

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61M 5/32, 1/00, A61B 10/00, 5/14, B01L 3/02	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/44972 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Oktober 1998 (15.10.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/01007 (22) Internationales Anmeldedatum: 8. April 1998 (08.04.98) (30) Prioritätsdaten: 197 14 987.1 10. April 1997 (10.04.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DEBATIN, Klaus-Michael [DE/DE]; Uferstrasse 22a, D-69120 Heidelberg (DE). BELTINGER, Christian [DE/DE]; Fasanenweg 9a, D-69242 Mühlhausen (DE). RÜHLE, Gerd [DE/DE]; Friedrich-Ebert-Strasse 32, D-69214 Eppelheim (DE). (74) Anwalt: HUBER, Bernard; Huber & Schüssler, Truderinger Strasse 246, D-81825 München (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	

(54) Title: DEVICE FOR ISOLATING PARTICLES, ESPECIALLY CELLS

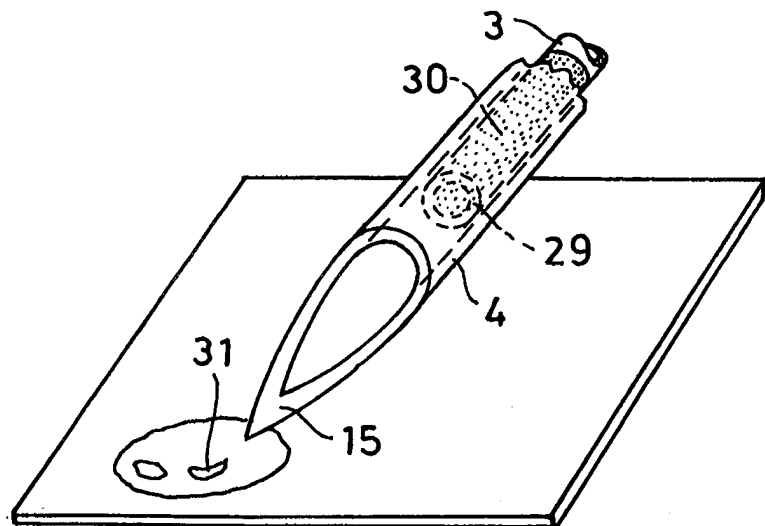
(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG ZUR ISOLATION VON PARTIKELN, INSBESONDERE VON ZELLEN

(57) Abstract

The invention relates to a device for the microdissection and aspiration of cells. According to the invention, a glass capillary is positioned in a steel hollow needle. The glass capillary can be moved inside this steel hollow needle along its longitudinal axis. The glass capillaries and hollow needles are preferably positioned with a single micromanipulator. The invention makes cells substantially easier to obtain and reduces the time required to a few minutes. This makes it possible for clinical routine laboratories to use molecular diagnosis based on morphological preparations as well.

(57) Zusammenfassung

Zur Mikrodissektion und Aspiration von Zellen dient eine Vorrichtung, bei der eine Glaskapillare in einer Stahlkanüle geführt ist und darin längs ihrer Längsachse verschiebbar ist. Vorzugsweise werden Glaskapillare und Kanüle mit einem einzigen Mikromanipulator geführt. Dadurch wird die Gewinnung von Zellen wesentlich erleichtert und der Zeitaufwand auf wenige Minuten verkürzt. Dies ermöglicht den Einsatz der molekularen Diagnostik aus morphologischen Präparaten auch für klinische Routinelabors.



Dadurch wird die Gewinnung von Zellen wesentlich erleichtert und der Zeitaufwand auf wenige Minuten verkürzt. Dies ermöglicht den Einsatz der molekularen Diagnostik aus morphologischen Präparaten auch für klinische Routinelabors.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Vorrichtung zur Isolation von Partikeln, insbesondere von Zellen

5 Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Isolation von Partikeln, insbesondere von Zellen, mit einer Kapillare zum Transport des oder der Partikel.

Bei Vorrichtungen zur Isolation von Partikeln, wie beispielsweise zur Isolation und Aufnahme von einzelnen Zellen klinischer Präparate, wird zunächst mittels
10 der Mikrodisektion die relevante Zelle freigestellt und anschließend mittels der Aspiration vom klinischen Präparat entfernt.

Zur Mikrodisektion eignen sich vor allem feine Stahlkanülen. Ein Transfer der freigestellten Zelle mit Stahlkanülen in ein Gefäß wird jedoch durch adhäsions-
15 oder elektrostatische Kräfte behindert und es bedarf daher meist wiederholter, zeitraubender Versuche, um die Zelle an die Nadel zu heften. Beim Bewegen der Nadel vom Objektglas in die Nähe des Reaktionsgefäßes geht dann die Zelle häufig verloren und beim Einführen der Zelle in das Reaktionsgefäß stoßen oft elektrostatische Kräfte die Zelle von der Nadel. Auch zur Aspiration von Zellen
20 eignen sich Stahlkanülen wegen der Dicke der Wandung, der Länge der Spitze sowie der Größe der Öffnung nicht.

Andererseits eignen sich Glaskapillaren sehr gut zur Aspiration mikrodisezierter Zellen. Wegen ihrer Zerbrechlichkeit eignen sie sich jedoch nur sehr beschränkt
25 zur Mikrodisektion. Das Einführen der Glaskapillare mit der aspirierten Zelle in ein Reaktionsgefäß zum Ausstoßen der Zelle führt häufig zum Verlust oder zu einer Kontamination der Zelle und ist sehr zeitaufwendig.

Außerdem ist der Umgang mit einer Nadel und einer Kapillaren, die jeweils von
30 einem Mikromanipulator geführt werden unter dem Mikroskop sehr schwierig.

Aus diesem Grunde hat die molekulare Diagnostik, die nur eine einzelne Zelle benötigt, bisher nur geringe Verbreitung gefunden.

5 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine gattungsgemäße Vorrichtung zu entwickeln, die den Zeitaufwand zur Zellgewinnung verkürzt und einfach handzuhaben ist.

Diese Aufgabe wird durch eine Vorrichtung gemäß Anspruch 1 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Unteransprüchen.

10 Erfindungsgemäß wird die Aufgabe insbesondere mit einer gattungsgemäßen Vorrichtung gelöst, bei der um die Kapillare eine Kanüle angeordnet ist, in der die Kapillare längs ihrer Längsachse verschiebbar ist.

15 Die Führung der Kapillare in einer Kanüle bringt den Vorteil, daß die Kanüle in einem festeren Werkstoff ausgeführt sein kann und der Mikrodisektion dient. In der Kanüle ist die feine Kapillare geschützt geführt und kann zum einen ebenfalls zur Mikrodisektion genutzt werden oder diese unterstützen und zum anderen dient die Kapillare der Aufnahme des Partikels bzw. der Zelle.

20 Die Verschiebbarkeit der Kapillare in der Kanüle ermöglicht es, bei zurückgezogener Kapillare die Kanüle ausschließlich zur Mikrodisektion zu verwenden. Die nach vorne herausgefahrne Kapillare kann ebenfalls zur Mikrodisektion eingesetzt werden. Sie dient jedoch vor allem der Aspiration des Partikels.

25 Die beschriebene Kombination aus Kapillare und Kanüle verbindet somit Mikrodisektionsnadel und Aspirationskapillare und erlaubt es, mit einer einzigen Vorrichtung beide Arbeitsschritte durchzuführen.

30 Vorteilhaft ist es, wenn die Kapillare in der Kanüle um ihre Längsachse verdrehbar ist. Damit kann die oft unregelmäßige Öffnung der Kapillare so an eine dissezierte Zelle plaziert werden, daß deren Aspiration in die Kapillare mühelos

gelingt.

Obwohl für Kapillare und Kanüle unterschiedlichste Werkstoffe in Frage kommen, hat sich in der Praxis die Herstellung der Kapillare aus Glas und die der
5 Kanüle aus Metall besonders bewährt. Die extrem feine Glaskapillare wird dabei durch die härtere Metallkanüle mit ihrem größeren Durchmesser geschützt. Zur Erleichterung der Dissection weist die Metallkanüle ein vorderes Ende mit einer Spitze auf.

10 Besonders vorteilhaft ist es, wenn ein Ende der Kapillare direkt in ein im wesentlichen geschlossenes Gefäß mündet. Dies erlaubt es, die Zelle oder ein beliebiges Partikel nach der Aufnahme in die Kapillare in der Kapillare weiter bis zum Aufnahmegefäß zu fördern.

15 Ein Ausführungsbeispiel sieht vor, daß das geschlossene Gefäß ein Deckelement mit einer kapillaren Öffnung und einer Pneumatiköffnung aufweist. Die kapillare Öffnung dient dem Einführen der Kapillare in das Gefäß und die Pneumatiköffnung der Erzeugung eines Unterdrucks im Gefäß, durch den das Partikel mit einem Flüssigkeitstropfen in das Gefäß hineingesaugt werden kann.

20 Alternativ kann es wünschenswert erscheinen, die freigestellte Zelle nur in den distalsten Abschnitt der Kapillare aufzunehmen, um diese dann unter Kontrolle des Mikroskopes in ein Reaktionsgefäß auszustoßen. Nachteilen wie Möglichkeit des Verlustes oder Kontamination der Zelle stehen Vorteile wie die Möglichkeit
25 der Verminderung der Kontamination durch gelöste Bestandteile durch Minimierung der Mitaufnahme von Flüssigkeit in die Kapillare sowie der mikroskopischen Kontrolle des Transfers der Zelle in das Reaktionsgefäß gegenüber.

30 Eine einfache Bedienung der Vorrichtung wird mit einem Manipulator erreicht, der die Kanüle hält, wobei die Kapillare am gleichen Manipulator längs der Längsachse verschiebbar angeordnet ist. Dies ermöglicht es, mit einem einzigen Manipulator Kapillare und Kanüle zu führen. Beispielsweise mittels einer Rädell-

schraube und eines Gewindes ist an diesem Manipulator die Kapillare relativ zur Kanüle axial verschiebbar, um die Kapillare aus der Kanüle heraus zum dissezierten Objekt zu bewegen.

5 Dieser Manipulator ist vorteilhafterweise so ausgebildet, daß die Kanüle und die Kapillare gemeinsam mittels des Manipulators um eine Achse schwenkbar angeordnet sind. Dies erlaubt es, Kapillare und Kanüle einfach und schnell in das Gesichtsfeld eines Mikroskops zu führen und aus dem Gesichtsfeld wieder zu entfernen.

10

Ein einfacher Aufbau des Mikromanipulators wird dadurch erreicht, daß die Achse, um die Kanüle und Kapillare schwenkbar angeordnet sind, im wesentlichen senkrecht angeordnet ist.

15

Die Bedienung des Manipulators wird durch eine Positioniereinrichtung wesentlich erleichtert, die eine punktgenaue Positionierung im Gesichtsfeld und Focus eines Mikroskops oberhalb eines Objekts ermöglicht. Besonders vorteilhaft ist es, wenn die Positioniereinrichtung eine Rasteinrichtung aufweist, die so eingestellt werden kann, daß sie eine einfache, schnelle Grobeinstellung der gesamten

20

Vorrichtung erlaubt.

Ein Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Vorrichtung sowie der Umgang mit dieser Vorrichtung ist in der Zeichnung dargestellt und wird im folgenden näher beschrieben.

25

Es zeigt,

Figur 1 eine perspektivische Darstellung eines Aufnahmegefäßes mit Kapillare und Kanüle,

30

Figur 2 eine perspektivische Darstellung eines Mikromanipulators mit Aufnahmegefäß, Kapillare und Kanüle und

Figur 3 schematisch in 3 Schritten den Umgang mit der erfindungsgemä-
Ben Vorrichtung (1. Ausführungsform)

5 Figur 4 schematisch in 3 Schritten den Umgang mit der erfindungsgemä-
Ben Vorrichtung (2. Ausführungsform).

10 In Figur 1 ist die Vorrichtung 1 ohne Manipulator 2 (vgl. Figur 2) gezeigt. Sie
besteht aus der Glaskapillare 3, die in einer Stahlkanüle 4 geführt ist und mit
ihrem einen Ende 5 in ein Gefäß 6 hineinreicht. Das Gefäß 6 ist im wesentlichen
verschlossen und hat nur eine Kapillarenöffnung 7, durch die die Kapillare ins
Gefäß geführt ist, und eine Pneumatiköffnung 8, durch die ein Winkelrohr oder
ein Schlauch 9 am Gefäß anschließbar ist.

15 Kapillarenöffnung 7 und Pneumatiköffnung 8 sind in einem Deckelelement 10
angeordnet, das mit einem Hohlkörperteil 11 gasdicht verbindbar ist. Am Hohl-
körperteil 11 ist ein Abschlußdeckel 12 vorgesehen, der so auf das Deckelteil 10
aufsetzbar ist, daß er die Kapillarenöffnung 7 und die Pneumatiköffnung 8
abdeckt.

20 Während die Kapillare 3 weit in das Hohlkörperteil 11 des Gefäßes 6 eingeführt
ist, endet das im Gefäß 6 befindliche Ende 13 des Schlauches 9 im oberen
Bereich des Gefäßes 11, d. h. in der Nähe des Deckelelementes 10.

25 Die Kanüle 4 weist ein vorderes Ende 14 mit einer Spitze 15 auf und an ihrem
entgegengesetzten Ende 16 ist ein durchbohrter Plastikstopfen 17 befestigt, in
dem die Kapillare 3 verläuft.

30 Die in Figur 1 gezeigten Vorrichtungsteile werden in einem Mikromanipulator 2 -
vgl. Figur 2 - gehalten. Dieser Mikromanipulator 2 besteht im wesentlichen aus
einem Fuß 18 an dem drehbeweglich ein Arm 19 befestigt ist. Der Fuß 18 ist an
der Arbeitsplatte eines umgekehrten Mikroskops befestigt und hat eine senkrechte
Achse 20, um die der mittels einer Rändelmutter an einer Scheibe 21 befe-

stigte Arm 19 drehbeweglich gelagert ist. Auf der Unterseite der Scheibe 21 ist vergrößert ein Dorn 22 dargestellt, der in eine Nut 23 einrastbar ist.

5 An dem Arm 19 ist der Plastikstopfen 17, an dem die Kanüle 4 befestigt ist, eingesteckt. Das als Zellfalle dienende Gefäß 6 mit der Kapillare 3 ist um die Längsachse 24 der Kapillare 3 drehbeweglich am Arm 19 befestigt. Um die Kapillare 3 um ihre Längsachse zu drehen, wird mit einer Rändelmutter 25 eine Gefäßhalterung 26 um die Achse 24 gedreht.

10 Darüberhinaus ist zwischen der Gefäßhalterung 26 und dem Arm 19 ein Feintrieb 27 angeordnet, der es erlaubt, mit einer Schraube 28 den Behälter 6 und damit die Kanüle 3 längs der Achse 24 zu verschieben.

15 Bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung wird die Glaskapillare 3, die in der Praxis einen Außendurchmesser von $80\mu\text{m}$ und einen Innendurchmesser von $40\mu\text{m}$ aufweist, zunächst so in der Stahlkanüle 4 angeordnet, daß sich ihr vorderes Ende 29 vollständig innerhalb der Kanüle 4 befindet. Die Kanüle 4 hat einen Innendurchmesser von etwa $150\mu\text{m}$. Ein kleiner Flüssigkeitstropfen 30 am vorderen Ende 29 der Glaskapillare 3 erleichtert das spätere Aufnehmen
20 einer Zelle 31.

Mit der Spitze 15 der Stahlkanüle 4 kann nun unter einem umgekehrten Mikroskop effizient das von einem Tropfen Flüssigkeit bedeckte Präparat disseziert werden, während die empfindliche Glaskapillare 3 vollständig geschützt im Inneren der Kanüle 4 liegt (Figur 3a).
25

Nach erfolgreicher Mikrodisektion wird die Kapillare 3 mittels der Schraube 28 durch den Feintrieb 27 des Mikromanipulators so weit innerhalb der Kanüle 4 vorgeschoben bis das vordere Ende 29 der Glaskapillare 3 sich in der Nähe der
30 gelösten Zelle oder der gelösten Zellen befindet. Gegebenenfalls wird die Glaskapillare 3 mittels der Rändelmutter 25 um ihre Längsachse 24 gedreht, so daß sich ihre Öffnung unmittelbar an der Zelle befindet (Figur 3b). Durch Sog am

Schlauch 9 des Gefäßes 6 wird die Zelle 31 in die Glaskapillare 3 aspiriert (Figur 3c).

5 Alternativ dazu kann die Glaskapillare 3 auch schon initial ausgefahren werden, um mit ihr zu mikrodissezieren. Dies wird durch die stabile und schützende Führung in der Stahlkanüle 4 ermöglicht.

10 Wenn die Zelle 31 in die Kapillare 3 aufgenommen ist, wird die Kanüle mit Kapillare vom Präparat weggezogen und der Manipulatorarm 19 seitlich weggeschwenkt.

15 Das Gefäß ist über den Schlauch 9 mit einer manuellen Kolbenpumpe verbunden, durch die im Gefäß 6 ein Unterdruck erzeugbar ist, der einen Sog in Richtung des Pfeiles 32 auf den Flüssigkeitstropfen 30 mit der mobilisierten Zelle 31 ausübt. Dadurch wird die Zelle in der Glaskapillare 3 zum Gefäß 6 gefördert.

20 Alternativ dazu können die Kapillare 3 und das Gefäß 6 nach Abziehen der Kanüle in einer Tischzentrifuge mit 4.000 rpm zentrifugiert werden. Die Zelle befindet sich danach in Öl bedeckt am Boden des Reaktionsgefäßes 6. Das Gefäß 6 wird von dem Deckelelement 10 entfernt, mit dem Abschlußdeckel 12 verschlossen und der weiteren Verwendung zugeführt.

25 Um die Kanüle 4 und Kapillare 3 punktgenau unter einem Mikroskop zu führen, ist der Mikromanipulator 2 an der Arbeitsplatte eines umgekehrten Mikroskopes befestigt. Das leichte Verschwenken des Armes 19 um die Achse 20 erleichtert die Beschickung mit dem Gefäß 6, der Kapillare 3, und der Kanüle 4. Der Arretiermechanismus 22, 23 ist so eingestellt, daß im eingerasteten Zustand sich die Spitze 15 der Kanüle 4 punktgenau im Gesichtsfeld etwas oberhalb des Objektes und im Focus befindet. Dadurch muß nicht bei jedem Einschwenken nach dem
30 Beschicken oder dem Entleeren der Vorrichtung erneut die Spitze mühsam in das Gesichtsfeld und in den Focus gebracht werden.

Besonders praktisch für den täglichen Umgang mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist es, wenn als Gefäß 6 handelsübliche Reaktionsgefäße aus Kunststoff verwendet werden, auf die eine Einheit aus Glaskapillare 3, Deckelement 10 und Schlauch 9 aufsetzbar ist. Diese Einheit kann gebrauchsfertig aus einer sterilen Verpackung auf das geöffnete Reaktionsgefäß aufgesteckt werden.

Um die freigestellte Zelle nur in den distalsten Abschnitt der Kapillare aufzunehmen, mündet die Glaskapillare in einen Pneumatikschlauch und ein Reaktionsgefäßschieber ist am Mikromanipulatorarm angebracht (Fig. 4). Mit zurückgefahrenem Reaktionsschieber wird ungehindert disseziert und aspiriert (Fig. 4a). Danach wird der Mikromanipulationsarm ausgeschwenkt, der Reaktionsgefäßschieber ausgefahren und ein Reaktionsgefäß eingeklemmt (Fig. 4b). Ohne daß die Kapillare und Kanüle berührt werden, kann nun der Reaktionsgefäßschieber mit Reaktionsgefäß zurückgeschoben und die Zelle nach Einschwenken des Manipulatorarmes unter mikroskopischer Kontrolle in das Reaktionsgefäß pneumatisch ausgestoßen werden (Fig. 4c).

Die Vorrichtung eignet sich vor allem bei der molekularen Diagnostik von Krebserkrankungen und Erbkrankheiten auf der Grundlage von Zytologie- und Histologiepräparaten. Sie macht die molekulare Diagnostik aus morphologischen Präparaten auch für klinische Routinelabors praktikabel. Die exakte Befundermittlung spielt insbesondere deshalb eine wichtige Rolle, weil der morphologische Befund zu weitreichenden Konsequenzen für den Patienten, wie Operation, Chemotherapie oder Bestrahlung führt. Es sind daher zusätzliche, objektive Parameter zur Beurteilung histologischer und zytologischer Präparate notwendig. Als solche bietet sich die molekulare Analyse an. Für solche Analysen müssen Zellen aus einem histologischen oder zytologischen Präparat entfernt werden. Mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist es nun möglich, das in den meisten Fällen nur aus wenigen Zellen bestehende Präparat nicht zu zerstören und trotzdem eine weitergehende Analyse, z.B. mittels PCR, zugänglich machen zu können. Außerdem können mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung einzelne verdächtige

Zellen abgetrennt werden, ohne daß es zu einer Kontamination mit gesunden Zellen kommt. Außerdem ist nun durch die Möglichkeit des Zurückgreifens auf Zytologie- oder Histologiepräparate ein breiteres Spektrum an Untersuchungsmaterial der molekularen Analyse zugänglich, da die molekulare Analyse eigentlich immer auf frische oder zumindest gefrorene Zellen zurückgreifen mußte. So können dank der erfindungsgemäßen Vorrichtung Zellen aus histologischen oder zytologischen Präparaten jetzt besser der molekularen Analyse zugänglich gemacht werden und Mutationen sicherer nachgewiesen werden.

- 5
- 10 Ein weiteres Anwendungsgebiet der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist die Gewinnung von fetalen Zellen (z.B. Erythroblasten) aus mütterlichen peripheren Blutaussstrichen zum Zweck der nichtinvasiven Pränataldiagnostik. Außerdem ist die Vorrichtung nützlich zur Gewinnung von einzelnen Oozyten, Spermatiden, Blastozysten oder Embryozellen zur Präimplantationsdiagnostik bei der in-vitro-
- 15 Fertilisation beim Menschen sowie im Rahmen der Tierzucht.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Isolation von Partikeln, insbesondere von Zellen (31), mit
5 einer Kapillare (3) zum Transport des oder der Partikel, **dadurch gekennzeichnet, daß** um die Kapillare (3) eine Kanüle (4) angeordnet ist, in der die Kapillare (3) längs ihrer Längsachse (24) verschiebbar ist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Kapillare
10 (3) in der Kanüle (4) um ihre Längsachse (24) verdrehbar ist.
3. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Kapillare (3) aus Glas und die Kanüle (4) aus Metall
15 hergestellt ist.
4. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** ein Ende (5) der Kapillare (3) in ein im wesentlichen geschlossenes Gefäß (6) mündet.
- 20 5. Vorrichtung nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet, daß** das geschlossene Gefäß (6) ein Deckelelement (10) mit einer kapillaren Öffnung (7) und einer Pneumatiköffnung (8) aufweist.
6. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** ein Manipulator (2) die Kanüle (4) hält und die Kapillare (3)
25 am gleichen Manipulator (2) längs ihrer Längsachse (24) verschiebbar angeordnet ist.
7. Vorrichtung nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Kanüle
30 (3) und die Kapillare (4) gemeinsam mittels des Manipulators (2) um eine Achse (20) schwenkbar angeordnet sind.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Achse (20) im wesentlichen senkrecht angeordnet ist.
- 5 9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 6 bis 8, **dadurch gekennzeichnet, daß** der Manipulator (2) eine Positioniereinrichtung aufweist, die eine punktgenaue Positionierung des vorderen Endes (29) der Kapillare (3) im Gesichtsfeld und Focus eines Mikroskops oberhalb eines Objekts ermöglicht.
- 10 10. Vorrichtung nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Positionierungseinrichtung eine Rasteinrichtung (22, 23) aufweist.

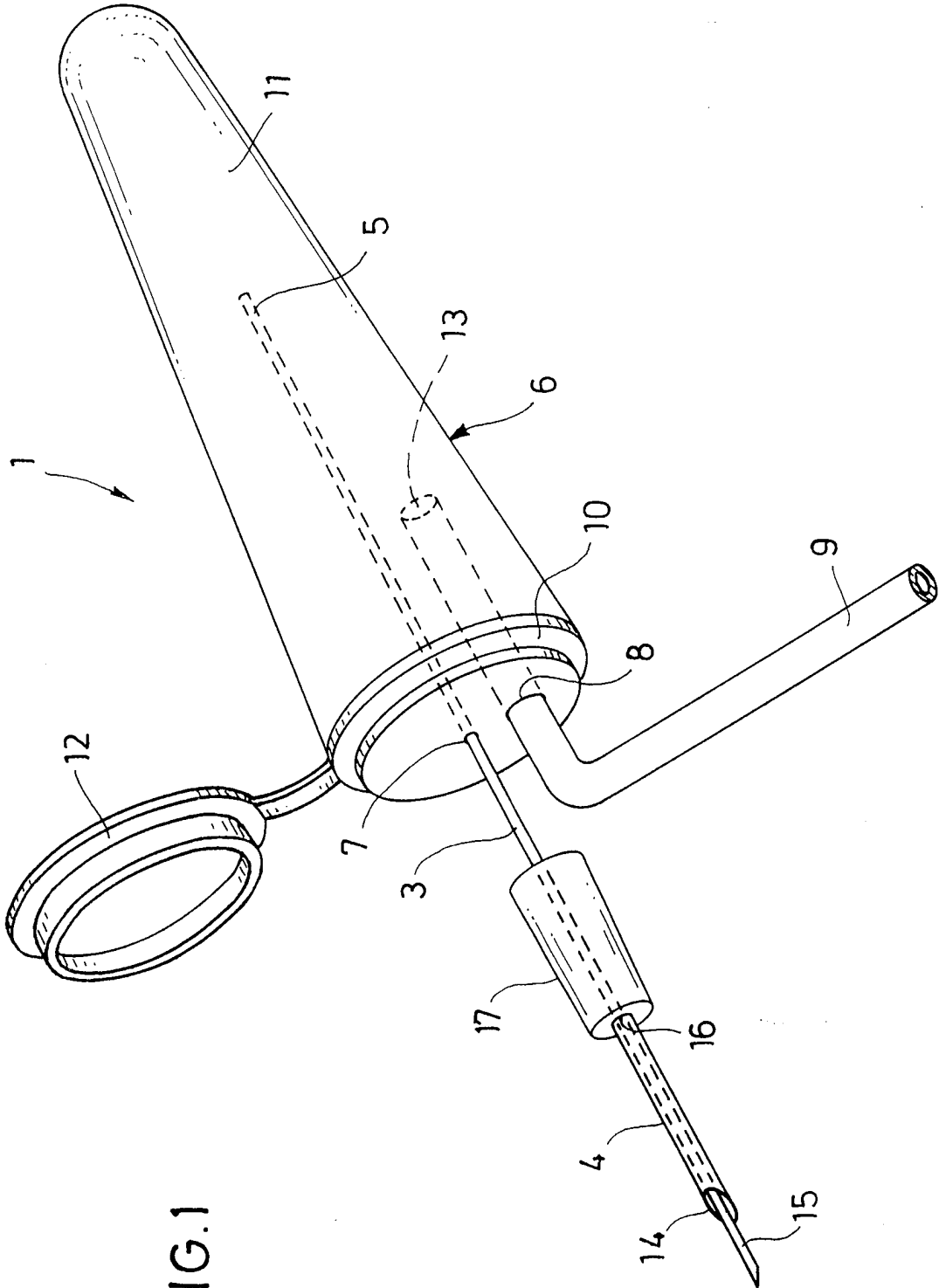


FIG.1

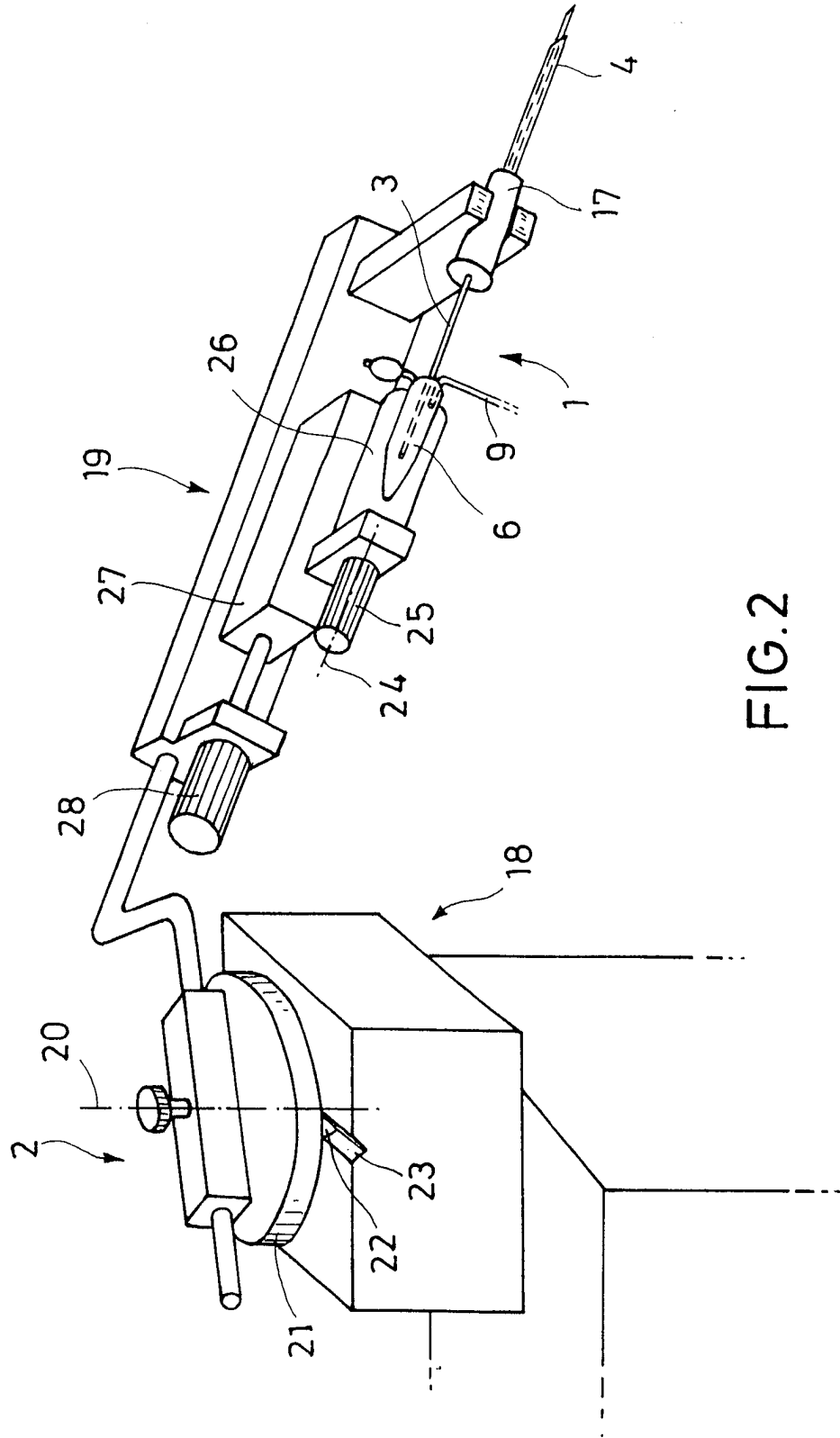


FIG. 2

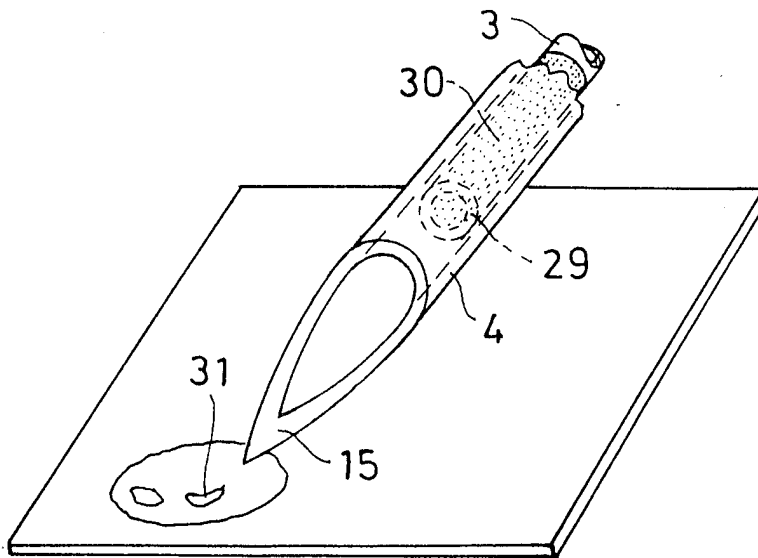


FIG. 3a

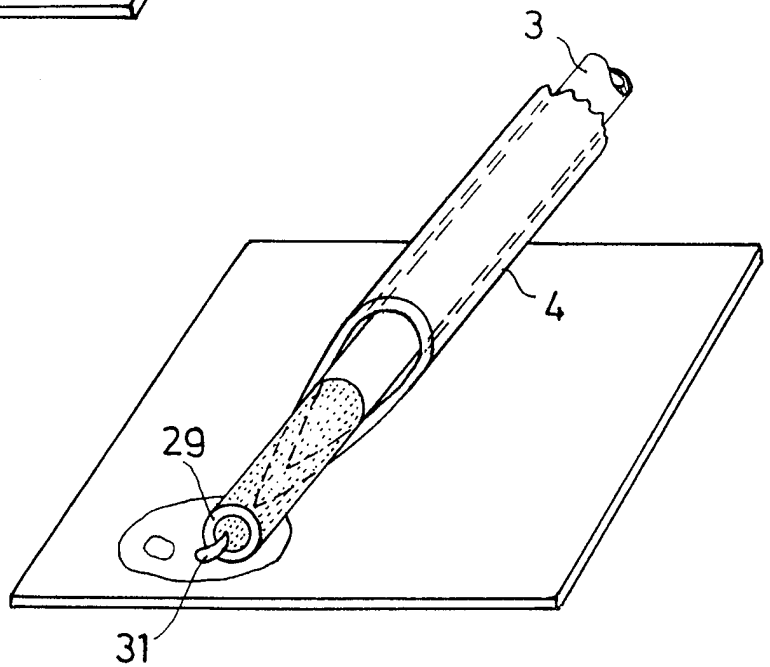


FIG. 3b

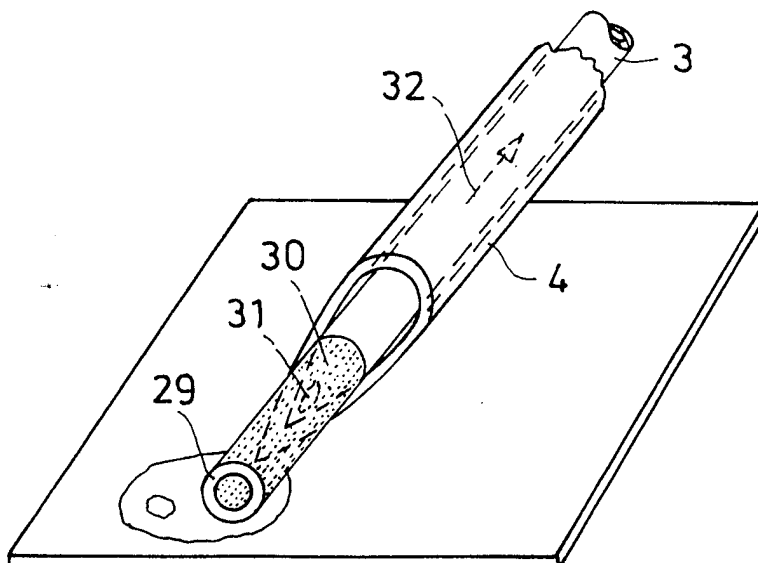


FIG. 3c

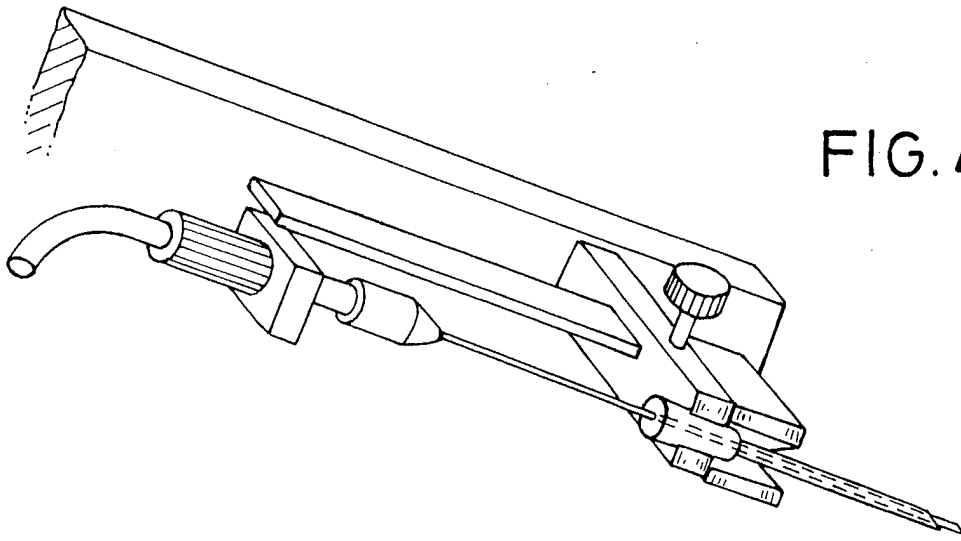


FIG. 4a

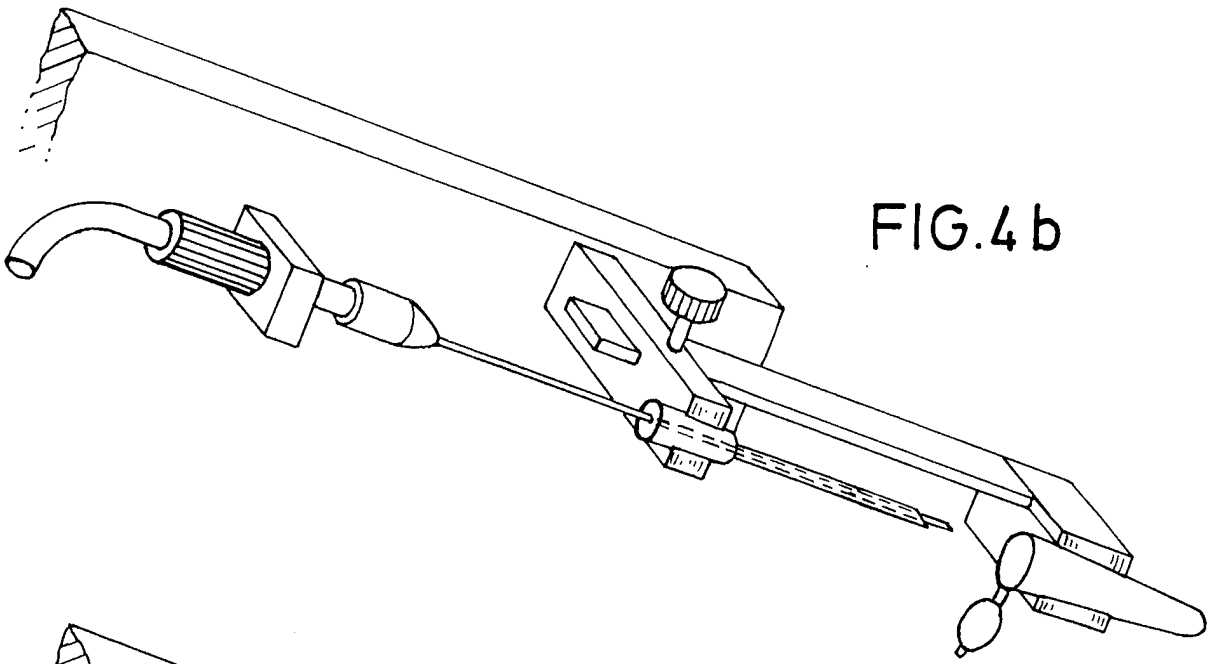


FIG. 4b

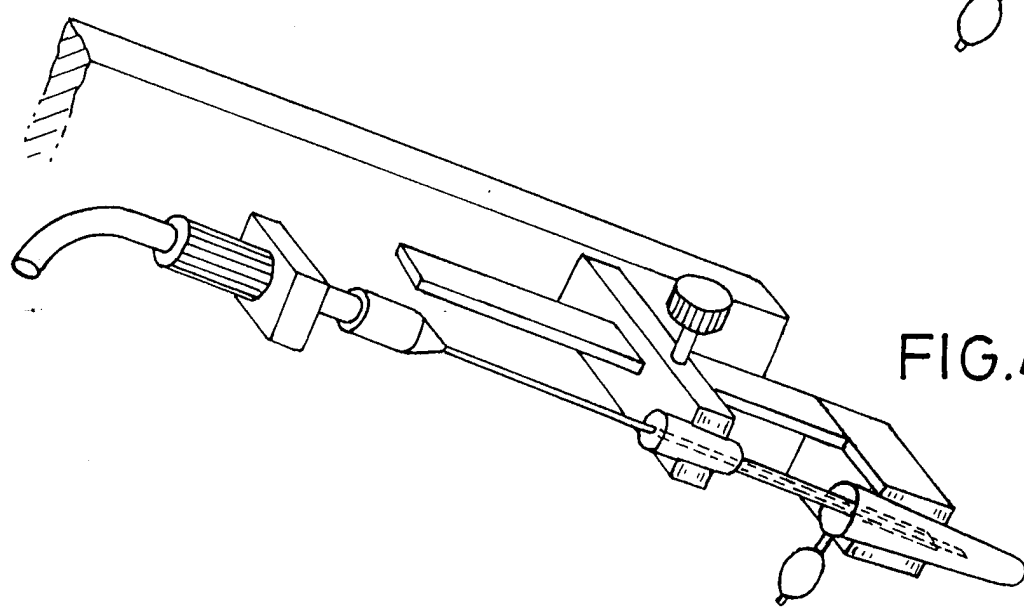


FIG. 4c