

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
01. März 2018 (01.03.2018)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2018/037007 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

G01N 1/06 (2006.01) B24C 3/00 (2006.01)
G01N 1/28 (2006.01) B26F 3/00 (2006.01)
B24C 1/04 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2017/071131

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. August 2017 (22.08.2017)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2016 115 919.0
26. August 2016 (26.08.2016) DE

(71) Anmelder: GOTTFRIED WILHELM LEIBNIZ UN-
IVERSITÄT HANNOVER [DE/DE]; Welfengarten 1,

30167 Hannover (DE). CHARITÉ - UNIVERSITÄTS-
MEDIZIN BERLIN [DE/DE]; Gemeinsame Einrichtung
von Freier Universität Berlin und Humboldt-Universität zu
Berlin Körperschaft des Öffentlichen Rechts Charitéplatz 1,
10117 Berlin (DE).

(72) Erfinder: MAIER, Hans, Jürgen; Im Roggenfelde 10,
30419 Hannover (DE). HASSEL, Thomas; Clausthaler
Weg 32, 30419 Hannover (DE). BAUER, Michael; Weiße
Hube 2, 30519 Hannover (DE). HIPPENSTIEL, Stefan;
Liesenstraße 5A, 10115 Berlin (DE). HOCKE, Andreas;
Lilienthalstraße 28, 10965 Berlin (DE).

(74) Anwalt: GRAMM, LINS & PARTNER PATENT- UND
RECHTSANWÄLTE PARTGMBB; Freundallee 13a,
30173 Hannover (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

(54) Title: METHOD FOR THE PROVIDING A TISSUE SAMPLE FROM LIVING TISSUE, LIQUID JET CUTTING DEVICE
AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR BEREITSTELLUNG EINER GEWEBEPROBE AUS LEBENDEM GEWEBE,
FLÜSSIGKEITSSTRAHLSCHNEIDVORRICHTUNG UND DEREN VERWENDUNG

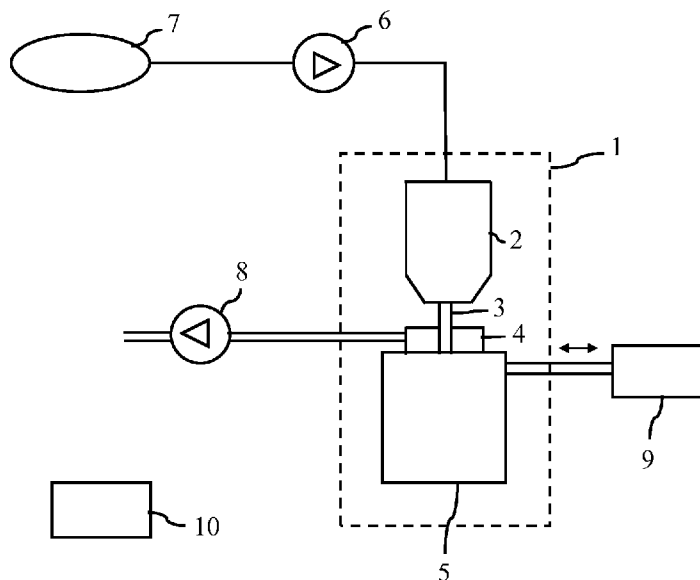


Fig. 1

(57) Abstract: The invention relates to a method for providing a tissue sample from living tissue, in which the tissue sample is cut from living tissue, as an essentially plane-parallel disc by fluid-jet cutting using a thin high-pressure liquid jet, wherein the cells of the tissue sample are vitally obtained, and are essentially not taken into account when cutting the tissue sample from the living tissue. The invention also relates to a liquid jet cutting device and to the use of said type of liquid jet cutting device for providing a tissue sample from living tissue.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bereitstellung einer Gewebeprobe aus lebendem Gewebe, indem durch Flüssigkeitsstrahlschneiden mittels eines dünnen Hochdruck-Flüssigkeitsstrahls von einer lebenden Gewebemenge die Gewebeprobe als im Wesentlichen planparallele Scheibe abgeschnitten wird, wobei die Zellen der Gewebeprobe vital erhalten werden und durch das Abschneiden der Gewebeprobe von der lebenden Gewebemenge im Wesentlichen nicht beeinträchtigt werden. Die Erfindung



WO 2018/037007 A1



AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

Verfahren zur Bereitstellung einer Gewebeprobe aus lebendem Gewebe, Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung und deren Verwendung

5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bereitstellung einer Gewebeprobe aus lebendem Gewebe gemäß Anspruch 1. Die Erfindung betrifft außerdem eine Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung gemäß Anspruch 6 sowie eine Verwendung einer derartigen Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung zur Bereitstellung einer Gewebeprobe aus lebendem Gewebe.

10

Die Analyse lebender menschlicher Gewebeverbände kann als Modellsystem für Erkrankungen dienen und kann entsprechende neue Erkenntnisse erbringen und zum Testen klinisch-pharmakologischer Interventionen beitragen. Eine Reihe neuerer Entwicklungen macht es möglich, vitale dreidimensionale komplexe lebende Gewebe in
15 bisher nicht möglicher Weise zu untersuchen, z.B. durch Mehrphotonen- und spektrale Konfokalmikroskopie, Licht-Blatt Mikroskopie sowie durch dreidimensionale Rekonstruktionen in Mehrfarbendarstellungen an lebenden Geweben über die Zeit. Für solche Analysen besteht ein Bedarf daran, aus heterogenen Gewebestücken lebenden Gewebes möglichst atraumatisch und steril geeignete Gewebeproben bereitzu-
20 stellen. Existierende Schneidverfahren haben Nachteile, wie z.B. die Bildung von Quetschartefakten, thermischen Artefakten und sonstigen Schädigungen am Gewebe oder sehr lange Schneidzeiten.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, verbesserte Möglichkeiten zur Be-
25 reitstellung einer Gewebeprobe aus lebendem Gewebe anzugeben.

Diese Aufgabe wird gemäß Anspruch 1 gelöst durch ein Verfahren zur Bereitstellung einer Gewebeprobe aus lebendem Gewebe, indem durch Flüssigkeitsstrahlschneiden mittels eines dünnen Hochdruck-Flüssigkeitsstrahls von einer lebenden Gewebemenge die Gewebeprobe als im Wesentlichen planparallele Scheibe abgeschnitten wird, wobei die Zellen der Gewebeprobe vital erhalten werden und durch das Abschneiden der Gewebeprobe von der lebenden Gewebemenge im Wesentlichen nicht beeinträchtigt werden. Die Erfindung hat den Vorteil, dass auf einfache, zuverlässige und schnelle Weise die gewünschten Gewebeproben als im Wesentlichen planparallele Scheiben bereitgestellt werden können. Durch die Erfindung gelingt es, die Gewebeproben im Wesentlichen atraumatisch und steril bereitzustellen, sodass insbesondere auch Infektionen darin vermieden werden können. Die auf diese Weise bereitgestellten Gewebeproben eignen sich in besonderer Weise für weitere Analysen z.B. der eingangs genannten Art. Als im Wesentlichen planparallel gilt in diesem Zusammenhang eine Dickentoleranz von +/- 30% bezüglich der mittleren Dicke der bereitgestellten Gewebeprobe.

Ein weiterer Vorteil ist, dass der Flüssigkeitsstrahl das Gewebe beim Schneidvorgang kühlt, sodass auch hierdurch eine thermische Schädigung des Gewebes beim Schneidvorgang vermieden werden kann. Zudem wird der Schneidprozess ohne direkten Werkzeugkontakt durchgeführt, was die Einhaltung der Sterilität erleichtert.

Der Hochdruck-Flüssigkeitsstrahl, der als Schneidstrahl zum Abschneiden der Gewebeprobe dient, kann insbesondere als steriler Flüssigkeitsstrahl ausgebildet sein. Dementsprechend kann als Schneidflüssigkeit für die Erzeugung des Flüssigkeitsstrahls beispielsweise Wasser verwendet werden, z.B. destilliertes Wasser. Es können auch andere sterile Flüssigkeiten genutzt werden, z.B. Kochsalzlösung (z.B. 0,9%ige Kochsalzlösung), alkoholische Flüssigkeiten oder Kokosmilch.

Der Hochdruck-Flüssigkeitsstrahl kann dabei aus reiner Flüssigkeit bestehen, d.h. der Schneidflüssigkeit, oder eine Mischung aus der Schneidflüssigkeit und einem Abrasivmittel sein. Als Abrasivmittel können insbesondere sterile Materialien hinzugefügt werden. Ferner muss das Abrasivmittel biokompatibel sein. Es eignen sich z.B.

Abrasivmittel wie Zucker, Salz, Magnesium- oder Eisenspäne. Durch Hinzufügen des Abrasivmittels können auch härtere Gewebemengen effizient geschnitten werden.

5 Mittels der Erfindung ist es insbesondere möglich, die Gewebeprobe als im Wesentlichen planparallele Scheibe mit einer sehr geringen Dicke bereitzustellen, z.B. 400 µm oder weniger, oder 200 µm oder weniger. Solche relativ dünnen Gewebeproben eignen sich in besonderer Weise für die Gewebepерfusion und damit eine Kultur und zur Einpassung in entsprechende mikroskopierbare, mikrofluidische Untersuchungs-
10 kammern, z.B. zur Grundlagenforschung oder zur pharmakologischen und/oder toxiologischen Substanztestung. Ferner eignen sich solche Gewebeproben in besonderem Maße für eine Kryokonservierung.

Dementsprechend ist es vorteilhaft, wenn der Flüssigkeitsstrahl mit geringem Durchmesser bereitgestellt wird, z.B. maximal 0,25 mm. Grundsätzlich ist es vorteilhaft,
15 den Flüssigkeitsstrahl möglichst dünn auszubilden, z.B. im Bereich von 0,04 mm.

Der Hochdruck-Flüssigkeitsstrahl wird in einer vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung in einem Druckbereich von 600 bar bis 3300 bar bereitgestellt, insbesondere 700 bar bis 3000 bar. Hervorragende Ergebnisse werden mit einem Druck im Bereich
20 von 700 bar bis 1100 bar erzielt.

Gemäß einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung ist vorgesehen, dass die lebende Gewebemenge während des Flüssigkeitsstrahlschneidvorgangs auf einer auswechselbaren Auflagefläche gelagert wird, wobei die Auflagefläche während des Abschneidens der Gewebeprobe durch den Flüssigkeitsstrahl wenigstens zum Teil mit
25 durchschnitten wird. Auf diese Weise können unerwünschte Schwingungen an der Gewebemenge oder der bereits abgetrennten Gewebeprobe, die aufgrund des Hochdruck-Flüssigkeitsstrahls oder dem Flüssigkeitsstrahl nachströmender Luft auftreten können, zuverlässig vermieden werden. Die Auflagefläche wird dementsprechend
30 nach einem Schneidvorgang ausgetauscht. Dies trägt auch zur Durchführung eines sterilen Schneidvorgangs bei, indem für einen neuen Schneidvorgang eine neue sterile Auflagefläche eingesetzt wird. Die Auflagefläche kann z.B. als Zellulose-Nitrat-Scheibe ausgebildet sein, z.B. mit einer Dicke von ca. 1 mm.

Gemäß einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung wird die lebende Gewebemenge zumindest während des Flüssigkeitsstrahlschneidens in einer Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung fixiert. Hierdurch kann eine präzise Schnittführung des Flüssigkeitsstrahls durch die Gewebemenge sichergestellt werden. Auf diese Weise können Gewebeproben mit hoher Planparallelität bereitgestellt werden.

Gemäß einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung ist vorgesehen, dass die lebende Gewebemenge an der Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung oder einem daran fixierten Bauteil mittels Unterdruck und/oder durch Festkleben fixiert wird. Auf diese Weise kann die lebende Gewebemenge besonders schonend an der Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung fixiert werden. Es können mechanische oder sonstige Schädigungen der Gewebemenge vermieden werden. Wird die Gewebemenge direkt an der Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung mittels Unterdruck fixiert, so ist es vorteilhaft, als Anlagefläche für die Gewebemenge dort ein luftdurchlässiges Anlagebauteil vorzusehen. Das Anlagebauteil kann insbesondere eine offenporige, schwammartige Struktur aufweisen. Geeignet sind hierfür z.B. Silikatschäume, z.B. aus gepresstem Silikat. Beispielsweise können in der Chemie verwendete Filtergläser eingesetzt werden. Die offenporige schwammartige Struktur kann dabei eine Porengröße von z.B. 10 µm bis 100 µm aufweisen.

Wird die lebende Gewebemenge an einem an der Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung fixierten Bauteil fixiert, d.h. an einem Bauteil, das nicht Teil der Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung ist, so kann die nach dem Schneidvorgang von der Gewebemenge abgetrennte Gewebeprobe an diesem Bauteil verbleiben und dieses Bauteil zugleich als Trägerbauteil für weitere Analysen dienen. So kann das Bauteil z.B. als Objektträger für Analysen ausgebildet sein. Die Gewebemenge kann an diesem Bauteil z.B. durch Festkleben fixiert sein, insbesondere durch sterilen Klebstoff. Das Bauteil kann an der Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung wiederum beispielsweise mittels Unterdruck fixiert sein.

Gemäß einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung ist vorgesehen, dass der Unterdruck zum Fixieren der lebenden Gewebemenge variierbar ist, insbesondere während des Flüssigkeitsstrahlschneidvorgangs variierbar ist. Dies hat den Vorteil, dass über eine Druckregelung der erzeugte Unterdruck den jeweiligen Erfordernissen des

Schneidvorgangs angepasst werden kann. So kann z.B. bei weicherem Gewebematerial der Unterdruck reduziert werden, um Schädigungen des Gewebes zu vermeiden, während bei härterem Gewebematerial, z.B. Knorpel oder Knochen, ein höherer Unterdruck eingestellt werden kann. Dementsprechend kann der Unterdruck während des Flüssigkeitsstrahlschneidvorgangs variiert werden.

Gemäß einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung ist vorgesehen, dass die aus der Schnittstelle zwischen lebender Gewebemenge und Gewebeprobe austretende Schneidflüssigkeit des Flüssigkeitsstrahls aufgefangen und mehrstufig über wenigstens zwei unterschiedliche Energiedissipationsmittel abgeleitet wird. Auf diese Weise kann das erfindungsgemäße Verfahren in praktisch jeder Umgebung durchgeführt werden, da die Umgebung durch Austreten der Schneidflüssigkeit nicht verunreinigt wird. Zudem wird die Restenergie des Flüssigkeitsstrahls in definierter Weise abgebaut. Die Energiedissipationsmittel können z.B. ein erstes Energiedissipationsmittel aufweisen, auf das der Flüssigkeitsstrahl zunächst trifft und das als schräg zur Strahlrichtung des Flüssigkeitsstrahls angestelltes Ablenkteil ausgebildet sein kann. Ein dem ersten Energiedissipationsmittel folgendes zweites Energiedissipationsmittel kann in Form von kugelförmigen Hartmaterialpartikeln, z.B. Hartkeramik- oder Hartmetall-Kugeln, ausgebildet sein, die in einer Auffangkammer für die Schneidflüssigkeit in Strahlrichtung des Flüssigkeitsstrahls hinter dem ersten Energiedissipationsmittel angeordnet ist.

So kann durch das erste Energiedissipationsmittel zudem vermieden werden, dass der austretende Flüssigkeitsstrahl in die Umgebung reflektiert wird oder in der Umgebung Gischt oder Wassernebel entstehen. Das zweite Energiedissipationsmittel erlaubt durch die Kugelform der Hartmaterialpartikel eine Ablenkung des Strahls über die Kugeloberflächen. Es erfolgt ein Energieverlust durch eine Defokussierung des Strahls. Auf diese Weise wird die im austretenden Flüssigkeitsstrahl noch vorhandene Restenergie zunächst in Bewegungsenergie der Kugeln umgesetzt, zudem in Reibung zwischen den Kugeln, und demzufolge in Wärme.

Die eingangs genannte Aufgabe wird ferner gelöst durch eine Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung, die wenigstens folgendes aufweist:

a) eine Schneiddüse zum Abgeben eines dünnen Hochdruck-Flüssigkeitsstrahls,

- b) ein Druckerzeugungsmittel zur Erzeugung des Schneiddrucks einer Schneidflüssigkeit des Hochdruck-Flüssigkeitsstrahls,
- c) eine Zuführungsvorrichtung zur Zuführung der Schneidflüssigkeit zum Druckerzeugungsmittel,
- 5 d) eine Aufnahmevorrichtung für eine lebende Gewebemenge mit Fixierungsmitteln zur Fixierung der lebenden Gewebemenge an der Aufnahmevorrichtung,
- e) eine Vorschubeinrichtung zur Erzeugung einer Relativbewegung zwischen der lebenden Gewebemenge und dem Hochdruck-Flüssigkeitsstrahl, wobei die Vorschubeinrichtung zur Erzeugung einer eindimensionalen reproduzierbaren Relativbewegung eingerichtet ist, um durch die Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung
10 im Wesentlichen planparallele, scheibenförmige Gewebeproben von der lebenden Gewebemenge abzuschneiden.

Auch hierdurch können die zuvor erläuterten Vorteile realisiert werden. Vorteilhafterweise ist die Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung eingerichtet zur Bereitstellung einer Gewebeprobe, bei der die Zellen der Gewebeprobe vital erhalten werden und durch das Abschneiden der Gewebeprobe von der lebenden Gewebemenge im Wesentlichen nicht beeinträchtigt werden.

20 Die Vorschubeinrichtung kann zur Erzeugung eines automatischen Vorschubs ausgebildet sein, z.B. durch einen vorgespannten Federmechanismus oder durch einen Motorantrieb, z.B. einen Elektroantrieb. Die Vorschubeinrichtung kann auch zur Erzeugung eines manuellen Vorschubs eingerichtet sein. Mittels der Vorschubeinrichtung kann eine eindimensionale reproduzierbare Relativbewegung zwischen der Gewebemenge und dem Hochdruck-Flüssigkeitsstrahl erzeugt werden. Die Relativbewegung kann als Linearbewegung ausgebildet sein. Es kann z.B. auch eine nichtlineare, bogenförmige Bewegung erfolgen, z.B. eine kreisförmige Bewegung. Auch hierdurch können im Ergebnis wieder planparallele scheibenförmige Gewebeproben bereitgestellt werden.

30

Gemäß einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung ist vorgesehen, dass die Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung zur Abgabe eines sterilen Hochdruck-Flüssigkeitsstrahls eingerichtet ist. Auf diese Weise wird vermieden, dass die Gewebeprobe durch den Flüssigkeitsstrahl kontaminiert oder infiziert wird.

Es ist ferner vorteilhaft, die wesentlichen Bauteile der die Flüssigkeitsstrahlschneid-
vorrichtung, die mit der Gewebemenge und der Gewebeprobe in Kontakt kommen,
als sterilisierbare Bauteile auszubilden und vor der Durchführung eines Schneidvor-
gangs entsprechend zu sterilisieren. So kann z.B. das Druckerzeugungsmittel zur Er-
zeugung des Schneiddrucks, z.B. eine Pumpe, als sterilisierbares Druckerzeugungs-
mittel ausgebildet sein. Die Sterilisation vor der Durchführung eines Schneidvor-
gangs kann z.B. dadurch erfolgen, dass über die Zuführvorrichtung zur Zuführung
der Schneidflüssigkeit zunächst eine Desinfektionsflüssigkeit eingespeist wird und
anschließend auf die eigentliche Schneidflüssigkeit umgestellt wird. Die Desinfekti-
onsflüssigkeit kann dabei durch das Druckerzeugungsmittel über die Schneiddüse
abgegeben werden, sodass auch gleich die Schneiddüse sterilisiert wird.

Gemäß einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung ist vorgesehen, dass die
Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung als Fixierungsmittel wenigstens eine Unter-
druckfixiereinrichtung aufweist, die zum Unterdruck-fixieren der lebenden Gewebe-
menge an der Aufnahmevorrichtung eingerichtet ist. Die Unterdruckfixiereinrichtung
kann eine Unterdruckpumpe aufweisen. Zur Einstellung eines variierbaren Unter-
drucks kann die Unterdruckpumpe über eine Steuereinrichtung steuerbar sein. Die
Unterdruckfixierung erlaubt eine schonende Fixierung der Gewebemenge an der Auf-
nahmevorrichtung.

Die lebende Gewebemenge kann insbesondere eine Aufnahmevorrichtung zur Auf-
nahme der lebenden Gewebemenge aufweisen, an der diese fixiert wird. Wird die
Gewebeprobe von der Gewebemenge abgeschnitten, so wird in einer vorteilhaften
Ausgestaltung der Erfindung der Hochdruck-Flüssigkeitsstrahl in einem Abstand von
der Aufnahmevorrichtung vorbeigeführt wird, der im Wesentlichen der gewünschten
Dicke der Gewebeprobe entspricht. Die abgeschnittene Gewebeprobe wird nach
Durchführung des Schneidvorgangs zunächst weiterhin an der Aufnahmevorrichtung
gehalten.

Gemäß einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung ist vorgesehen, dass die Un-
terdruckfixiereinrichtung wenigstens eine offenporige, schwammartige Struktur mit ei-
ner Ansaugfläche zum Ansaugen der lebenden Gewebemenge an die offenporige,

schwammartige Struktur aufweist. Hierfür kann z.B. der eingangs genannte Silikat-schaum verwendet werden.

5 Gemäß einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung ist vorgesehen, dass die Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung eine Auffangvorrichtung zum Auffangen der aus der Schnittstelle zwischen lebender Gewebemenge und Gewebeprobe austretenden Schneidflüssigkeit aufweist. Auf diese Weise wird vermieden, dass die austretende Schneidflüssigkeit in die Umgebung gelangt. Die Auffangvorrichtung kann insbesondere die zuvor bereits erläuterten wenigstens zwei unterschiedlichen Energiedissipa-
10 tionsmittel aufweisen.

Die eingangs genannte Aufgabe wird ferner gelöst durch die Verwendung einer Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung der zuvor erläuterten Art zur Bereitstellung einer Gewebeprobe aus lebendem Gewebe, indem durch die Flüssigkeitsstrahlschneidvor-
15 richtung mittels eines dünnen Hochdruck-Flüssigkeitsstrahls von einer lebenden Gewebemenge die Gewebeprobe als im wesentlichen planparallele Scheibe abgeschnitten wird, wobei die Zellen der Gewebeprobe vital erhalten werden und durch das Abschneiden der Gewebeprobe von der lebenden Gewebemenge im Wesentlichen nicht beeinträchtigt werden. Auch hierdurch können die zuvor erläuterten Vor-
20 teile realisiert werden.

Die Schneiddüse kann z.B. einen Durchlassquerschnitt von maximal 0,25 mm aufweisen. Die Schneiddüse kann z.B. als Diamantdüse oder Saphirdüse ausgebildet sein.

25

Die Erfindung erlaubt somit das planparallele Abschneiden von Scheiben von einer lebenden Gewebemenge, z.B. unterschiedlich fester, inhomogener Gewebe, wie z.B. Lunge, Leber, Niere, Darm, Muskelgewebe, Tumorgewebe, bis hin zu Knochen-Weichgewebeübergängen. Diese Gewebe enthalten unterschiedliche Anteile und
30 Festigkeiten von Bindegewebe, bilden oder enthalten kleine oder große Hohlräume und sind von Leitungsbahnen durchzogen, z.B. Atemwege, Blutgefäße. Neben einem variabel harten Reinflüssigkeitsstrahl ist die Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung auch eingerichtet zum Schneiden mittels Abrasivmitteln, die der Schneidflüssigkeit

beigegeben werden. Um mit Abrasiven zu schneiden, weist die Flüssigkeitsstrahl-schneidvorrichtung wenigstens eine Mischkammer auf, in der die Schneidflüssigkeit mit dem Abrasivmittel gemischt wird und dann zur Schneiddüse weitertransportiert wird.

5

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen unter Verwendung von Zeichnungen näher erläutert.

Es zeigen

10

Figur 1 - eine Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung in schematischer Darstellung und

Figur 2 - eine Schneideinheit der Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung in perspektivischer Darstellung und

15 Figur 3 - die Schneideinheit gemäß Figur 2 in geschnittener, perspektivischer Darstellung und

Figur 4 - die Schneideinheit gemäß Figur 2 in geschnittener Seitenansicht.

20

In den Figuren werden gleiche Bezugszeichen für einander entsprechende Elemente verwendet.

Die in Figur 1 dargestellte Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung weist als zentrale Komponente eine Schneideinheit 1 auf. Die Schneideinheit 1 weist eine Schneiddüse 2 zum Abgeben eines dünnen Hochdruck-Flüssigkeitsstrahls 3 auf, der als Schneidstrahl dient. Die Schneideinheit 1 weist ferner eine Aufnahmevorrichtung 4 zur Aufnahme und Fixierung einer lebenden Gewebemenge auf. Unterhalb der Aufnahmevorrichtung 4 ist eine Auffangvorrichtung 5 zum Auffangen der aus der Schnittstelle zwischen lebender Gewebemenge und Gewebeprobe austretenden Schneidflüssigkeit angeordnet.

30

Die Schneiddüse 2 ist über eine Leitung mit einem Druckerzeugungsmittel 6 verbunden. Das Druckerzeugungsmittel 6 kann z.B. als Pumpe ausgebildet sein, insbesondere als Kolbenpumpe. Durch das Druckerzeugungsmittel 6 wird Schneidflüssigkeit

aus einem Vorratsbehälter 7 entnommen, auf einen vorbestimmten Überdruck gebracht und der Schneiddüse 2 zugeführt, sodass der Flüssigkeitsstrahl 3 abgegeben wird.

- 5 Zum Fixieren einer Gewebeprobe an der Aufnahmevorrichtung 4 ist eine Unterdruckfixierungseinrichtung vorhanden, die eine Unterdruckerzeugungseinrichtung 8 aufweist, z.B. eine Pumpe zum Ansaugen von Luft.

- 10 Ferner ist eine Vorschubeinrichtung 9 vorhanden, z.B. in Form eines elektromotorisch betriebenen Linearstellers, mit dem die Aufnahmevorrichtung 4 und die Auffangvorrichtung 5 relativ zum Schneidstrahl 3 automatisch bewegbar ist, z.B. nach links und nach rechts.

- 15 Zur Steuerung der beschriebenen Komponenten weist die Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung ferner eine Steuereinrichtung 10 auf, die z.B. als speicherprogrammierbare Steuerung ausgebildet sein kann. Durch die Steuereinrichtung 10 können das Druckerzeugungsmittel 6, die Unterdruckerzeugungseinrichtung 8 und/oder die Vorschubeinrichtung 9 gesteuert werden. Hierzu können verschiedene Sensoren mit der Steuereinrichtung 10 verbunden sein, z.B. zur Regelung des durch die Unterdruckerzeugungseinrichtung 8 erzeugten Unterdrucks, zur Regelung der Vorschubgeschwindigkeit durch die Vorschubeinrichtung 9 und/oder zur Regelung des Drucks des Hochdruck-Flüssigkeitsstrahls 3.

- 25 Wie in den Figuren 2 bis 4 erkennbar ist, weist die Aufnahmevorrichtung 4 einen Haltekörper 40 mit einer sich im Wesentlichen vertikal, d.h. parallel zum Flüssigkeitsstrahl 3, erstreckenden Frontseite sowie einer im Wesentlichen senkrecht dazu angeordneten Auflage 43 auf. Auf der Auflage 43 ist als von der Auflage 43 separates Teil eine Auflagefläche 42 angeordnet, die als Einwegteil ausgebildet ist, das nach Durchführung eines Schneidvorgangs ausgetauscht wird. Auf der Auflagefläche 42
- 30 ist eine lebende Gewebemenge 11 angeordnet, aus der eine Gewebeprobe abgeschnitten wird. Wie erkennbar ist, ist der Schneidvorgang bereits etwa zu einem Drittel durchgeführt worden. Während des Schneidvorgangs wird die Auflagefläche 42 durch den Flüssigkeitsstrahl 3 mit durchschnitten. Die Auflagefläche 42 dient dabei

als Schwingungsdämpfer zur Vermeidung von Schwingungen der lebenden Gewebemenge 11.

Da ein einfaches Auflegen der Gewebemenge 11 auf der Auflagefläche 42 bei vielen Gewebearten nicht zu zufriedenstellenden Schneidergebnissen führt, ist zusätzlich zur Fixierung der Gewebemenge 11 eine Unterdruckfixierungseinrichtung vorhanden. Diese weist eine offenporige schwammartige Struktur 41 auf, die z.B. in einer Aussparung des Haltekörpers 40 eingesetzt und darin gehalten werden kann. In dem Haltekörper 40 ist ferner ein Kanal 44 vorgesehen, der bis zur Rückseite der offenporigen, schwammartigen Struktur 41 geführt ist. Der Kanal 44 wird über ein Rohr oder einen Schlauch mit der Unterdruckerzeugungseinrichtung 8 verbunden. Auf diese Weise wird die Gewebemenge 11 an der Struktur 41 durch Ansaugen fixiert.

Unterhalb der Auflage 43 ist die Auffangvorrichtung 5 zum Auffangen des aus der Schnittstelle zwischen lebender Gewebemenge 11 und der Gewebeprobe austretenden Schneidflüssigkeit angeordnet. Die Auffangvorrichtung 5 weist zunächst unmittelbar unterhalb des Flüssigkeitsstrahls 3 eine Ablenkschräge 51 auf, die in einem bestimmten Winkel, z.B. 45 Grad oder 60 Grad, zu dem Flüssigkeitsstrahl 3 abgewinkelt ist. Hierdurch wird die austretende Schneidflüssigkeit abgelenkt und verliert dadurch bereits einen Teil ihrer Energie. Die Schneidflüssigkeit wird in einen Behälter 52 mit einem Innenraum 50 geleitet, in dem kugelförmige Hartmaterialpartikel angeordnet sind. Hierdurch wird die restliche Energie der austretenden Schneidflüssigkeit dissipiert.

Der Behälter 52 kann von der Vorrichtung abgenommen werden und die darin aufgefangene Flüssigkeit kann auf diesem Wege entsorgt werden.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Bereitstellung einer Gewebeprobe aus lebendem Gewebe (11),
5 indem durch Flüssigkeitsstrahlschneiden mittels eines dünnen Hochdruck-Flüssigkeitsstrahls (3) von einer lebenden Gewebemenge (11) die Gewebeprobe als im wesentlichen planparallele Scheibe abgeschnitten wird, wobei die Zellen der Gewebeprobe vital erhalten werden und durch das Abschneiden der Gewebeprobe von der lebenden Gewebemenge (11) im Wesentlichen nicht beeinträchtigt werden.
10
2. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die lebende Gewebemenge (11) während des Flüssigkeitsstrahlschneidvorgangs auf einer auswechselbaren Auflagefläche (42) gelagert wird, wobei die
15 Auflagefläche (42) während des Abschneidens der Gewebeprobe durch den Flüssigkeitsstrahl (3) wenigstens zum Teil mit durchschnitten wird.
3. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die lebende Gewebemenge (11) an der Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung oder einem daran fixierten Bauteil mittels Unterdruck und/oder durch
20 Festkleben fixiert wird.
4. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass der Unterdruck zum Fixieren der lebenden Gewebemenge (11) variierbar ist,
25 insbesondere während des Flüssigkeitsstrahlschneidvorgangs variierbar ist.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die aus der Schnittstelle zwischen lebender Gewebemenge (11) und Gewebeprobe austretende Schneidflüssigkeit des Flüssigkeitsstrahls (3) aufgefangen und mehrstufig über wenigstens zwei unterschiedliche Energiedissipationsmittel abgeleitet wird.
6. Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung, die wenigstens folgendes aufweist:
- a) eine Schneiddüse (2) zum Abgeben eines dünnen Hochdruck-Flüssigkeitsstrahls (3),
 - b) ein Druckerzeugungsmittel (6) zur Erzeugung des Schneiddrucks einer Schneidflüssigkeit des Hochdruck-Flüssigkeitsstrahls (3),
 - c) eine Zuführungsvorrichtung (7) zur Zuführung der Schneidflüssigkeit zum Druckerzeugungsmittel (6),
 - d) eine Aufnahmevorrichtung (4) für eine lebende Gewebemenge (11) mit Fixierungsmitteln zur Fixierung der lebenden Gewebemenge (11) an der Aufnahmevorrichtung (4),
 - e) eine Vorschubeinrichtung (9) zur Erzeugung einer Relativbewegung zwischen der lebenden Gewebemenge (11) und dem Hochdruck-Flüssigkeitsstrahl (3), wobei die Vorschubeinrichtung (9) zur Erzeugung einer eindimensionalen reproduzierbaren Relativbewegung eingerichtet ist, um durch die Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung im Wesentlichen planparallele, scheibenförmige Gewebeproben von der lebenden Gewebemenge (11) abzuschneiden.
7. Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung zur Abgabe eines sterilen Hochdruck-Flüssigkeitsstrahls (3) eingerichtet ist.
8. Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung nach einem der Ansprüche 6 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung als Fixierungsmittel wenigstens eine Unterdruckfixiereinrichtung (8, 41) aufweist, die zum Unterdruck-fixieren der lebenden Gewebemenge (11) an der Aufnahmevorrichtung (4) eingerichtet ist.

9. Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die Unterdruckfixiereinrichtung (8, 41) wenigstens eine offenporige, schwammartige Struktur (41) mit einer Ansaugfläche zum Ansaugen der lebenden Gewebemenge (11) an die offenporige, schwammartige Struktur (41) aufweist.
10. Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung eine Auffangvorrichtung (5) zum Auffangen der aus der Schnittstelle zwischen lebender Gewebemenge (11) und Gewebeprobe austretenden Schneidflüssigkeit aufweist.
11. Verwendung einer Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung nach einem der Ansprüche 6 bis 10 zur Bereitstellung einer Gewebeprobe aus lebendem Gewebe, indem durch die Flüssigkeitsstrahlschneidvorrichtung mittels eines dünnen Hochdruck-Flüssigkeitsstrahls (3) von einer lebenden Gewebemenge (11) die Gewebeprobe als im wesentlichen planparallele Scheibe abgeschnitten wird, wobei die Zellen der Gewebeprobe vital erhalten werden und durch das Abschneiden der Gewebeprobe von der lebenden Gewebemenge (11) im Wesentlichen nicht beeinträchtigt werden.

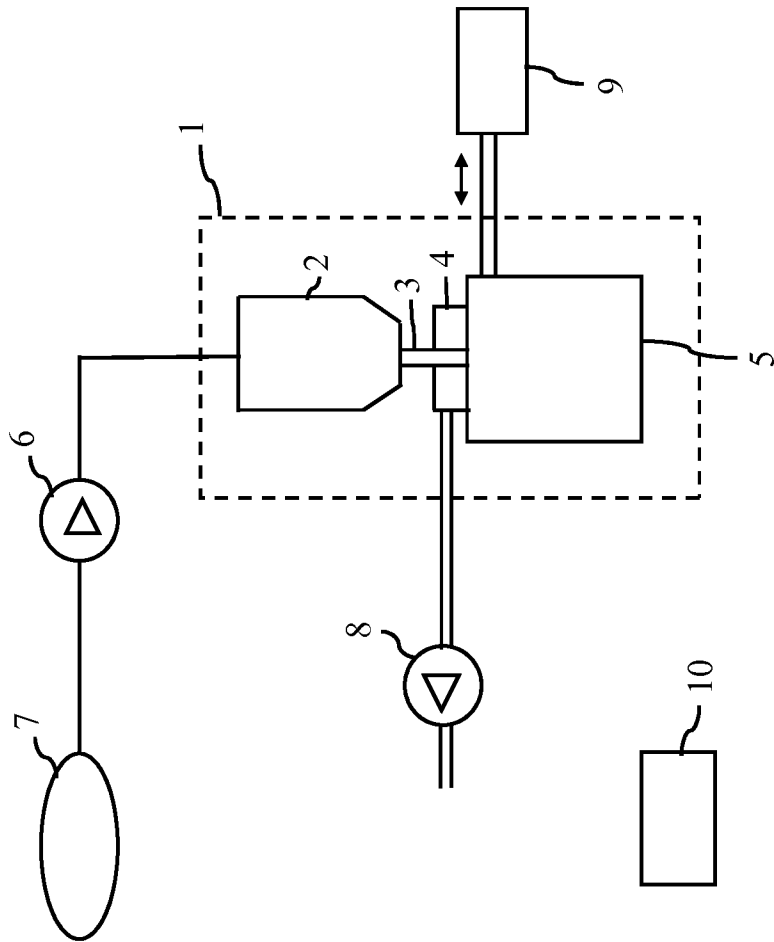


Fig. 1 /4

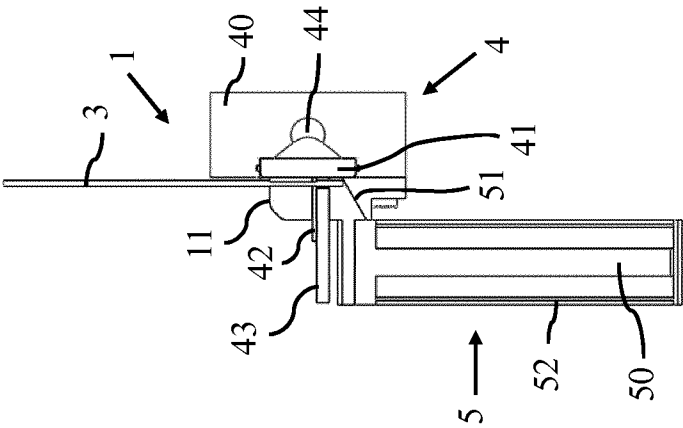


Fig. 2 / 4

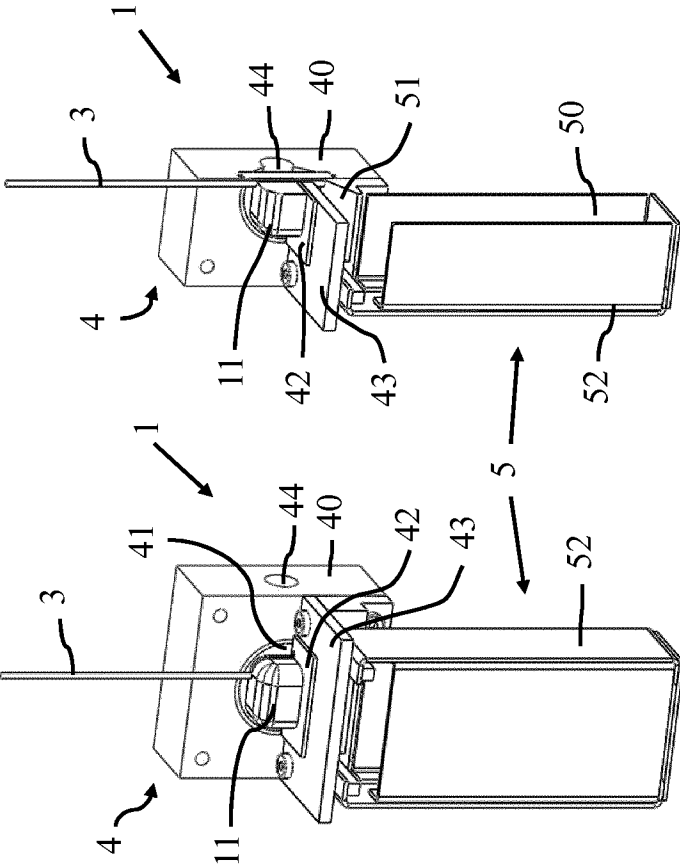


Fig. 3 / 4

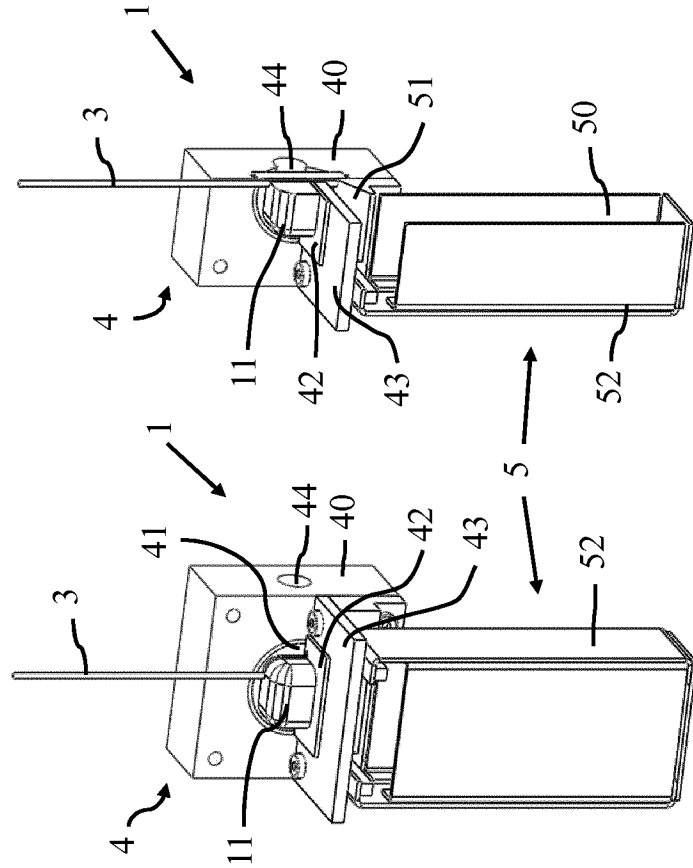


Fig. 4 / 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/071131

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N1/06 G01N1/28 B24C1/04 B24C3/00 B26F3/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N A61B B24C B26F G05B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HIRVONEN J ET AL: "Microcutting of living tissue slices and stem cell colonies by using mechanical tool and liquid jet", BIOMEDICAL ROBOTICS AND BIOMECHATRONICS, 2008. BIOROB 2008. 2ND IEEE RAS&EMBS INTERNATIONAL CONFERENCE ON, IEEE, PISCATAWAY, NJ, USA, 19 October 2008 (2008-10-19), pages 612-617, XP031413344, ISBN: 978-1-4244-2882-3 abstract II. METHODS; figure 1 III. A. Tissue samples IV.B. Liquid Jet Cutting; figure 4 ----- -/--	1-11
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
8 December 2017		22/12/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bamière, François

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/071131

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/197030 A1 (FRY MICHAEL ALAN [US] ET AL) 16 July 2015 (2015-07-16)	6,8,9
A	paragraphs [0014], [0018], [0019] paragraph [0034] paragraph [0040] paragraphs [0043] - [0045] -----	3,4
A	DE 10 2013 102671 A1 (GÜHRING KG [DE]) 18 September 2014 (2014-09-18) paragraphs [0043] - [0048]; figure 1 -----	5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/071131

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2015197030 A1	16-07-2015	AU 2014376197 A1	16-06-2016
		CA 2932151 A1	16-07-2015
		EP 3091916 A1	16-11-2016
		US 2015197030 A1	16-07-2015
		US 2017212014 A1	27-07-2017
		WO 2015105669 A1	16-07-2015

DE 102013102671 A1	18-09-2014	NONE	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV. G01N1/06	G01N1/28	B24C1/04 B24C3/00 B26F3/00
ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
G01N A61B B24C B26F G05B		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	HIRVONEN J ET AL: "Microcutting of living tissue slices and stem cell colonies by using mechanical tool and liquid jet", BIOMEDICAL ROBOTICS AND BIOMECHATRONICS, 2008. BIOROB 2008. 2ND IEEE RAS&EMBS INTERNATIONAL CONFERENCE ON, IEEE, PISCATAWAY, NJ, USA, 19. Oktober 2008 (2008-10-19), Seiten 612-617, XP031413344, ISBN: 978-1-4244-2882-3 Zusammenfassung II. METHODS; Abbildung 1 III. A. Tissue samples IV.B. Liquid Jet Cutting; Abbildung 4 ----- -/--	1-11
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
8. Dezember 2017		22/12/2017
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde		Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bamière, François

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2015/197030 A1 (FRY MICHAEL ALAN [US] ET AL) 16. Juli 2015 (2015-07-16)	6,8,9
A	Absätze [0014], [0018], [0019] Absatz [0034] Absatz [0040] Absätze [0043] - [0045] -----	3,4
A	DE 10 2013 102671 A1 (GÜHRING KG [DE]) 18. September 2014 (2014-09-18) Absätze [0043] - [0048]; Abbildung 1 -----	5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2017/071131

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2015197030 A1	16-07-2015	AU 2014376197 A1	16-06-2016
		CA 2932151 A1	16-07-2015
		EP 3091916 A1	16-11-2016
		US 2015197030 A1	16-07-2015
		US 2017212014 A1	27-07-2017
		WO 2015105669 A1	16-07-2015

DE 102013102671 A1	18-09-2014	KEINE	
