组织试样 (21) 的方法,所述方法包括如下步骤:

提供第一反应室 (4),所述第一反应室包括底部 (3) 和具有能透过微波照射的窗部 (5) 的周向壁 (2);

用第一电介质流体 (19) 来填充所述第一反应室 (4);

将组织试样 (21) 插入保持元件,并将所述保持元件浸没在所述第一反应室 (4) 内且将其插入所述第一电介质流体 (19);

使微波照射经由所述窗部 (5) 照射到所述反应室 (4) 内;以及

在所述保持元件转动的同时,使带有插入的组织试样 (21) 的保持元件保持浸没在所述第一电介质流体 (19) 中,因而所述组织试样 (21) 每转一圈以小于 3PD 的距离经过所述窗部,从而当所述组织试样 (21) 经过所述窗部时,使所述组织试样 (21) 每转一圈均反复暴露于直接微波照射,其中 PD 是微波渗透到所述第一电介质流体 (19) 内的渗透深度并定义

为初始微波场强减小到 $1/e$ 的深度。

9. 如权利要求 8 所述的方法,其特征在于,将所述保持元件从用所述第一电介质填充的所述第一反应室 (4) 内输送到用第二电介质流体 (19) 填充的第二反应室 (4) 内。

10. 如权利要求 8 或 9 所述的方法,其特征在于,用对流加热器 (29) 将电介质加热到预定温度。

11. 如权利要求 8 或 9 所述的方法,其特征在于,提供对流冷却系统并将电介质冷却到预定温度。

12. 一种组织渗透系统,包括:

适于依次接纳一个且同一个组织试样 (21) 的固定的第一反应室和固定的第二反应室 (4),所述第一反应室 (4) 适于接纳将渗透到所述组织试样 (21) 内的第一电介质流体 (19),而所述第二反应室 (4) 适于接纳将渗透到所述组织试样 (21) 内的第二电介质流体 (19),所述第一反应室和第二反应室 (4) 包括底部 (3) 和具有能透过微波照射的窗部 (5) 的周向壁 (2);

保持元件,所述保持元件用于使所述组织试样 (21) 以离开所述窗部 (5) 所述第一电介质流体和第二电介质流体 (19) 3PD 的距离依次保持一预定时间段,其中 PD 是微波渗透到电介质流体 (19) 内的渗透深度并定义为初始微波场强减小到 $1/e$ 的深度;

微波系统 (7),所述微波系统使微波照射依次经由所述窗部 (5) 照射到所述第一反应室和第二反应室内,以及

输送机构,所述输送机构适于产生所述第一反应室与所述保持元件以及所述第二反应室与所述保持元件之间的相对运动,因而保持所述组织试样的所述保持元件从所述第一反应室内运动到所述第二反应室内,其中所述系统是闭合系统并且所述第一电介质和第二电介质分别预先填充到第一反应室和第二反应室内,

其中,所述保持元件转动而所述反应室 (4) 固定,因而所述组织试样 (21) 每转一圈以小于 3PD 的距离经过所述窗部,从而当所述组织试样 (21) 经过所述窗部时,使所述组织试样 (21) 每转一圈均反复暴露于直接微波照射;以及

所述保持元件具有中心转动轴 (11) 并适于插入所述反应室 (4),因而所述中心转动轴 (11) 基本上绕所述反应室 (4) 的对称轴线转动,且所述中心转动轴 (11) 连接到驱动机构,所述驱动机构在渗透所述组织试样 (21) 时使所述保持元件在所述反应室 (4) 内转动。

用于借助于微波激励的加速的组织渗透的装置和方法

[0001] 本发明涉及一种用于借助于微波激励的加速的组织渗透的装置和方法,正如微波激励特别是例如在组织学诊断领域中应用于切片机或分析组织试样的其它装置那样。为此,组织试样经过用于制备组织试样的一个或多个步骤来处理以用于显微镜和/或保藏。可以在将组织试样切成适于在显微镜下观察的薄片之前进行这种处理。典型的步骤是固定、脱水、例如借助于用于荧光显微镜法的荧光染色剂来染色、涂石蜡等。这些步骤要求对应的试剂流体渗透组织试样。

[0002] 从现有技术中已知在渗透过程中控制试剂流体的温度,在与组织交接处发生试剂交换,并因此组织渗透的速率(主要)通过用热照射、加热元件和/或微波来加热试剂而加速。渗透的增加被称为 RRT(反应-速率-温度)准则。根据经验,对于温度上升 10°K ,渗透到组织中的分子在这种情况下加倍。例如,德国专利申请 DE 102007008713 和 DE 102007044116 总地提及了将微波用作加速的试剂加热用的有效热源。然而,在现有技术中,微波激励仅用作热源。

[0003] 通常,大多数组织试样位于组织盒内。这些盒被集成到盒架内。在处理过程中,盒架与对应的试剂(=电介质)一起位于反应室内。试剂通过微波激励加热,但这些盒设置在电磁场的任何有意义的吸收区域之外。换言之,没有利用微波照射至电介质内的特定渗透深度 PD 来加速组织渗透,这是因为组织在室内位于比特定渗透深度更深的位置。甚至在一些组织可能暴露于较小强度的杂散照射的情况下,这是无意义的且不期望的副作用,并且如果仅施加于对应批量试样中非常少的组织试样则该作用不会计算在整批的处理时间之内。

[0004] 本发明的目的是用多种试剂流体来加速组织试样的渗透。另一目的是实现在包括若干不同组织试样的一批中均匀的渗透结果。

[0005] 这通过根据权利要求 1 的组织渗透设备、根据权利要求 10 的用于将第一电介质流体渗透到组织试样内的方法以及根据权利要求 15 的组织渗透系统来实现。

[0006] 特别是,这通过组织渗透设备来实现,该组织渗透设备包括:适于接纳组织试样的反应室和将渗透到组织试样内的电介质流体,所述反应室包括底部和具有透过微波照射的窗部的周向壁;保持元件,该保持元件用于使组织试样以离开窗部电介质流体 3PD 的距离保持一预定时间段,其中 PD 是微波渗透到电介质流体内的渗透深度并定义为初始微波场强减小到 $1/e$ 的深度;以及微波系统,该微波系统将微波照射经由窗部照射到反应室内。

[0007] 这还通过一种组织渗透系统来实现,该系统包括:适于依次接纳一个且同一个组织试样的至少一个第一反应室和第二反应室,第一反应室适于接纳将渗透到组织试样内的第一电介质流体,而第二反应室适于接纳将渗透到组织试样内的第二电介质流体,所述第一反应室和第二反应室包括底部和具有能透过微波照射的窗部的周向壁;保持元件,该保持元件用于使组织试样以离开窗部第一电介质流体和第二电介质流体 3PD 的距离依次保持一预定时间段,其中 PD 是微波渗透到电介质流体内的渗透深度并定义为初始微波场强减小到 $1/e$ 的深度;以及微波系统,该微波系统使微波照射依次经由窗部照射到第一反应室和第二反应室内。在这方面,数字 e 是欧拉数字,即 2.718281828459,因而倒数

1/2.718281828459 接近 37%。

[0008] 这通过一种用于将第一电介质流体渗透到组织试样的方法来实现,该方法包括如下步骤:提供第一反应室,该第一反应室包括底部和具有透过微波照射的窗部的周向壁;用第一电介质流体来填充第一反应室;将组织试样插入第一反应室并插入第一电介质流体;使组织试样电介质以离开窗部第一电介质流体 3PD 的距离保持浸没于第一电介质流体中,其中 PD 是微波渗透到第一电介质流体内的渗透深度并定义为初始微波场强减小到 $1/e$ 的深度;以及将微波照射经由窗部照射到第一反应室内。

[0009] 较佳地,保持元件和反应室可相对于彼此转动,因而组织试样每转一圈以小于 3PD 的距离经过窗部。替代地,保持元件还可以被固定,而反应容器与微波系统一起绕保持元件转动或者反应容器和保持元件都转动。然而,为了限制转动元件的数目,最好使保持元件转动而反应室固定。

[0010] 较佳地,底部是圆的,而壁是具有中心对称轴线的规则圆筒体。虽然说任何形状,例如从顶部看为方形或矩形都可用于反应容器,但圆形和规则圆筒体可良好地工作并易于制造。

[0011] 较佳地,窗部是具有长边和短边的矩形,长边平行于对称轴线基本上垂直延伸,而短边基本上沿周向延伸。同样,窗部的任何形状都可工作。一种特别有利的替代方案是将窗部设计成规则圆筒体部。然而,为了更简单地制造,可能较佳地具有矩形并将此形状嵌入圆筒形壁。即使窗部的矩形形状可能并不完美地与圆筒形侧壁配合,但对于使微波穿过窗部渗入反应容器的内部及反应室内来说,窗部形状的影响很小。

[0012] 较佳地,保持装置具有中心转动轴并适于插入反应室,因而中心转动轴基本上绕反应室的对称轴线转动,且当渗透组织试样时,中心转动轴连接到使保持装置在反应室内转动的驱动机构。替代地,可以增量式和间歇地、甚至通过操作员手动地来转动保持装置。然而,为了使照射更均匀,恒定的转动是有益的。用于实现在一定程度上的均匀的照射而无须驱动和转动机构的另一替代方式将是,在反应容器的周向上设置若干窗部并例如同时或依次使微波照射经过所有这些窗部。例如,设置六个或更多个窗部已实现在一定程度上的均匀的照射。另一可变的替代方式将是制造由相对能透过微波的材料制成的整个反应容器,该材料理想地是石英,但出于成本原因玻璃也是在一定强度范围内可接受的一种替代材料。另一非常有益的材料是特氟隆[®],即聚四氟乙烯 (PTFE) 或具有负电性的其它材料来作为能透微波的材料。特氟隆具有耐热和同时抗破裂的优点。从反应容器的周向上的各种位置照射微波的复杂性必须与使保持装置和 / 或反应容器转动的机构的复杂性相权衡。同时沿径向从各种位置照射的一个主要优点是,这将消除所有机械运动并因此消除任何机械摩擦、磨损和失效风险。它的缺点是,将有更少的流体运动及因此没有实际上有助于渗透的绕组织试样的相同量的流动。然而,这种流体运动可以在输送筐不转动的静止系统内由诸如泵或搅动元件的单独流体运动装置产生。

[0013] 较佳地,微波照射具有 2.45GHz 的频率。但其它频率也是可以的并且取决于对应的电介质可能更为有效,2.45GHz 是可得到的并在大多数国家作为标准微波频率容许的标准家用频率。因此,该频率还提供商业上可购得的微波系统的最大选择。

[0014] 通过使组织试样暴露于直接微波照射,电磁场以每秒 24.5 亿次在组织内反转方向。这产生了组织分子的微振动。令人惊奇的是,取决于渗透到组织内的电介质,这大幅增

强了渗透速度。在甲醛的情况下,这会导致甚至 20 倍的加速。

[0015] 加速可根据电介质由所述微振动来进行,根据将渗透的电介质,电介质的加热可能实际上是不期望的副作用。在此情况下,必须例如通过电冷却元件或通过反应容器的壁内引导冷却剂的通道或通过反应容器接触的电冷却元件来提供冷却以补偿电介质的意外加热

[0016] 替代地,在不易由微波来加热的电介质(例如石蜡)的情况下,较佳地提供附加的加热元件,例如提供对流加热器来将电介质加热到预定温度。

[0017] 为了使处理速度优化到最大可能的速度,同样重要的是将电介质非常确切地选择成使处理参数(主要是组织的直接微波照射的强度和在渗透过程中电解质的温度)完全适于这种特定的电介质。为此,该系统可能设计成用特定的电介质预先填充的闭合系统或包括具有对应的电介质的若干反应容器。根据一个实施例,可以仅提供一个反应容器,并提供保持各种电介质的一个或多个储罐。然后,反应容器可在渗透的特定处理步骤完成之后通过导管来排空,然后可为了渗透的下一个处理步骤而用不同的电介质来从储罐中的一个再填充。替代地,可提供用各种电介质预先填充的多个反应容器,为了按顺序的下一个处理步骤而可将渗透的试样从一个反应容器移到另一个反应容器。

[0018] 在下文中,参见附图来更详细地描述本发明。

[0019] 图 1 示出根据本发明的组织渗透设备的分解立体图;

[0020] 图 2 示出根据本发明的已组装的组织渗透设备的立体图;

[0021] 图 3 示出根据本发明的组织渗透系统的示意图;

[0022] 图 4 示出将若干试样保持在多个盒和部段内的输送筐。

[0023] 如图 1 和 2 中所示的根据本发明的组织渗透设备包括反应容器 1,该反应容器 1 一般可呈任何形状,但较佳地如在此具体实施例中那样设计成具有侧壁 2 和底部 3 的规则圆筒体。底部 3 可由能透过微波的材料制成,或者材料可不透微波,这取决于是否要将任何附加的微波或像红外照射的发热照射沿反应容器 1 的轴向透入底部。

[0024] 侧壁 2 设有透明的窗部 5,该窗部能透过由箭头示意示出的微波 6。这些微波可通过微波系统 7 产生并照射,并经由可透过的窗部 5 透入反应室 4。可透过的窗部 5 是矩形的并通常由石英制成,这是因为石英可透过微波。

[0025] 反应容器 1 整个或部分地由与反应容器 1 的侧壁 2 导热接触的筒形加热和冷却单元 8 封闭。反应容器 1 的侧壁 2 也由导热材料制成。这样,位于反应容器 1 内又包含于反应室 4 中的电介质 19 可被加热或冷却,因而可实现并维持电介质 19 的预定温度。电介质 19 的上液位由通过石英窗部 5 可见的流体表面液位线 9 来表示。组织试样保持于一个或多个输送筐 18 中,当浸没于电介质 19 中时,这些输送筐可通过驱动机构 30 经由转动轴 11 转动筐。输送筐可由可透过微波的材料制成。可以使用任何可透过微波的材料。作为透过微波的材料的、具有负电性的特氟隆®(聚四氟乙烯(PTFE))由于能防破裂并耐热而特别适合。

[0026] 图 3 示出包括若干反应容器 1 的整个闭合的组织渗透系统的示意图。组织试样 21 保持于在图 4 中更为详细示出的输送筐 18 中。在此实施例中,多达六十个试样可保持在一个输送筐 18 中。在输送筐 18 内,试样 21 保持于在图 4 中更详细示出的盒 10 中。一个或多个输送筐 18 保持在具有可转动轴线的轴 11 上。盒 10 保持在若干部段 12 内,且有若干层 13 可保持在可转动轴 11 上。可从德国专利申请 DE 102007044116 中收集到更多细节,该

专利申请的全部内容以参见的方式纳入本文。特别在专利公报 DE 102007044116 的图 5-7 中示出输送筐。

[0027] 图 3 示意地示出整个输送筐 18 浸没于各种电介质 19 内,即整个浸没在各种电介质表面液位 9 以下。图 3 中所示实施例的整个系统如其通过示意示出的壳体 14 表示的那样是闭合的。提供输送机构 15,特别是可紧抓各种输送筐 18 的输送臂 16。这些输送筐 18 中的几个可保持在圆盘传送器 17 内并一个接一个地被输送到各种包含电介质的反应容器 1 中。电介质流体 19 可以是为用户定制的并且被预先填充到各种反应容器 1 内。这使测试结果更为恒定并且是能更好地控制每种电介质内所需处理时间的另一措施。

[0028] 替代具有输送机构和保持不同电介质的多个反应容器 1 的闭合系统,还可以具有如例如在图 1 中那样的独立的解决方案。在此情况下,输送筐 18 可手动地或通过输送机构 15 自动地插入反应室 4 内。在此情况下,还可以在加入电介质 19 之前插入输送筐 18。还可以经由导管 22 移除电介质 19 并通过将不同的电介质 19 馈送到同一反应容器 1 内来替代该电介质 19。在单个反应容器的解决方案中,闭合系统也是可以的,其中各种电介质保持在不同的存储容器 20 内,且这些电介质可从所述存储容器 20 被泵送到反应容器 1 内以及反之经由所述导管 22 从反应容器 1 中泵出,以有可能在清洁过程之后处理掉电介质流体 19 或通过泵送电介质流体返回存储容器 20。

[0029] 在系统的所有三种变型中,即如图 3 中所示的具有若干反应容器 1 和将输送筐 18 输送到各种反应容器 1 内的输送机构 15 的完全闭合系统,或者如图 1 中所示具有用于存储多种不同电介质的各种存储容器 20 的闭合系统,或者与图 1 中所示相同的系统,但设计成开放系统,根据本发明的渗透方法遵循如下流程:

[0030] 1. 试样在各种盒 10 内制备并放置于盒中,这些盒由输送筐 18 的各部段 12 保持并固定到输送轴 11。这样,输送筐 18 装满试样,例如六十种不同的试样分别保持在六十个盒 10 内。

[0031] 2. 在输送筐 18 被装载之后,这些输送筐移动到用电介质预先填充的或在输送筐 18 插入反应容器 1 的反应室 4 之后填充的反应容器 1 内。

[0032] 3. 输送筐 18 通过使输送筐进而是电介质 19 内的试样转动的驱动机构来转动。此时,输送筐 18 及因此所有试样完全浸没于电介质内,即浸没在电介质表面液位 9 之下。

[0033] 4. 微波照射 5 通过微波系统 7 经由石英窗部 5 照射到反应室 4 内。试样每转一圈以小于 $3 \times \text{PD}$ 的距离经过所设的石英窗部 5,其中 PD 是微波渗透到电介质中的渗透深度并定义为微波照射强度从起始强度减小到 $1/e$,即约 37% 的值时的距离。下面讨论用于各种电介质及它们相关渗透深度 PD 的列表。试样暴露于直接微波照射,从而对加速渗透有直接影响。

[0034] 5. 选择性地,即如有必要,电介质可通过筒形加热和冷却单元 8 来加热或冷却。如果电介质的量大到微波将耗过多的时间段来加热电介质或者如果电介质(例如石蜡)难以通过微波来加热,则应采用加热。替代地,如果相反地量小到电介质非常快地被加热,和/或如果电介质(例如像水的强偶极流体)一般具有被微波快速加热的特性,则进行冷却过程。即使微波直接照射试剂并因此使用直接渗透作用,还是可以维持试样的某种最佳处理温度以避免试样例如由于过热造成的任何损坏,或者相反由于具有太低的电介质温度而危及处理速度。

[0035] 6. 在用特定的电介质渗透适当地处理一段时间之后（其中用微波以受控的强度来直接照射试样同时通过与加热和冷却单元 8 结合的另一微波照射来控制电介质的温度），将输送筐 18 与试样一起从反应容器 1 中移出，或替代地从反应容器 1 中移除电介质。

[0036] 7. 只要有必要，可以用各种电介质和各种参数来重复步骤 1 至 6，所述参数例如是微波照射 6 的强度、电介质温度以及引导试样反复经过将它们暴露于直接微波照射 6 的石英窗部 5 的距离。

[0037] 可通过在单一电介质内处理试样，即仅将一种电介质渗透到组织试样中来使用根据本发明的方法。然而，通常依次使用若干不同电介质，从而产生各种后续渗透步骤。“电介质”是指具有极小导电性或无导电性的任何非金属物质，它们的电荷载体无法自由运动。这些材料具有施加于它们的电场或电磁场。当渗透到电介质中时，微波照射导致电介质加热。这是由于吸收能量所致。同时，产生每秒钟反向 24.5 亿次的电磁场。

[0038] 水性福尔马林溶液以及诸如甲醇、乙醇和异丙醇的多种醇是通常在用微波照射来处理组织时所采用的电介质。渗透深度 PD 定义为初始场强减小到 $1/e$ （约 37%）时的深度。这意味着超出渗透深度，微波加热仍进行，但此时用于加热的能量却小得多。

$$[0039] \quad PD = \frac{\lambda_0}{2\pi} \cdot \frac{\sqrt{\epsilon'}}{\epsilon''}$$

[0040] PD = 微波渗透深度

[0041] λ_0 = 真空中的波长（= 12.25 厘米）

[0042] ϵ' = 复电介质系数的实部

[0043] ϵ'' = 复电介质系数的虚部

[0044] 渗透深度 PD 取决于特定的电介质及其温度。许多材料（例如，石英玻璃）具有非常大的渗透深度；它们对微波照射是“透明的”。根据经验，电介质越热，其 PD 越大。考虑例如 25°C、50°C 和 75°C 下水的 PD：

[0045]

材料/电介质（ $\lambda_0 = 12.25$ 厘米；2.45GHz）	ϵ'	ϵ''	温度（°C）	PD（厘米）
石英玻璃	3.78	0.0002	25	18937
水 H ₂ O	77.4	9.2	25	1.87
水 H ₂ O	69.4	4.9	50	3.3
水 H ₂ O	62.3	2.6	75	5.9
乙醇	8	7.5	25	0.8
甲醇	24	13.5	25	0.7
丙醇	5	3.5	25	1
木精	24	15	25	0.6

[0046] 后续渗透的电介质的典型顺序是：

[0047] 1. 固定

[0048] 通常用固定剂来固定组织试样。作为固定剂,通常使用能够快速渗透质膜的流体。由于微波使组织微振动,所以通过用微波直接照射组织试样来大幅加速渗透过程,例如加速到与不用直接微波照射的渗透相比的 20 倍。甲醛或福尔马林渗透过程通常在 20-25 摄氏度的温度下进行。通常,高于 25 摄氏度产生组织蛋白质的交联。这种交联可能是期望的。然而,在交联之前,必须在 20-25 摄氏度 (68-77 华氏度) 之间的较佳温度下完成适当的渗透。由于微波本身趋向于使电介质甲醛或福尔马林快速加热,所以加热和冷却单元 8 可控制温度在根据本发明所涉及的组织试样的直接微波照射的固定过程中低于 25 摄氏度 (77 华氏度)。

[0049] 2. 脱水

[0050] 对于许多应用场合,组织试样必须完全脱水。

[0051] 通常,使用诸如异丙醇或乙醇之类的各种醇的电介质。异丙醇在 60 摄氏度 (140 华氏度) 下最佳地渗透到组织试样中,而乙醇在略低的温度下,特别是 40 摄氏度 (104 华氏度) 下渗透到组织试样中。

[0052] 同样,通过直接照射组织试样,渗透速度被加速到例如与不直接用微波来照射组织试样的照射相比的四倍。这种加速渗透的作用可通过直接暴露于微波照射的组织的微振动来解释。由于微波照射往往非常快速地加热异丙醇或乙醇,通过加热和冷却单元 8 的反冷却可能是有利的。同样,为了实现最有利的渗透温度,加热和冷却单元 8 有助于将脱水电介质加热到最有利的处理温度。

[0053] 3. 中间体渗透

[0054] 在适当脱水之后,如果期望后续的涂石蜡步骤则有必要用中间体来渗透。一些电介质 (例如异丙醇) 实现脱水和提供用于石蜡渗透的合适中间体的功能。还可提供包括中间体的电介质混合物。然而,诸如乙醇的其它脱水电介质不是合适的中间体。同样,为了使中间体渗透到组织试样内,通过直接用微波照射组织试样来加速渗透。

[0055] 4. 涂石蜡

[0056] 尽管石蜡由于不是强偶极分子而不容易被微波加热,但通过直接微波照射的组织试样的微振动特别有助于加速石蜡渗透到组织试样内。同样,最佳的处理温度可通过加热和冷却单元 8 来维持,且略微更难通过微波加热的石蜡在开始涂石蜡过程之前和涂石蜡过程中可通过借助于加热和冷却单元的对流来加热。

[0057] 下面,更为详细地涉及图 3。如上所述,图 3 与包括多个反应容器 1 的闭合系统相似。特别是,反应容器 1A 包括作为用于执行固定步骤的电介质的甲醛,反应容器 1B 包括用于执行脱水和用中间体渗透的步骤的异丙醇,且反应容器 1C 包括作为用于执行涂石蜡步骤的电介质的石蜡。

[0058] 输入工位相应地实施成圆盘传送器 17 的形式并同时用作存储单元和用于可定义地修改多个输送筐 18 的次序的装置。圆盘传送器 17 包括输送筐 4 可放置于其中的六个独立的接纳位置。操作者将一个或多个输送筐 18 传递到圆盘传送器 17 中。类似地,输送臂 16 可从圆盘传送器 17 中移除输送筐 18。传递至圆盘传送器 17 的输送筐 18 可存储于圆盘传送器内,圆盘传送器 17 转过不同的接纳位置而到输入位置或输出位置。

[0059] 当要放置输送筐 18 将时,把它输送到圆盘传送器 17 的对应位置。所示的三个输

送筐 18 位于反应容器 1A、1B、1C 内。在转变到输送筐 18 的下一个工位时,存在于反应容器 1A 内的输送筐 18 通过输送臂 16 传递到圆盘传送器 17 的输出位置。然后,圆盘传送器 17 向右转动一个位置,因而下一个需要处理的输送筐 18 被传递到输出位置。然后,输送臂 16 将输送筐 18 传递到反应容器 1A 内。在转变到下一个工位时,存在于反应容器 1A、1B 和 1C 内的输送筐然后都运动到固定、脱水 / 中间体和涂石蜡的执行顺序中的另一个位置,而还在圆盘传送器 17 内的输送筐 18 可传递回到反应容器 1A 内或一旦反应容器 1B 未被占据就传递到其中。这样,还可以将需要紧急处理的输送筐 18 带到执行顺序中另一输送筐 18 之前的一个位置,因而输送筐 18 的次序已被修改。

[0060] 根据较佳实施例,盒 10 和 / 或输送筐 18 分别包括识别装置。识别装置可以识别盒和 / 或输送筐。识别装置可以是条形码或机器可读印记或应答器或射频识别 (RFID) 标签。可规定盒或输送筐在组织渗透设备内的当前位置或定位可基于识别装置来确定。输送筐或盒的剩余处理时间也可基于识别装置来确定。如果在可手动处理样本的情况下必须比预期要早地触及样本或盒,则此特征可以是有帮助的。

[0061] 输送筐的次序可根据对盒和 / 或输送筐的识别来确定和选择性地修改。除了关于识别盒或输送筐的信息之外,还可提供关于组织渗透设备中样本处理的类型的信息,如果进行对各个盒或输送筐的识别,则信息以合适的方式存储于识别装置内或例如经由网络传递至组织渗透设备。为此有必要在组织渗透设备中设置读取装置,借助于该读取装置可分别读取盒或输送筐的识别装置。此信息可传递到组织渗透设备的控制单元 23。控制单元 23 可构造成根据为盒 10 或特定的输送筐 18 确定的信息,使各个输送筐 (及由此盒) 通过组织渗透设备的反应容器 1A、1B 和 1C 的执行顺序以可变的方式,或以为可定义的处理目的而优化的方式管理。这样一个处理目的可以是对于组织渗透设备中的盒来说可能的最短处理时间。另一处理目的可以是对于特定类型的样本的专门的执行顺序。

[0062] 仅示意地指出实施成应答器 24 形式的识别装置设置在每个输送筐 18 上。

[0063] 关于识别输送筐 18 以及盒 10 及由此包含于其内的样本 (未示出) 的信息可存储在识别装置内。关于试样将被处理或已处理的处理步骤的信息可附加地存储在应答器 24 内。关于存在于输送筐 18 内的各个样本的处理优先级以及关于每个输送筐 18 的信息也可存储在应答器 24 内。存储于应答器 24 内的信息能以不与阅读单元 25 接触的方式读取并传送到控制单元 23。然后,控制单元 23 可根据从输送筐 18 的应答器 24 中读取的信息来计划和相应地实施输送筐 18 的处理步骤。位于输出站 3 附近的是写入单元 26,关于输送筐 18 已通过组织渗透设备 1 内的各个处理步骤的信息可借助于该写入单元写入应答器 24 内。

[0064] 还可设想至少一个反应容器 1A、1B、1C 可自动地用不同的电介质流体来填充。这可特别在可定义或可调节的时间发生。例如,用于脱水的反应容器可特别相应地用具有不同酒精浓度的含酒精电介质流体来填充。附加地或替代地,用不同的电介质流体来填充反应容器也可由操作者手动进行。

[0065] 仅示意地指出用于脱水的反应容器 1B 的电介质流体 19 可交换,为此提供交换设备 27。交换设备 27 包括泵和阀 (未示出) 并借助于两个连接导管连接到反应容器 1B。较佳地,能量可施加至至少一个反应容器的内含物,特别是在一段可定义的时间段内施加。能量特别是热能或电磁波,例如微波和 / 或超音速波。热量或能量所施加到的反应容器的内

含物可包括电介质流体、存在于反应容器内的输送筐、和 / 或存在于其内的盒。特别有用的是将能量施加至为蜡 / 石蜡处理而设的反应容器, 因为由此可加速该操作。设置在反应容器 1C 上的是加热单元 29, 该加热单元实施成照射红外照射或微波照射的照射装置的形式, 反应容器 1C 内的电介质流体 19 可借助于该加热单元来加热。然而, 除了无意义的杂散强度之外, 没有大量直接照射照射到试样上。直接照射来自反应容器侧壁内的窗部 5, 因而可在整个过程中维持所有试样的可控和均匀的照射。提供附加的照射只是为加热石蜡而将石蜡的温度更快地带到最佳渗透温度, 如上所述与试样的组合直接照射结合使渗透加速。

[0066] 特别较佳地, 规定优先标准是可输入和 / 或可确定的, 基于该优先标准可确定输送各筐的次序。优先标准可例如由操作员输入。附加地可设想优先标准经由网络或数据库系统传递到渗透设备。如果组织渗透设备包含到实验室控制系统中则是特别有用的。非常普通地可设想在以遥控的方式控制实验室控制系统的情况下可修改地定义两输送筐的次序。控制还可应用于具有这种类型的实验室控制系统的其它制备装置, 因而理想化地可以几乎完全自动地制备样本。这种包含组织渗透设备或其控制装置可通过经由网络连接到用于实验室控制系统的控制计算机或数据库系统来实现。

[0067] 根据图 3 的组织渗透设备可经由网络连线 28 包含到实验室系统 (未在附图中示出) 中, 该系统包括控制计算机并连接到存储了包括病人数据等信息的数据库系统。

[0068] 应注意到上述示例性实施例仅用于描述要求的本发明但不限于示例性的实施例。

[0069] 附图标记列表

- [0070] 1 反应容器
- [0071] 2 侧壁
- [0072] 3 底部
- [0073] 4 反应室
- [0074] 5 可透过窗部
- [0075] 6 微波
- [0076] 7 微波系统
- [0077] 8 加热和冷却单元
- [0078] 9 电介质表面液位
- [0079] 10 盒
- [0080] 11 可转动轴
- [0081] 12 部段
- [0082] 13 若干层
- [0083] 14 壳体
- [0084] 15 输送机构
- [0085] 16 输送臂
- [0086] 17 圆盘传送器
- [0087] 18 输送筐
- [0088] 19 电介质
- [0089] 20 存储容器
- [0090] 21 组织试样

-
- [0091] 22 导管
 - [0092] 23 控制单元
 - [0093] 24 应答器
 - [0094] 25 读取单元
 - [0095] 26 写入单元
 - [0096] 27 交换设备
 - [0097] 28 网络接线
 - [0098] 29 加热单元
 - [0099] 30 驱动机构

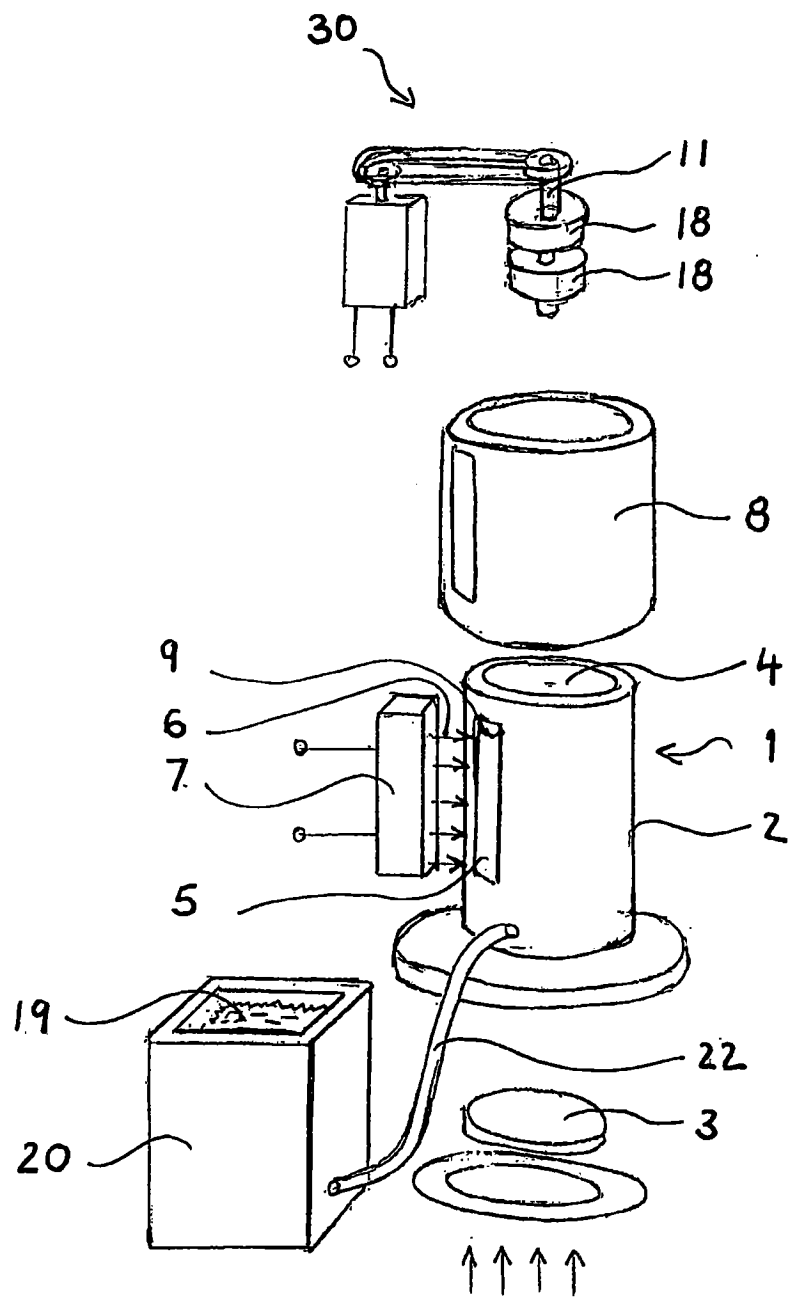


图 1

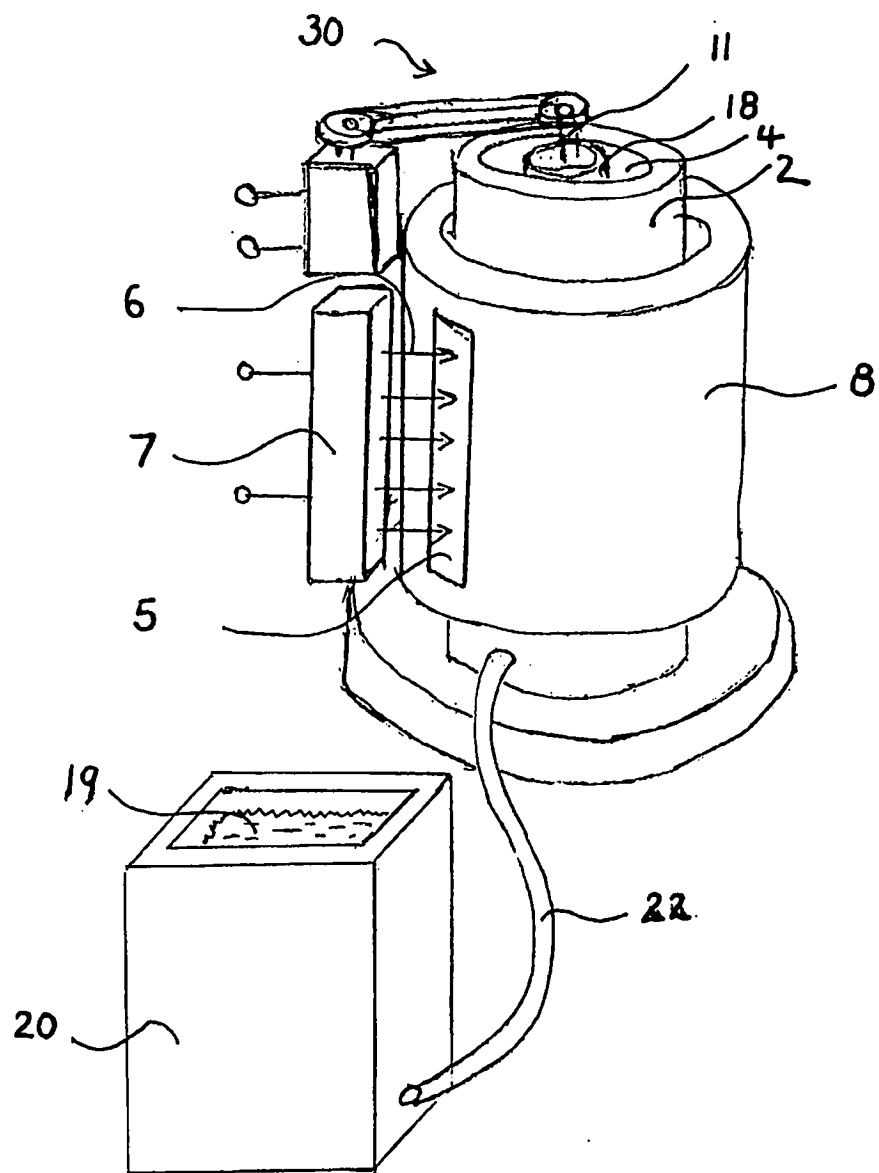


图 2

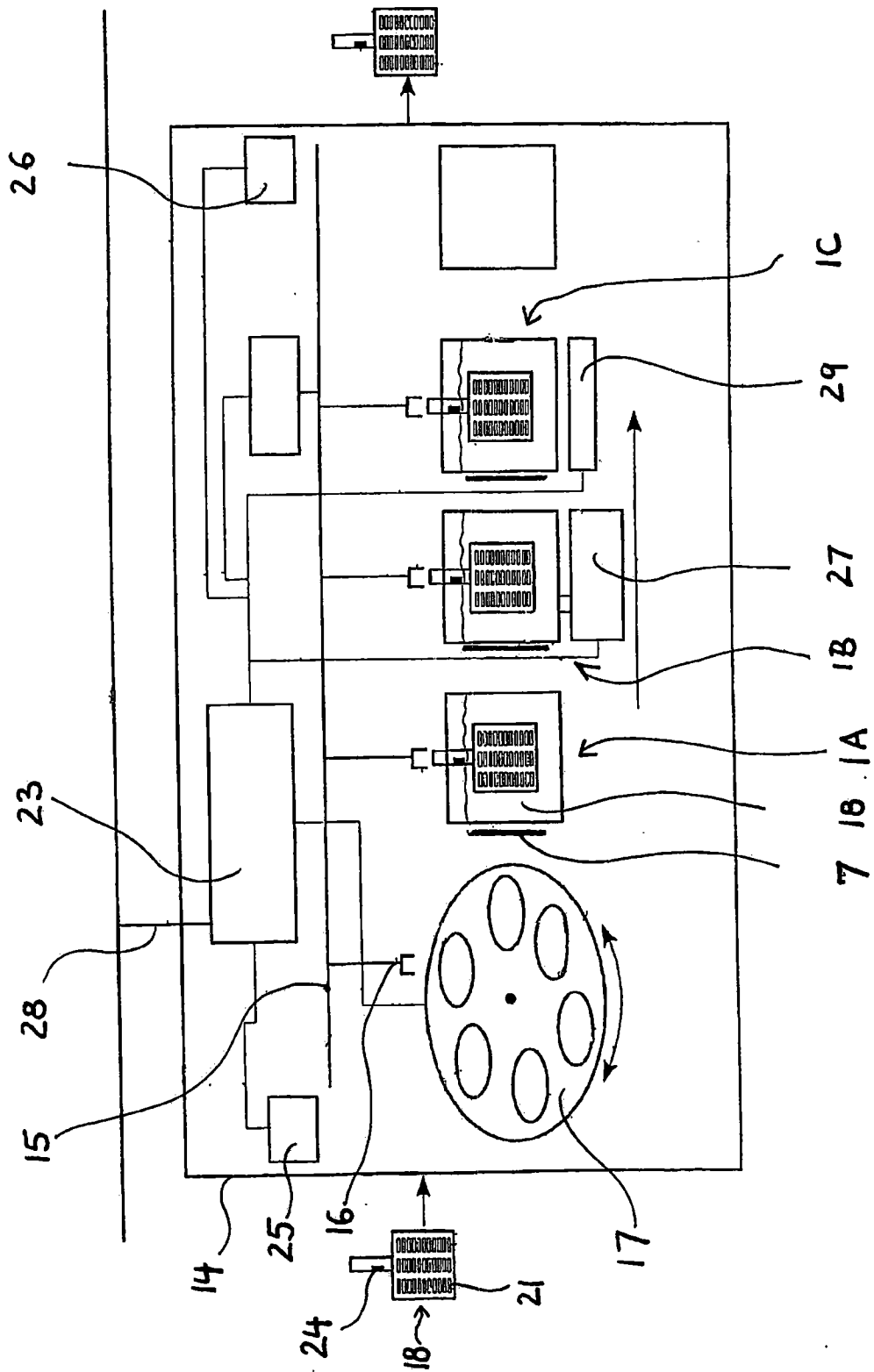


图 3

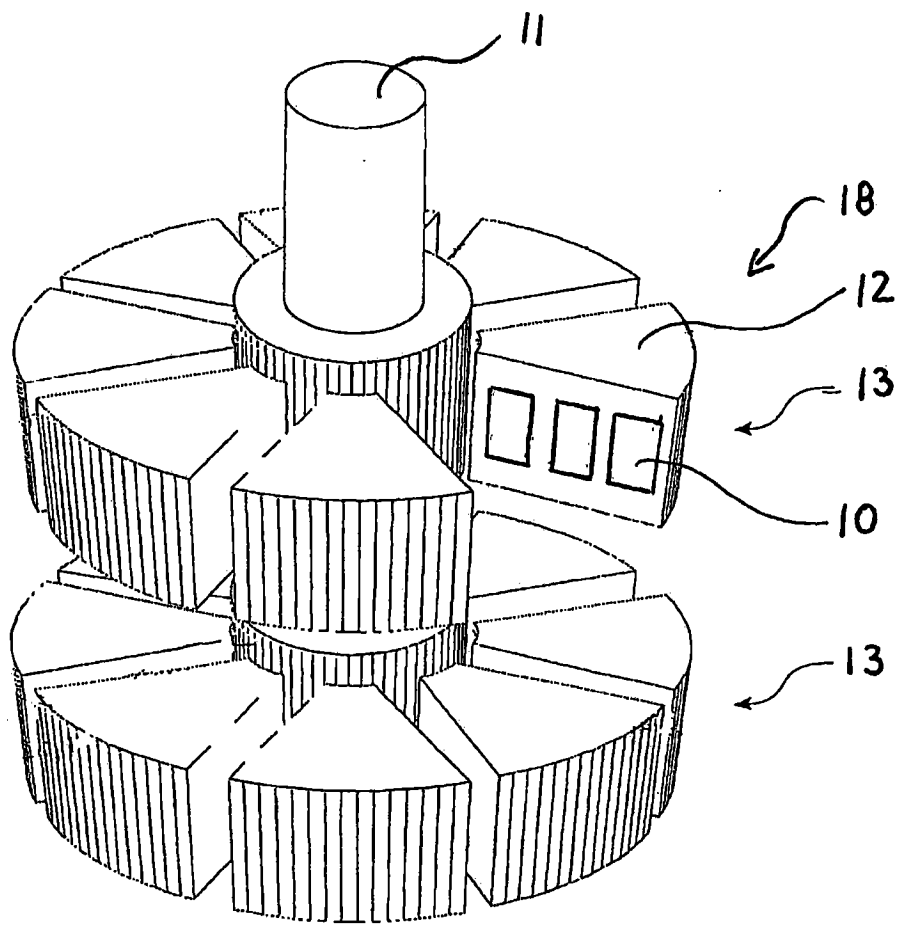


图 4