



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 27 137 T2** 2006.06.22

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 058 827 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 27 137.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/04159**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 909 619.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/044032**

(86) PCT-Anmeldetag: **25.02.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **02.09.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **13.12.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **07.09.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.06.2006**

(51) Int Cl.⁸: **G01N 1/31 (2006.01)**
B01L 7/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
32676 27.02.1998 US

(73) Patentinhaber:
Cytologix Corp., Cambridge, Mass., US

(74) Vertreter:
Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
**BOGEN, A., Steven, Sharon, US; LOEFFLER, H.,
Herbert, Arlington, US; PURBRICK, A., John,
Arlington, US**

(54) Bezeichnung: **OBJEKTTRÄGERFÄRBEVORRICHTUNG MIT WAHLFREIEM ZUGRIFF UND UNABHÄNGIGER
OBJEKTTRÄGERHEIZUNGSREGELUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0001] Gewebeabschnitte oder monomolekulare Zellschichten werden gewöhnlich sowohl in der Forschung als auch für Zwecke der klinischen Diagnose durch mikroskopische Untersuchung begutachtet. Dünne Gewebeabschnitte oder Zellenpräparate haben gewöhnlich eine Dicke von 1–10 µm und sind im unbehandelten Zustand nahezu lichtdurchlässig. Um verschiedene histologische Merkmale sichtbar zu machen, sind mit der Zeit eine große Vielzahl von Färbungsprozeduren entwickelt worden, die verschiedene zelluläre oder extrazelluläre Komponenten der Gewebe hervorheben. Histochemische Färbemittel, die gewöhnlich außerdem als "spezielle Färbemittel" bezeichnet werden, verwenden chemische Reaktionen, um verschiedene chemische Anteile zu färben. Immunohistochemische Färbemittel verwenden Antikörper als Sonden, um bestimmte Proteine zu färben, gewöhnlich über Enzymablagerung eines gefärbten Niederschlags. Alle diese histochemischen und immunohistochemischen Färbemittel erfordern das Hinzufügen und das Entfernen von Reagenzien in einer definierten Folge während spezifischer Zeitperioden bei definierten Temperaturen. Deswegen gibt es einen Bedarf an einer Objektträger-Färbereinrichtung, die unter Computersteuerung nach Festlegung durch den Technologen eine Vielzahl von Färbungen gleichzeitig ausführen kann.

[0002] Eine erste Objektträger-Färbereinrichtung für die Immunohistochemie wurde durch David Brigati M.D. im US-Patent Nr.4.731.335 beschrieben. In dieser Offenbarung wurden Mikroskop-Objektträger nahe zueinander angeordnet, um Kapillarzywischenräume zu bilden. Die Paare aus Objektträgern wurden in einer Halterung angebracht, die durch einen mechanischen Arm in drei Achsen bewegt werden konnte. Wenn die Objektträger erwärmt werden sollten, wurden alle Objektträger als eine Gruppe in eine befeuchtete Heizkammer bewegt. Deswegen besteht bei diesem Aufbau keine Möglichkeit des zufälligen Zugriffs.

[0003] Bei einer weiteren Objektträger-Färbereinrichtung von Rogers und Sullivan, US-Patent Nr. 4.043.292, sind Objektträger an einem Drehkarussell angebracht. Bei ihrer Erfindung werden die Objektträger erwärmt, indem ein erwärmter Luftstrom über die Objektträger geleitet wird. Alle Objektträger werden auf die gleiche Temperatur erwärmt.

[0004] Wooton, McLeod und Read offenbaren im US-Patent Nr. 5.231.029 eine weitere Objektträger-Färbereinrichtung, die die Möglichkeit der Erwärmung besitzt. Bei dieser Erfindung ist eine Dampfkammer vorgesehen, um Objektträger zu erwärmen. Die Luftfeuchtigkeit in der Dampfkammer ist derart,

dass sie geringfügig unter 100 % liegt. Wenn die Objektträger erwärmt werden sollen, werden sie in der Kammer angeordnet. Da sich die Objektträger entweder in oder außerhalb der Kammer befinden, müssen alle Objektträger auf die gleiche Heiztemperatur gebracht werden, wobei die Temperatur näherungsweise die des Dampfes ist (100 °C).

[0005] Eine kürzlich beschriebene Objektträgerchargen-Färbereinrichtung, die von Ventana Medical Systems, Inc. vertrieben wird, ist im US-Patent Nr. 5.595.707 an Copeland u. a. offenbart. Bei dieser Offenbarung werden Objektträger auf einem Drehkarussell angeordnet, wobei anschließend Reagenzien hinzugefügt werden und von der Objektträgeroberfläche abgespült werden. Die Objektträger-Färbereinrichtung enthält eine Heizkammer, die durch das Einleiten von warmer Luft beheizt wird. Ein Temperaturfühler ist in der Kammer enthalten, um eine Temperaturreückkopplung zu einem Mikroprozessor zu schaffen. Ähnlich wie bei den anderen Objektträger-Färbereinrichtungen, die oben beschrieben wurden, müssen alle Objektträger auf die gleiche Temperatur gebracht werden.

[0006] Gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine automatisierte Vorrichtung für die Präparation oder Inkubation biologischer Proben geschaffen, die umfasst: eine bewegliche Plattform, die mehrere biologische Proben tragen kann; eine Heizeinrichtung, die wenigstens einen Objektträger beheizt; einen Computer, der die gewünschte Temperatur für die Heizeinrichtung bestimmt, wobei der Computer abseits der Plattform angebracht ist; eine Heizungssteuerung, die eine elektronische Temperatursteuerungs-Schaltungsanordnung und eine Datenkommunikationsverbindung, die den Computer mit der elektronischen Temperatursteuerungs-Schaltungsanordnung verbindet, umfasst; gekennzeichnet durch mehrere Heizeinrichtungen, die auf der beweglichen Plattform angeordnet sind, wovon jede Wärme für eine oder mehrere Proben bereitstellt; wobei die Heizungssteuerung die Heizeinrichtungen unabhängig voneinander steuert, wobei die Heizungssteuerung die elektronische Temperatursteuerungs-Schaltungsanordnung umfasst, die an der beweglichen Plattform angebracht ist und elektrische Leistung für mehrere Heizeinrichtungen in der Weise zuführt, dass unterschiedliche Proben auf unterschiedliche Temperaturen beheizt werden können; und wobei die Datenkommunikationsverbindung den Computer mit der elektronischen Temperatursteuerungs-Schaltungsanordnung, die an der beweglichen Plattform angebracht ist, verbindet, so dass die elektronische Temperatursteuerungs-Schaltungsanordnung elektrische Leistung in geeigneter Menge für jede der Heizeinrichtungen bereitstellt, so dass jede Heizeinrichtung auf die durch den Computer bestimmte Temperatur beheizt wird.

[0007] In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zum Heizen mehrerer biologischer Proben geschaffen, die auf einer beweglichen Plattform in einem automatisierten Probenpräparationsinstrument angebracht sind, wobei das Verfahren umfasst: Positionieren wenigstens einer biologischen Probe auf einer Plattform, wobei die Plattform sich in Bezug auf eine feste Baueinheit-Basis bewegen kann; und Bestimmen einer Temperatur für eine Behandlung der Probe durch eine Schnittstelle eines Computers; Liefern von elektrischem Strom mittels einer Temperatursteuereinheit und Steuern der Temperatursteuereinheit mittels einer Datenkommunikationsverbindung, die den Computer mit der Temperatursteuereinheit verbindet; gekennzeichnet durch: Anbringen mehrerer Heizeinrichtungen an der Plattform; und Zuführen von elektrischem Strom an die Heizeinrichtungen mittels der Temperatursteuereinheit, die an der Plattform angebracht ist; wobei die Datenkommunikationsverbindung den Computer mit der an der beweglichen Plattform angebrachten Temperatursteuereinheit verbindet, wobei die Anzahl der elektrischen Leiter in der Datenkommunikationsverbindung geringer als die Anzahl der Heizeinrichtungen ist.

[0008] Die beschriebenen Ausführungsformen der Erfindung sind verbesserte Vorrichtungen zum Färben von Objektträgern für die Aufbringung und das Entfernen von Reagenzien von biologischen Gewebeabschnitten, die auf Mikroskop-Objektträgern angeordnet sind. Die Verbesserung betrifft die Möglichkeit des zufälligen Zugriffs der Objektträger-Färbereinrichtung, d. h. eine Objektträger-Färbereinrichtung, die eine Prozedur aus einer Liste von Prozeduren an einer beliebigen biologischen Probe aus einer Vielzahl von biologischen Proben, die auf Mikroskop-Objektträgern angeordnet sind, ausführt. Da verschiedene Prozeduren Wärme zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfordern, um die Geschwindigkeit der chemischen Reaktion zu verbessern, sind Mittel entwickelt worden, um Objektträger unabhängig von den Temperaturen anderer Objektträger auf unterschiedliche Temperaturen zu erwärmen. Diese Erfindung ermöglicht das Erwärmen jedes Objektträgers auf seine eigene festgelegte Temperatur.

[0009] Jedes der oben beschriebenen Systeme könnte möglicherweise so modifiziert werden, dass ihre Heizungssteuerungssysteme vervielfacht werden, um mehrere Pegel der Heizungssteuerung zu schaffen. Gegenwärtig sind z. B. kommerzielle thermische umlaufend betriebene Einrichtungen verfügbar, die vier unterschiedliche Heizblöcke enthalten, die den gleichen Mikroprozessor gemeinsam verwenden. Der Typ des festverdrahteten Temperatursteuermechanismus, der vier verschiedene Blöcke heizt und kühlt, wäre jedoch teuer und aufwändig, wenn die Anzahl der unabhängigen Proben größer wird. In der bevorzugten Ausführungsform der vorlie-

genden Erfindung werden z. B. 49 unabhängige Heizpositionen beschrieben. Wird angenommen, dass zwei Leiter Leistung an die Heizeinrichtung bereitstellen und zwei Leiter eine Temperaturrückkopplung von jedem Heizfühler schaffen, müsste eine Gesamtzahl von 196 Leitern zwischen die verschiedenen Heizeinrichtungen und die Computersteuerungs-Schaltungsanordnung geschaltet werden. Die Anordnung aller Leiter in einer Kabelschleife zwischen einem feststehenden Computer und einer beweglichen Objektträger-Färbereinrichtung stellt eine weitere Schwierigkeit dar, wobei die Kosten für Herstellung und Wartung ansteigen.

[0010] Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung ist eine bewegliche Plattform, die vorzugsweise ein Karussell ist, so beschaffen, dass sie mehrere Mikroskop-Objektträger, die biologische Proben enthalten, trägt. Im Einzelnen sind mehrere flache Heizstationen auf der Plattform vorgesehen, wobei jede Heizstation wenigstens einen Mikroskop-Objektträger trägt, wobei in einer bevorzugten Ausführungsform jede Heizoberfläche einen einzelnen Mikroskop-Objektträger trägt. Die Heizstationen werden einzeln gesteuert, um die Temperaturen, auf die die Objektträger beheizt werden, zu steuern.

[0011] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung sind mehrere Heizeinrichtungen, die jeweils wenigstens einen Objektträger beheizen können, einer beweglichen Plattform zugeordnet, die so beschaffen ist, dass sie mehrere Mikroskop-Objektträger trägt. Jede Heizeinrichtung enthält einen Heizelementsatz, wobei jeder Satz wenigstens ein Heizelement aufweist. Eine elektronische Temperatursteuerungsschaltung, die auf der beweglichen Plattform angebracht ist, liefert elektrische Leistung an das Heizelement, so dass jeder Heizelementsatz auf eine unterschiedliche Temperatur beheizt werden kann. Eine Benutzerschnittstelle, die abseits der beweglichen Plattform angebracht ist, legt die gewünschten Temperaturen für die Mikroskop-Objektträger über eine Kommunikationsverbindung mit der elektronischen Temperatursteuerungsschaltung fest.

[0012] Die Kommunikationsverbindung ist vorzugsweise eine Gruppe von Leitern, wobei die Anzahl der Leiter geringer als die Anzahl der Heizungselemente ist. Zu diesem Zweck kann die elektronische Temperatursteuerungsschaltung ein Schieberegister enthalten, das Steuerungsdaten von der Benutzerschnittstelle empfängt, wobei mehrere Schieberegister von mehreren Steuerungseinrichtungen miteinander verkettet sind. Einzelne Temperaturfühler können außerdem vorgesehen sein, um Temperaturrückkopplungsinformationen an die elektronische Temperatursteuerungsschaltung bereitzustellen.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNG

[0013] Die oben genannten sowie weitere Aufgaben, Merkmale und Vorteile der Erfindung werden aus der folgenden genaueren Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen der Erfindung deutlich, die in der beigefügten Zeichnung dargestellt sind, wobei in allen verschiedenen Ansichten gleiche Bezugszeichen die gleichen Teile bezeichnen. Die Zeichnung ist nicht notwendigerweise maßstabsgerecht, wobei statt dessen die Betonung auf die Darstellung der Prinzipien der Erfindung gelegt ist.

[0014] [Fig. 1](#) ist eine perspektivische Ansicht einer ersten Objektträger-Färbereinrichtung, die nicht der Erfindung entspricht;

[0015] [Fig. 2](#) ist eine Draufsicht eines Objektträgerrahmens, der fünf abgedichtete Hohlräume über fünf unterschiedlichen Objektträgern, die Gewebeproben halten, schafft;

[0016] [Fig. 3](#) ist eine Draufsicht einer Objektträgerrahmen-Basis;

[0017] [Fig. 4](#) ist eine Unteransicht eines Objektträgerrahmen-Gehäuses;

[0018] [Fig. 5](#) ist eine Draufsicht des Objektträgerrahmen-Gehäuses, wobei fünf Mikroskop-Objektträger in ihren geeigneten Positionen sind und der Bereich gezeigt ist, der beheizt wird;

[0019] [Fig. 6](#) ist eine Schnittansicht eines Objektträgerrahmens, der auf dem Objektträgerrotor ruht;

[0020] [Fig. 7](#) ist eine schematische Darstellung des Verdrahtungsplans von Heizeinrichtung und Fühler auf dem Objektträgerrahmen sowie der Verbindung mit der Temperatursteuereinheit;

[0021] [Fig. 8](#) ist eine seitliche Schnittansicht eines Abgabemechanismus mit Einsatzpumpe in der Station zum Abgeben und Entfernen von Flüssigkeiten;

[0022] [Fig. 9](#) ist eine seitliche Schnittansicht einer Abgabestation für große Flüssigkeitsmengen, die in der Station zum Abgeben und Entfernen von Flüssigkeiten aufgenommen ist;

[0023] die [Fig. 10A](#) und [Fig. 10B](#) sind seitliche Schnittansichten eines Unterdruckschlauches und Transportmechanismus zum Entfernen von flüssigen Reagenzien und Waschfluiden von Objektträgern, die sich auf dem Objektträgerrotor befinden,

[0024] [Fig. 11A](#) ist eine seitliche Schnittansicht eines Ansaugkopfes, die seine Beziehung zu dem Glasobjektträger in dem Objektträgerrahmen zeigt;

[0025] [Fig. 11B](#) ist eine untere Vorderansicht des Ansaugkopfes;

[0026] [Fig. 12](#) ist eine perspektivische Ansicht einer zweiten Objektträger-Färbereinrichtung gemäß der Erfindung;

[0027] [Fig. 13](#) ist eine perspektivische Ansicht der Flüssigkeitshandhabungszone der zweiten Objektträger-Färbereinrichtung;

[0028] die [Fig. 14A](#) und [Fig. 14B](#) sind seitliche Schnittansichten der Flüssigkeitsansaugstation der zweiten Objektträger-Färbereinrichtung, wobei der Ansaugkopf sich in der abgesenkten Position ([Fig. 14A](#)) und in der angehobenen Position ([Fig. 14B](#)) befindet;

[0029] [Fig. 15](#) ist eine schematische Darstellung der Durchlässe für Abfallflüssigkeiten der zweiten Objektträger-Färbereinrichtung;

[0030] [Fig. 16](#) ist eine schematische Darstellung der Durchlässe zum Abgeben von großen Flüssigkeitsmengen der zweiten Objektträger-Färbereinrichtung;

[0031] [Fig. 17](#) ist eine schematische Darstellung der einzelnen Heizeinrichtungen auf dem Objektträgerrotor und der Temperatursteuerungskarten, die an dem Objektträgerrotor angebracht sind; und

[0032] die [Fig. 18A–D](#) sind ein Prinzipschaltplan der elektronischen Schaltungsanordnung der Temperatursteuerungskarte.

[0033] Die [Fig. 1](#) bis 11 veranschaulichen eine Objektträger-Färbereinrichtung, die nicht der Erfindung entspricht, da die Temperatursteuerungseinrichtung in einer festen Position auf der Baueinheit-Basis und nicht auf einer beweglichen Plattform angebracht ist. Weitere Aspekte der Objektträger-Färbereinrichtung der Erfindung sind jedoch in den [Fig. 1](#) bis 11 dargestellt und deshalb ist die Beschreibung, die die [Fig. 1](#) bis 11 betrifft, aus Gründen der Vollständigkeit in dieser Spezifikation enthalten.

GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0034] [Fig. 1](#) zeigt eine erste Objektträger-Färbereinrichtung **1** in einer perspektivischen Ansicht. Die erste Objektträger-Färbereinrichtung **1** umfasst im Allgemeinen eine im Wesentlichen kreisförmige Baueinheit-Basis **2**, einen Objektträgerrotor **3**, der auf der Baueinheit-Basis **2** drehbar ist, einen Reagenzrotor **4**, der ebenfalls auf der Baueinheit-Basis drehbar ist, und eine Station **5** zum Abgeben und Entfernen von Flüssigkeiten.

[0035] Der Objektträgerrotor **3** wird durch einen

(nicht gezeigten) Servomotor drehbar angetrieben und trägt zehn Objektträgerrahmen **6**, die darin radial eingesetzt sind und von ihm abnehmbar sind. Eine Draufsicht eines einzelnen Objektträgerrahmens **6** ist in [Fig. 2](#) gezeigt. Dabei sind Positionen für fünf Objektträger jeweils mit einer Gewebeprobe in den Positionen **7a** bis **7e** gezeigt. Der Objektträgerrahmen **6** umfasst eine Objektträgerrahmen-Basis **8**, die in [Fig. 3](#) gezeigt ist. Die Objektträgerrahmen-Basis **8** enthält einen beheizten Bereich **9**, der jeweils unter den Objektträgerpositionen **7a** bis **7e** liegt und jeweils ein (nicht gezeigtes) Widerstandsheizelement enthält. Die Heizelemente sind einteilig in der Objektträgerrahmen-Basis **8** ausgebildet. Elektrische Energie zum Versorgen der Heizelemente wird von der Bauelement-Basis **2** über erste und zweite Kontakte **10** in den Objektträgerrahmen **6** geliefert. Ferner ermöglichen dritte und vierte Kontakte **11** eine Temperaturerfassung der beheizten Bereiche über Thermoelemente, die ebenfalls in der Objektträgerrahmen-Basis **8** ausgebildet sind. In der Praxis werden insgesamt drei Verbinder benötigt, da die Kontakte **10** und **11** die gleiche Masseverbindung gemeinsam nutzen. Deshalb bleibt einer der Verbinder **11** unbenutzt.

[0036] Ein Objektträgerrahmen-Gehäuse **12** ist so beschaffen, dass es über der Objektträgerrahmen-Basis liegt. [Fig. 4](#) ist eine Draufsicht des Objektträgerrahmen-Gehäuses **12**, die im Wesentlichen einen starren Kunststoff- oder Metallrahmen **13** mit fünf ovalen Löchern **14a–14e** zeigt, die jeweils den Objektträgerpositionen **7a** bis **7e** entsprechen. Eine Silikonummidichtung **15** ist außerdem unter dem Rahmen **13** vorgesehen. Wieder in [Fig. 2](#) ist das Objektträgerrahmen-Gehäuse **12**, das die Dichtung **15** und den Rahmen **13** enthält, durch zwei Inbusschrauben **16** auf die Objektträgerrahmen-Basis **8** geschraubt, um einzelne abgedichtete Hohlräume mit einer Tiefe von etwa 5–10 mm (0,2–0,4 Zoll) über jedem mit einer Gewebeprobe versehenen Objektträger zu schaffen, der jeweils an den Objektträgerpositionen **7a** bis **7e** angeordnet ist. Folglich kann eine Gesamtmenge von 3 ml von Reagenzien und/oder Spülflüssigkeit in Kontakt mit den Gewebeproben von jedem der Objektträger angeordnet werden, wobei jedoch eine maximale Menge von 2 ml bevorzugt ist. Da die Silikondichtung **15** durch den Rahmen **13** gegen die (nicht gezeigten) Mikroskop-Objektträger zusammengedrückt wird, sind die Hohlräume über jedem der Rahmenpositionen untereinander abgedichtet.

[0037] [Fig. 5](#) ist eine Draufsicht einer Objektträgerrahmen-Basis **8** mit fünf Mikroskop-Objektträgern **17** in den Positionen, die in [Fig. 3](#) mit **7a** bis **7e** bezeichnet sind. Der Bereich jedes Objektträgers **17**, der Hohlräume bildet, die durch die Silikonummidichtung **15** und Löcher **14a** bis **14e** begrenzt werden, ist durch eine näherungsweise rechtwinklige Linie **18** angegeben, die die Kammerwand markiert. Der Bereich, der durch die schraffierten Balken bezeichnet

ist, gibt den Bereich der Objektträgerrahmen-Basis **8** an, der Heizelemente **9** enthält. Der gesamte beheizte Bereich (schraffierte Balken) wird auf die gleiche Temperatur angehoben, wodurch die Gruppe aus fünf Objektträgern auf die gleiche gewünschte Temperatur gebracht wird. Der Abschnitt jedes Objektträgers **17**, der sich nicht über dem beheizten Bereich befindet, trägt im Allgemeinen keine biologische Gewebeprobe. Er wird stattdessen für Kennzeichnungszwecke verwendet.

[0038] [Fig. 6](#) ist eine Schnittansicht einer montierten Objektträgerrahmen-Basis **8** und eines Gehäuses, die zuvor gemeinsam als der Objektträgerrahmen **6** bezeichnet wurden. Der Mikroskop-Objektträger **17** wird zwischen der Objektträgerrahmen-Basis **8** und dem Gehäuse **12** in Position gehalten. Der Objektträgerrahmen **6** ruht auf dem Objektträgerrotor **3**. In dieser Ansicht wird die elektrische Verbindung zwischen dem Objektträgerrahmen **6** und einem Kantenverbinder **19** veranschaulicht. Vier Kantenverbinder pro Objektträgerrahmen **6** sind vorgesehen (Kontakte **10** und **11** in [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#)). Die elektrische Leitung wird von dem Kantenverbinder **19** über eine isolierte Durchführung **20** durch den Objektträgerrotor zu einem Anschluss unter dem Objektträgerrotor **3** geführt. Eine Leitung verbindet dann den Anschluss mit einer Leistungsquelle oder einer Steuerungsschaltungsanordnung (nicht gezeigt).

[0039] [Fig. 7](#) ist eine schematische Darstellung, die zwei von den zehn Schaltungen mit Heizeinrichtung **91** und Fühler **92** zeigt, die auf dem Instrument-Objektträgerrotor angeordnet sein können. Die Heizeinrichtung ist schematisch als ein Widerstandselement dargestellt und entspricht dem beheizten Bereich (schraffierte Balken) von [Fig. 5](#). Die Kontakte **10** und **11** nutzen eine gemeinsame Masseverbindung, wodurch einer der vier Verbinder unbenutzt bleibt. Jede der Schaltungen speist eine Temperatursteuereinrichtung, die am Bezugszeichen **21** schematisch dargestellt ist. Von jedem Objektträgerrahmen führen drei Leiter zu der Temperatursteuereinheit **21**, und zwar ein Heizeinrichtung-Versorgungsleiter **22**, ein Fühlerleiter **23** und eine Masseverbindung **24**. Die Temperatursteuereinheit **21** ist an einer festen Position an der Baueinheit-Basis **2** angebracht. Da sich die Heizeinrichtungen und die Fühler häufig bewegen, sind sie über eine (nicht gezeigte) Kabelschleife mit der feststehenden Temperatursteuereinheit **21** verbunden. Die Kabelschleife enthält die Leiter von allen Kantenverbindern **19**. Bei den Leitern ist eine ausreichende Zusatzlänge vorgesehen, so dass sich die Kabelschleife um die Objektträgerrotorachse bewegt, wenn sich der Objektträgerrotor dreht. Der Objektträgerrotor **3** dreht sich nicht um mehr als eine vollständige Umdrehung in jeder Richtung. Die Leiter in der Kabelschleife sind vorzugsweise mit einem Kabelbinder miteinander gebündelt, so dass einzelne Leiter unter dem Objektträgerrotor **3** sich nicht verwickeln

oder erfasst werden. Da pro Schaltung drei Leiter vorhanden sind (die Leiter 22 bis 24) und zehn Objektträgerahmen **6** auf dem Objektträgerrotor **3** vorhanden sind, enthält die Kabelschleife eine minimale Anzahl von 30 Leitern.

[0040] In [Fig. 1](#) ist der Reagenzrotor **4** über dem Objektträgerrotor **3** positioniert. Dieser Reagenzrotor ist in ähnlicher Weise so beschaffen, dass er sich auf der Baueinheit-Basis **2** dreht und er wird durch einen weiteren (nicht gezeigten) Servomotor unter Computersteuerung (nicht gezeigt) angetrieben. Der Reagenzrotor **4** und der Objektträgerrotor **3** drehen sich unabhängig voneinander. Der Reagenzrotor **4** ist so beschaffen, dass er bis zu zehn Einsatzrahmen **25** tragen kann. Jeder dieser Einsatzrahmen **25** ist von dem Reagenzrotor **4** abnehmbar und kann wahlweise an einem von zehn möglichen Verbindungspunkten angebracht werden. Jeder Einsatzrahmen **25** kann fünf der Einsatzpumpen **46** tragen.

[0041] Die Abgabestation **5** umfasst im Allgemeinen einen weichen Hammer **26** für einen Eingriff an einen Abschnitt der Einsatzpumpen **46**. Die Einsatzpumpen **46** sind so konstruiert, dass sie eine Flüssigkeit abgeben, wenn ein Abschnitt der Einsatzpumpe **46**, der als Messkammer **42** der Einsatzpumpe **46** bezeichnet wird, zusammengedrückt wird. Eine Abgabe ist von jeder der mehreren Einsatzpumpen möglich, indem der Reagenzrotor so gedreht wird, dass eine gewünschte Einsatzpumpe **46** auf den Hammer **26** ausgerichtet ist. Das schafft die Möglichkeit der Abgabe von genau gemessenen Mengen des Reagenzes auf einen beliebigen Objektträger, der unter der Einsatzpumpe **46** angrenzend an die Betätigungseinrichtung **26** positioniert ist. Der Mechanismus zum Abgeben von der Einsatzpumpe **46** ist in [Fig. 8](#) genauer gezeigt. Der Hammer **26** wird durch ein Magnetventil oder einen Linearschrittmotor **43** angetrieben, der an einer Vorderwand **44** angebracht ist, die mit der Baueinheit-Basis **2** verbunden ist. In [Fig. 8](#) ist der Hammer so gezeigt, dass er den Abschnitt der Messkammer **42** der Einsatzpumpe zusammendrückt. Es ist wichtig, dass die Geschwindigkeit der Kompression durch den Hammer **26** an der Messkammer **42** eingestellt werden kann. Andernfalls wird eine zu schnelle Kompression ein übermäßig kraftvolles Ausspritzen von Reagenz aus der Messkammer **42** bewirken, wodurch möglicherweise der darunter liegende Gewebeabschnitt beschädigt wird. Deswegen ist anstelle eines Magnetventils ein Linearschrittmotor bevorzugt. Als weitere Alternative könnte der hin- und hergehende Hammer der Abgabebetätigungseinrichtung die Form eines Nockens, der durch einen Drehmotor angetrieben wird, besitzen, der an der Messkammer **42** in Eingriff gelangt, so dass die Drehung des Nockens die Messkammer zusammendrückt.

[0042] Die Einsatzpumpe **46** enthält einen Flüssig-

keitsbehälter **45** und die Messkammer **42**. Der Flüssigkeitsbehälter **45**, der bei dieser ersten Objektträger-Färbereinrichtung **1** gezeigt ist, ist ein Injektions-spritzenzylinder. Die Messkammer **42** enthält ein komprimierbares Elastomergehäuse mit einem (nicht gezeigten) Einweg-Einlassventil und einem (nicht gezeigten) Einweg-Auslassventil, wobei beide Ventile auf eine Abwärtsrichtung der Fluidströmung ausgerichtet sind. Wenn der Hammer **26** die Messkammer **42** zusammendrückt, wird das darin enthaltene flüssige Reagenz ausgestoßen. Wenn die Kompressionskraft entfernt wird, bewirkt der Unterdruck, der durch die Ausdehnung des Elastomergehäuses erzeugt wird, wenn es versucht, seine ursprüngliche, nicht komprimierte Form wieder einzunehmen, dass Flüssigkeit von dem Flüssigkeitsbehälter **45** einfließt. Auf diese Weise bewirkt eine wiederholte Kompression der Messkammer **42** das wiederholte Abgeben von kleinen Teilmengen des Reagenzes. Alternative Einsatzpumpen sind in den US-Patenten Nr.5.947.167 und Nr.6.092.695 dargestellt.

[0043] Die Abgabestation **5** enthält ferner Mittel zum Abgeben von Flüssigkeiten aus einer Großraumflasche ([Fig. 9](#)). Großraum-Flüssigkeitsflaschen **27** können Flüssigkeit an jeden der Mikroskop-Objektträger **17** auf einem der Objektträgerahmen **6** über Ablaufröhren **28** liefern. Jede Großraum-Flüssigkeitsflasche **27** ist mit ihrer eigenen Ablaufröhre **28** verbunden. Großraum-Flüssigkeitsflaschen **27** werden durch eine (nicht gezeigte) Pumpe mit Druckbeaufschlagung. Die (nicht gezeigte) Ausflussröhre jeder Großraum-Flüssigkeitsflasche **27** verläuft durch ein Ventil **47**, das die Strömung von Flüssigkeit von dieser Flasche regelt. Durch Öffnen des Ventils für eine definierte Zeitperiode unter Computersteuerung (nicht gezeigt) kann bei einem definierten Druck in der Flasche **27** eine bekannte Flüssigkeitsmenge auf den Objektträger **17** abgegeben werden. Die Flüssigkeiten, die sich in den Flaschen **27** befinden, sind jene Flüssigkeiten, die bei vielen unterschiedlichen Prozeduren wiederholt verwendet werden, wie etwa Wasser, Salzlösung und Alkohol.

[0044] Wie in [Fig. 9](#) gezeigt ist, werden die Großraum-Flüssigkeitsflaschen **27** in eine aufnehmende Gewindekappe **48** geschraubt, die an der Unterseite der horizontalen oberen Wand **49** des Stationsrahmens befestigt ist. Druckluft von einem (nicht gezeigten) Kompressor wird durch einen Druckregler **50** an jede Großraum-Flüssigkeitsflasche **27** bereitgestellt. Rohrleitungen von dem Druckregler **51** leiten die Druckluft zum Einlass der Großraum-Flüssigkeitsflasche **27**. Der Druck über der Flüssigkeit ermöglicht, dass die Flüssigkeit durch die Tauchröhre **52** und den Ablaufschlauch **53** gedrückt wird, wenn ein Klemmventil geöffnet wird. In Abhängigkeit von der Zeitdauer, die das Klemmventil geöffnet ist, kann eine im Voraus bestimmte Menge der Flüssigkeit durch die Ablaufröhre **28** abgegeben werden.

[0045] Die Baueinheit **5** zum Abgeben und Entfernen von Flüssigkeit enthält ferner eine Unterdruckstation zum Entfernen von Flüssigkeit, die angrenzend an die Ablaufröhren **28** angeordnet ist (in [Fig. 1](#) nicht sichtbar). Um Flüssigkeit von der Oberfläche eines Objektträgers **17** zu entfernen, positioniert der Reagenzrotor den Objektträger an der Unterdruckstation zum Entfernen von Flüssigkeit, die in den [Fig. 10A](#) und [Fig. 10B](#) in einer seitlichen Schnittdarstellung gezeigt ist. Eine äußere Unterdruckquelle (nicht gezeigt) wird durch einen Abscheiderkolben **29** geleitet und führt schließlich zu einem Unterdruckschlauch **30**, der in einem Ansaugkopf **31** endet. Die Rohrleitungsanschlüsse sind in den [Fig. 10A](#) und [Fig. 10B](#) nicht gezeigt. Der Unterdruckschlauch **30** und der Ansaugkopf **31** werden durch einen Schlauchtransportmechanismus **54** getragen, der ermöglicht, dass der Ansaugkopf **31** abwärts in einen Hohlraum eines Objektträgerrahmens **6** ausgefahren wird, um Flüssigkeit zu entfernen, die die Gewebeprobe auf dem Objektträger **17** bedeckt. Wenn der Ansaugkopf die Flüssigkeit berührt, wird die Flüssigkeit nach oben in die Rohrleitung gesaugt und in Abscheiderkolben **29** gesammelt.

[0046] Der Unterdruckschlauch-Transportmechanismus **54** enthält einen Motor **32**. Ein bewegliches Gelenk **33** ist an einem Hebelarm **34** befestigt, so dass die Drehung des Motors **32** bewirkt, dass das bewegliche Gelenk **33** in einer vertikalen Richtung verfährt. Ein unterer Abschnitt des beweglichen Gelenks **33** ist mit einem Hebel **55** verbunden, der an dem Stationsrahmen schwenkbar angebracht ist. Das andere Ende dieses Hebels ist mit einer Unterdruckschlauchklemme **35** verbunden, die über Schwenkarme **36** mit einer Platte **37** verbunden ist, die an dem Stationsrahmen starr angebracht ist. Die Wirkung dieser Verbindungen besteht darin, dass sich der Objektträgerarm **33** in vertikaler Richtung senkt, wenn der Motor **32** gedreht wird. Dadurch wird der Hebel **55** in Uhrzeigerrichtung um seinen Drehpunkt geschwenkt, wodurch bewirkt wird, dass die Schlauchklemme **35** nach oben und an den zwei Schwenkarmen **36** weg von dem Objektträger schwenkt, wie in [Fig. 10B](#) gezeigt ist. Der Motor wird durch den Kontakt der elektrischen Anschlüsse **39** des Gelenks an den Kontaktplatten **38**, die mit dem Stationsrahmen verbunden sind, automatisch abgeschaltet, wenn das Gelenk seine beiden äußersten Enden der Bewegung erreicht.

[0047] Der Ansaugkopf **31** ist in den [Fig. 11A](#) und [11B](#) genauer gezeigt. [Fig. 11A](#) zeigt den Ansaugkopf in einer abgesenkten Position im Querschnitt in dem Hohlraum, der durch den Objektträgerrahmen **6** gebildet wird. Der Ansaugkopf **31** umfasst einen hohlen Innenverteiler **40**, durch den die Unterdruckkraft über die gesamte untere Oberfläche des Ansaugkopfes **31** übertragen wird. Acht Löcher **41** sind in die untere Fläche des Ansaugkopfes **31** gebohrt, durch die die

Ansaugkraft übertragen wird. Da der Mikroskop-Objektträger **17** eben ist, verteilt sich Flüssigkeit auf der Objektträgeroberfläche in zwei Richtungen. Um Flüssigkeit von allen Abschnitten des Mikroskop-Objektträgers **17** vollkommen zu entfernen, werden deswegen mehrere Ansaugstellen benötigt. Das wird mit einem Ansaugkopf mit einer ebenen unteren Oberfläche mit mehreren Löchern realisiert. Die ebene Fläche des Ansaugkopfes **31** kommt in eine dichte parallele Position zu dem Mikroskop-Objektträger **17**. Der Ansaugkopf berührt lediglich die Flüssigkeit, nicht den eigentlichen Mikroskop-Objektträger, damit er nicht den Glas-Objektträger **17** oder die (nicht gezeigte) biologische Probe, die dieser trägt, beschädigt. Ohne einen derartigen Aufbau und bei lediglich einer einzigen Ansaugstelle, wie etwa bei einer Pipette, würde Flüssigkeit, die sich entfernt von der Ansaugeinrichtung befindet, nicht entfernt. Sie würde stattdessen auf Grund der Oberflächenspannung an dem Glas an den entfernten Oberflächen des Glas-Objektträgers **17** anhaften. Das würde ein Restvolumen der Flüssigkeit, das auf der Oberfläche des Objektträgers **17** zurückbleiben würde, zur Folge haben. Das Vorhandensein einer dichten parallelen Lage des Ansaugkopfes ist außerdem nützlich aus der Sicht der Verringerung der Oberflächenspannung während der Flüssigkeitsabsaugung. Die dichte parallele Lage der unteren Oberfläche des Ansaugkopfes zu dem Mikroskop-Objektträger **17** erzeugt ein Art Kapillarzweischenraum. Dieser Zwischenraum hilft, die Oberflächenspannung zu überwinden, wodurch eine vollständige Flüssigkeitsentfernung gesichert wird.

[0048] Ein (nicht gezeigter) Computer steuert die Funktionen des Instruments. Das heißt, eine Bedienungsperson programmiert den Computer mit den Informationen, wie etwa die Lage von Reagenzien auf dem Reagenzrotor und die Lage von Objektträgern auf dem Objektträgerrotor. Die Bedienungsperson programmiert dann das spezielle histochemische Protokoll, das an den Gewebeproben ausgeführt werden soll. Variable in diesen Protokollen können das spezielle Reagenz, das an den Gewebeproben verwendet wird, die Zeit, während der zugelassen wird, dass die Gewebeprobe mit dem Reagenz reagiert, ob die Gewebeprobe dann erhitzt wird, die Spülflüssigkeit, die dann verwendet wird, um das Reagenz abzuwaschen, gefolgt von der anschließenden Entfernung der Spülflüssigkeit und des Reagenzes, um anschließend die Einwirkung eines möglicherweise anderen Reagenzes zu ermöglichen, enthalten. Das Instrument ermöglicht einen vollkommen zufälligen Zugriff, d. h. ein beliebiges Reagenz wird auf einen beliebigen Objektträger in einer beliebigen Folge aufgebracht.

[0049] Eine zweite Objektträger-Färbereinrichtung, die eine Ausführungsform der Erfindung ist, ist in [Fig. 12](#) gezeigt. Wie die vorhergehende Objektträger-Färbereinrichtung umfasst sie ebenfalls zwei un-

abhängige Karussells, die sich auf einer Baueinheit-Basis **56** drehen. Großraum-Flüssigkeitsflaschen **57** sind an einer Brücke **58** angebracht, die sich oberhalb des Reagenzrotors über die Breite der gesamten Maschine erstreckt. Eine getrennte Gruppe von Abscheiderflaschen **59** zum Sammeln von Abfallflüssigkeit ist an der Seite der Brücke **58** in einem unterteilten Gestell angebracht. Die Rohrleitungsverbindungen und Ventile für die Großraum-Flüssigkeitsflaschen **57** und die Abscheiderflaschen **59** sind durch eine obere Platte **60** sichtgeschützt. Die Vorderseite und die Seiten dieser Ausführungsform sind von einem Plexiglasgehäuse **61** umgeben, das per Hand zur Seite geschoben werden kann, um Einsatzpumpen **62** oder Objektträger (nicht gezeigt) einzusetzen. Objektträger werden über eine mittig angeordnete Objektträger-Zugrifftür **63** einzeln eingesetzt und entnommen. Die Objektträger (nicht gezeigt) sind durch eine kreisförmige Platte **64** sichtgeschützt, die oberhalb der Objektträger und des Reagenzrotors (nicht gezeigt) angeordnet ist. Funktionen, die der Abgabebaueinheit (Bezugszeichen **5** von [Fig. 1](#)) bei der vorherigen Objektträger-Färbereinrichtung ähnlich sind, werden in einer in gewisser Weise ähnlichen Flüssigkeitshandhabungsbauereinheit (nicht gezeigt) realisiert, die in einer Flüssigkeitshandhabungszone **65** angeordnet ist.

[0050] [Fig. 13](#) zeigt die einzelnen Mechanismen, die in der Flüssigkeitshandhabungszone **65** enthalten sind, einschließlich einen Hammer **66** für eine Abgabe aus Einsatzpumpen (nicht gezeigt), einen Ansaugkopf **67**, zum Entfernen von Flüssigkeit von der Oberfläche von Objektträgern, einen Abgabeanchluss **68** für große Flüssigkeitsmengen und einen Luftmischkopf **69** zum Versprühen und Mischen von Flüssigkeiten auf der Oberfläche eines Objektträgers. Der elektromechanische Mechanismus zum Abgeben aus Einsatzpumpen durch Drücken eines Hammers **66** auf eine Messkammer einer Einsatzpumpe (in [Fig. 13](#) nicht gezeigt) ist der vorherigen Objektträger-Färbereinrichtung ([Fig. 8](#)) ähnlich. Ein Reagenz, das von der Einsatzpumpe (nicht gezeigt) abgegeben wird, fließt auf den Objektträger, indem es sich durch ein nahezu rechteckiges Loch in der Platte **64** bewegt.

[0051] Der Ansaugkopf **67** funktioniert außerdem in einer ähnlichen Weise wie der Ansaugkopf der vorherigen Objektträger-Färbereinrichtung. Um den Gelenkmechanismus zum Absenken und Anheben des Kopfes **67** zu vereinfachen, bewegt sich der Kopf lediglich in einer vertikalen Richtung. Das ist in den [Fig. 14A](#) und [Fig. 14B](#) genauer dargestellt. [Fig. 14a](#) zeigt eine seitliche Schnittansicht des Ansaugkopfes in einer unteren Position in einem Hohlraum, der durch den Mikroskop-Objektträger **75** (untere Oberfläche) und einen Objektträger-Kammerbügel **76** (seitliche Wände) gebildet ist. Wie bei der ersten Objektträger-Färbereinrichtung dichtet eine (nicht ge-

zeigte) Dichtung die Oberfläche ab, wo der Objektträger-Kammerbügel **76** den Mikroskop-Objektträger **75** berührt. Ein Linearschrittmotor **73** bewegt den Ansaugkopf unter Computersteuerung nach oben und nach unten (wie in [Fig. 15](#) schematisch dargestellt ist). Wie bei der ersten Objektträger-Färbereinrichtung **1** umfasst der Ansaugkopf **67** einen hohlen Verteiler **74**, der mit einer Unterdruckquelle verbunden ist. Acht Löcher, durch die Flüssigkeit angesaugt wird, verbinden zwischen der Unterseite des Ansaugkopfes **67** und der Umgebung. Wenn Unterdruck an den Ansaugkopf **67** geliefert wird und der Kopf **67** in eine Position angrenzend an den Objektträger abgesenkt wird, wird das flüssige Reagenz auf der Oberseite des Objektträgers angesaugt und in einer Abscheiderflasche **59** (die in [Fig. 15](#) schematisch gezeigt ist) gesammelt. Wenn der Ansaugkopf **67** nicht verwendet wird, wird er in die obere Position angehoben ([Fig. 14B](#), wodurch eine freie Drehung des Objektträgerrotors **77** möglich wird).

[0052] Die [Fig. 14A](#) und [Fig. 14B](#) zeigen außerdem die physikalische Lage eines Heizelements **87**, das als ein Widerstandselement in einem rechtwinkligen Kasten mit quer schraffierten Linien dargestellt ist. Jeder Objektträger ruht direkt auf dem Heizelement **87**, so dass Wärme direkt an den Mikroskop-Objektträger übertragen wird. Ein Thermistor ist in jedem Heizelement enthalten (in den [Fig. 14A](#) und [Fig. 14B](#) nicht gezeigt). Jeder der 49 Mikroskop-Objektträger **75** besitzt sein eigenes Heizelement **78**, so dass die Temperatur jedes Objektträgers **75** unabhängig geregelt werden kann. Energie für das Heizelement **78** wird direkt von einer Temperatursteuerungskarte **79**, die an der Unterseite des Objektträgerrotors **77** angebracht ist, geliefert. Sieben identische Temperatursteuerungskarten **79** sind deshalb unter dem Objektträgerrotor **77** gleichmäßig beabstandet um den Umfang angebracht. Jede Temperatursteuerungskarte liefert Energie für sieben Heizelemente **78**. Die Mittel, durch die das realisiert wird, werden später unter Bezugnahme auf die [Fig. 17](#) und [Fig. 18A–D](#) erläutert.

[0053] Ein wichtiger Aspekt dieser Ausführungsform, der bei der vorherigen Objektträger-Färbereinrichtung **1** nicht hervorgehoben wurde, ist die Gewährleistung der Abscheidung von Abfallflüssigkeiten, die von der Oberfläche des Objektträgers entfernt werden. Eine schematische Darstellung, die erläutert, wie das realisiert ist, ist in [Fig. 15](#) gezeigt. Drei unterschiedliche Abfallflaschen **59** sind an dem Instrument angebracht. Außerdem sind Verbindungen **70** an dem Instrument für eine äußere Großraum-Abscheiderflasche **71** vorgesehen, die typischerweise eine Kapazität von zehn oder zwanzig Litern für wässrige Abfälle besitzt. Vier Magnetventile, die mit **80A–80D** bezeichnet sind, steuern, zu welcher Flasche abgesaugte Flüssigkeit geleitet wird. Diese Ventile stehen unter Computersteuerung, die durch den mit "Steuereinheit" **86** bezeichneten Kas-

ten schematisch dargestellt ist. Das Ventil **81** ist ein Dreiwegeventil. Es kann eine direkte Verbindung zwischen der Unterdruckpumpe **82** und dem Überflussabscheider **83** oder zwischen der Pumpe und der Umgebung ermöglichen. Eine Verbindung zu der Umgebung bei Verwendung des Luftmischkopfes **69** ist erforderlich, wenn das Absaugsystem umgangen werden muss. Wenn die Ventile **80A** und **81** in geeigneter Weise geöffnet werden, die Pumpe **82** eingeschaltet wird und der Ansaugkopf **67** abgesenkt wird, um Flüssigkeit anzusaugen, wird die Flüssigkeit nach oben in die Rohrleitung gelenkt, wie durch den Pfeil "Fluidströmung" dargestellt ist. Die Flüssigkeit wird dann dem einzigen zur Verfügung stehenden Weg folgen und in der äußeren Abscheiderflasche **71** gesammelt. Die Ventile **80B–80D** funktionieren ähnlich für ihre entsprechenden Abscheiderflaschen **59**. Eine kleine Überlauf-Abscheiderflasche **83** ist außerdem in die Leitung mit ihrem eigenen Fluidfühler **93** eingesetzt. Dieser ist enthalten, um zu erfassen, ob eine der Abscheiderflaschen **59** oder die äußere Abscheiderflasche **71** mit Abfallflüssigkeit überlaufen. In diesem Fall würde Flüssigkeit in die Überlauf-Abscheiderflasche eintreten und von dem Fluidfühler erfasst werden. Diese Informationen würden an die Steuereinheit **86** übertragen werden, die das System abschalten würde und die Bedienperson des Instruments am Computerbildschirm alarmieren würde.

[0054] In [Fig. 13](#) enthält die Flüssigkeitshandhabungszone außerdem einen Luftmischkopf **69**. Eine schematische Darstellung der Luftströmung in den Luftmischkopf **69** ist in [Fig. 15](#) gezeigt. Die Pumpe erzeugt einen Luftstrom mit hoher Geschwindigkeit, der in den Luftmischkopf **69** geleitet wird. Der Lufteinlass zu der Pumpe erfolgt über das Dreiwege-Magnetventil **81** ([Fig. 15](#)). Das Magnetventil **81** ([Fig. 15](#)) schaltet in der Weise, dass es Luft direkt von der Atmosphäre zur Pumpe ([Fig. 15](#)) leitet, wobei das Ansaugsystem und die Abscheiderflaschen **59** und **71** umgangen werden. Die Luftströmung mit hoher Geschwindigkeit wird auf den Objektträger konzentriert. Der Luftmischkopf **69** bewegt sich über die Länge des Objektträgers vor und zurück, wobei er durch einen Riemen und eine Riemenscheibe, die an einem (nicht gezeigten) Motor befestigt ist, geschoben und gezogen wird. Die Wirkung dieses Systems besteht darin, einen Luftvorhang über die Länge des Objektträgers hin- und her zu richten, wodurch bewirkt wird, dass Flüssigkeit gemischt und über die Oberfläche des Mikroskop-Objektträgers versprüht wird.

[0055] Die Flüssigkeitshandhabungszone **65** ([Fig. 12](#)) enthält einen Abgabeanschluss **68** für große Flüssigkeitsmengen ([Fig. 13](#)). Die Funktion der Ablaufrohre **28** der ersten Ausführungsform 1 (die in [Fig. 1](#) gezeigt ist) ist bei dieser bevorzugten Ausführungsform in einem einzelnen Abgabeanschluss **68** für große Flüssigkeitsmengen enthalten. Deswegen werden Objektträger unter dem Abgabeanschluss **68**

für große Flüssigkeitsmengen angeordnet, unabhängig von der Großraum-Flüssigkeitsflasche, aus der die Flüssigkeit tatsächlich abgeleitet wird. Eine schematische Darstellung der Fluiddurchlässe und Steuerventile ist in [Fig. 16](#) gezeigt. Die Großraum-Flüssigkeitsflaschen **57** sind jeweils mit einer Druckquelle verbunden, wobei der Druck durch eine Pumpe **85** erzeugt wird. Der Druck wird über einen Druckverteiler **94** zu den Großraum-Flüssigkeitsflaschen **57** geleitet. Magnetventile **72a–72f** sind zwischen dem Abgabeanschluss **68** für große Flüssigkeitsmengen und jeder Großraum-Flüssigkeitsflasche **57** angeordnet. Flüssigkeit fließt nur dann aus dem Abgabeanschluss **68** für große Flüssigkeitsmengen ab, wenn ein oder mehrere Ventile **72a–72f** offen sind. Ein Druckschalter **84** steht außerdem mit dem Druckverteiler **94** in Verbindung. Er kann den Betrag des Drucks, der in dem Verteiler **94** enthalten ist, erfassen. Wenn er unter einen festgelegten Pegel fällt, wird er mit der Steuereinheit **86** verbunden, wodurch die Aktivierung der Pumpe **85** bewirkt wird. Wenn die Pumpe einen größeren Betrag des Luftdrucks in dem Druckverteiler erzeugt, wird der Druckschalter zurückgesetzt, wodurch die Pumpe angehalten wird. Auf diese Weise wird in dem Druckverteiler **94** ein verhältnismäßig konstanter Druck aufrechterhalten.

[0056] Ein Abgabesensor **95** ist unter dem Abgabeanschluss **68** für große Flüssigkeitsmengen angeordnet, um zu bestätigen, dass Flüssigkeit abgegeben wurde, wenn eines der Magnetventile **72a–72f** vorübergehend geöffnet wurde. Der Abgabesensor **95** enthält einen optischen Sensor und eine LED-Lichtquelle. Wenn Flüssigkeit von dem Abgabeanschluss **68** für große Flüssigkeitsmengen abgegeben wird, unterbricht die Flüssigkeit den Lichtstrahl. Die Änderung des Widerstands über dem Sensor als Folge der Verringerung der Lichtintensität wird an die Steuereinheit **86** übertragen.

[0057] Diese bevorzugte Ausführungsform der Erfindung enthält die Möglichkeit, die 49 Objektträger unabhängig auf unterschiedliche Temperaturen zu beheizen. Ein neuartiger Aspekt dieser Ausführungsform ist das Verfahren für die unabhängige Regelung der Energiemenge, die jede der 49 Heizeinrichtungen empfängt. Darüber hinaus enthält jede Heizeinrichtung außerdem einen Temperaturfühler. Jeder dieser Fühler muss mit dem Computer **86** in Verbindung stehen, um eine geeignete Temperaturreglerkopplung und Regelung zu ermöglichen. Bei der ersten Objektträger-Färbereinrichtung **1** gehörten Gruppen aus bis zu fünf Objektträgern zu einem einzelnen gemeinsamen Temperatursteuerungsmechanismus. Jede Heizgruppe hatte Leitungen, die direkt mit der Temperatursteuerungseinrichtung verbunden sind ([Fig. 7](#)). Bei drei Leitern pro Gruppe (Wärmeversorgung, Sensorrückkopplung und gemeinsam benutzte Masse) und zehn Gruppen von Objektträgern waren wenigstens 30 Leiter in der Kabelschleife enthalten.

Wenn ein ähnliches System für 49 unterschiedliche Heizeinrichtungen wie bei dieser bevorzugten Ausführungsform verwendet wird, wären 147 Leiter in der Kabelschleife erforderlich. Eine derartig umfangreiche Kabelschleife würde problematisch sein. Deswegen wurde bei dieser bevorzugten Ausführungsform ein alternatives Verfahren entwickelt.

[0058] [Fig. 17](#) zeigt die Beziehung zwischen allen Heizelementen **78**, die auf dem Objektträgerrotor **77** angebracht sind, wobei das Heizelement **78** als ein Widerstandselement dargestellt ist. Ein einzelner Fühler **87** befindet sich angrenzend an jede Heizeinrichtung. Eine Kombination aus einem einzelnen Heizelement **78** und einem Fühler **87** ist so angeordnet, dass sie einen Ort **88** für einen einzelnen Objektträger, der beheizt werden soll, schaffen. Die physikalische Beschaffenheit dieses Ortes **88** ist in den [Fig. 14A](#) und [Fig. 14B](#) dargestellt. Zwei Leiter von jedem Heizelement **78** und zwei Leiter von jedem Fühler **87** sind direkt mit einer Temperatursteuerungskarte verbunden, die auf dem Objektträgerrotor **77** angebracht ist. Jede Temperatursteuerungskarte kann mit bis zu acht unterschiedlichen Paaren aus Heizeinrichtung und Fühler verbunden werden. Da diese Ausführungsform 49 Objektträgerpositionen enthält, sind an der Unterseite des Objektträgerrotors sieben Karten **79** angebracht, die jeweils mit sieben Paaren Heizeinrichtung-Fühler verbinden. Eine Position Heizeinrichtung-Fühler pro Temperatursteuerungskarte **79** wird nicht benutzt. In [Fig. 17](#) ist außerdem die serielle Verbindung **89** zwischen den sieben Temperatursteuerungskarten in einer Linienkonfiguration durch sechs Leiter gezeigt. Die erste Temperatursteuerungskarte ist über eine Kabelschleife **90** mit dem Computer **86** verbunden. Die Kabelschleife enthält lediglich sechs Leiter, die in einem Kabelbaum miteinander verbunden sind.

[0059] Die [Fig. 18A–D](#) sind ein elektronisches Prinzipschaltbild der Temperatursteuerungskarte **79**. Der Entwurf der Temperatursteuerungskarte **79** wurde von der Notwendigkeit bestimmt, die Anzahl von Leitern in dem flexiblen Kabel (Kabelschleife **90**) zwischen den Heizeinrichtungen und dem Computer minimal zu machen. Um die Länge der Leiter minimal zu machen, werden sieben Temperatursteuerungskarten **79** verwendet, die jeweils an dem Objektträgerrotor angebracht sind. Dadurch ist jede Heizeinrichtung nahe an ihrer zugehörigen Elektronik angeordnet und die Größe jeder Karte **79** wird klein gehalten, da jede Karte lediglich sieben Heizelemente **78** versorgt. Jede Temperatursteuerungskarte **79** enthält die Funktion eines Codierers und eines Decodierers von Temperaturdaten. Diese Daten betreffen die tatsächliche und die gewünschte Temperatur jedes Heizelements **78**. Die Daten werden zwischen dem Computer **86** und der Temperatursteuerungskarte **79** ausgetauscht. Wenn ein einzelnes Heizelement **78** mehr oder weniger Wärme benötigt, überträgt der

Computer diese Informationen an die Temperatursteuerungskarte **79**. Die Temperatursteuerungskarte **79** regelt ihrerseits direkt die Energiemenge, die zu jeder Heizeinrichtung fließt. Durch die Anordnung eines Teils der logischen Schaltungsanordnung an dem Objektträgerrotor in Form der Temperatursteuerungskarten **79** werden die Anzahl von Leitern in der Kabelschleife **90** und ihre Länge minimal gemacht.

[0060] Bei dieser Ausführungsform wurde das System der Temperatursteuerungskarten **79** als ein Schieberegister entworfen. Der Mikroprozessor, der die Vorrichtung steuert, legt Datenbit einzeln auf eine Übertragungsleitung und schaltet eine Taktleitung für jedes Bit. Dadurch wird bewirkt, dass Daten auf jeder Steuerungskarte durch zwei Schieberegisterchips geschickt werden, wobei jeder acht Bits aufnimmt. Dadurch werden 16×7 oder 112 Bits ausgesendet. In den [Fig. 18A–D](#) treffen die Daten am Verbinder J9.1 ein und die Taktleitung ist die Leitung J9.2. Die bei diesem Entwurf verwendeten Schieberegister werden "doppelt gepuffert", d. h. dass sich die Ausgangsdaten nicht ändern, bis ein Übergang bei einem zweiten Takt (R-Takt) erfolgt, der am Pin J9.3 ankommt. Die beiden Taktsignale werden parallel zu allen sieben Karten gesendet, während die Daten durch die Schieberegisterchips (U1 und U2) auf jeder Karte laufen und von dem Pin SDOOUT "serieller Ausgang" des zweiten Schieberegisters zu dem Eingangspin der nächsten Karte in serieller Weise gesendet werden. Es ist ersichtlich, dass ein passender Verbinder J10 parallel zu J9 mit Ausnahme des Pins 1 verdrahtet ist. J10 ist der "Ausgangs"-Verbinder, der über ein kurzes Kabel mit J9 der nächsten Karte in der Kette bei einer Gesamtzahl von sieben Karten verbindet. Die anderen drei Pins von J9 werden für die Stromversorgung verwendet, um die Elektronik (J9.4), die elektronische Masseleitung (J9.5) und eine gemeinsame Rückleitung (J9.6) für die Temperaturmessfunktion von den Fühlern zu betreiben.

[0061] Von den 16 Datenbits, die zu jeder Karte gesendet werden, steuern acht Bits den eingeschalteten/ausgeschalteten Zustand von bis zu acht Heizelementen **78** direkt. Das kann mit einem einzelnen Chip realisiert werden, da das Schieberegister U2 interne Leistungstransistoren besitzt, die ihre Ausgangspins ansteuern, wovon jeder große Lasten direkt steuern kann. Vier der verbleibenden acht Bits werden nicht verwendet. Die anderen vier Bits werden verwendet, um einen Thermistor **87** aus der Gesamtzahl der Vorrichtung von 49 Thermistoren auszuwählen. Aus ökonomischen Gründen und zur Verringerung des Verdrahtungsumfanges besitzt das Instrument lediglich einen Analog/Digital-Umsetzer zum Auslesen der 49 Temperaturwandler (die Thermistoren **87**) und lediglich einen Leiter, der die Daten zu diesem Umsetzer befördert. Dieser Kanal muss deswegen von allen Wandlern (die Thermistoren **87**) gemeinsam benutzt werden, wobei zu einem Zeit-

punkt der Ausgang von einem von diesen ausgewählt ist. Die Komponente U4 ist ein analoger Multiplexer, der diese Funktion ausführt. Von den vier digitalen Bits, die seriell empfangen werden, wird ein Bit zur Freigabe von U4 verwendet und die anderen drei Bits werden verwendet, um einen der acht Kanäle der Komponente auszuwählen (von denen lediglich sieben verwendet werden). Wenn Pin 4 auf Tiefpegel gesteuert wird, wird U4 für diese Karte **79** aktiv und legt die Spannung an J9.6 von einem der sieben Kanäle dieser Karte auf die gemeinsam benutzte Ausgangsleitung. Wenn Pin 4 dagegen auf Hochpegel gezogen wird, bleibt der Ausgang von U4 in einem hochohmigen Zustand und die Ausgangsleitung wird nicht angesteuert. Dadurch ist es möglich, Daten von einer ausgewählten Karte **79** zu lesen, wobei die verbleibenden Karten **79** keine Wirkung auf das Signal haben. Der Multiplexer U4 kann zu einem Zeitpunkt lediglich auf einer Karte **79** freigegeben werden; wenn mehr als eine Karte zu einem Zeitpunkt eingeschaltet werden, würden sich die Signale gegenseitig beeinflussen und es könnten keine nützlichen Daten übertragen werden.

[0062] Die Temperaturerfassung wird durch eine Spannungsteilertechnik realisiert. Ein Thermistor **87** und ein fester Widerstand (5,6 k Ω , R1–R8, die in RS1 enthalten sind) werden über die elektronische Stromversorgung von fünf Volt in Reihe geschaltet. Wenn der Thermistor erhitzt wird, fällt sein Widerstand und die Spannung an dem Verbindungspunkt mit dem Widerstand 5,6 k Ω wird abfallen.

[0063] Es gibt mehrere Vorteile des Aufbaus, der in dieser Ausführungsform verwendet wird. Die Temperatursteuerungskarten **79** sind klein und kostengünstig. Darüber hinaus sind alle Heizeinrichtungskarten identisch. Es muss keine "Adresse" für jede Karte **79** eingestellt werden. Die Kabelschleife **90** hat schließlich kleine Abmessungen.

[0064] Ein alternativ möglicher Aufbau besteht darin, dass jede Temperatursteuerungskarte **79** mit einer ständigen "Adresse" eingerichtet sein kann, die gebildet wird, indem Brückenleitungen hinzugefügt werden oder Leitungsbahnen auf der Karte getrennt werden. Der Prozessor würde ein Datenpaket ausgeben, das ein Adressensegment und ein Datensegment enthält, wobei die Daten zu der Karte geladen werden, deren Adresse mit der gesendeten Adresse übereinstimmt. Bei diesem Lösungsansatz wird weniger Zeit benötigt, um Daten zu einer bestimmten Karte zu senden, für den Adressenvergleich wird jedoch zusätzliche Hardware benötigt. Er benötigt außerdem zusätzliche Leiter in der Kabelschleife, um die Daten zu befördern (falls sie parallel gesendet werden) oder einen zusätzlichen Schieberegisterchip, wenn die Adresse seriell gesendet wird. Ein weiterer möglicher Aufbau besteht darin, dass jede Temperatursteuerungskarte **79** ihren eigenen

Mikroprozessor besitzt. Alle Mikroprozessoren könnten über eine serielle Datenverbindung mit dem Hauptcomputer **86** verbunden sein. Dieser Lösungsansatz verwendet eine noch geringere Anzahl von Verbindungsleitungen als die vorliegende Ausführungsform, die Kosten der Hardware sind jedoch hoch. Er schließt jedoch außerdem ein Adressierungsschema ein, d. h., dass die Karten nicht identisch sein würden. Außerdem wäre ein Code für die Mikroprozessoren erforderlich.

ENTSPRECHUNGEN

[0065] Während diese Erfindung insbesondere unter Bezugnahme auf ihre bevorzugten Ausführungsformen gezeigt und beschrieben wurde, ist es für einen Fachmann klar, dass daran verschiedene Änderungen an Form und Einzelheiten ausgeführt werden können, ohne vom Umfang der Erfindung, der durch die beigefügten Ansprüche definiert ist, abzuweichen. Ein Fachmann wird insbesondere erkennen oder in der Lage sein, nur unter Verwendung von routinemäßigen Experimenten viele Entsprechungen der hier speziell beschriebenen spezifischen Ausführungsformen der Erfindung zu ermitteln.

Patentansprüche

1. Automatisierte Vorrichtung für die Präparation oder Inkubation biologischer Proben, die umfasst: eine bewegliche Plattform (**77**), die mehrere biologische Proben tragen kann; eine Heizeinrichtung (**78**), die wenigstens einen Objektträger beheizt; einen Computer (**86**), der die gewünschte Temperatur für die Heizeinrichtung bestimmt, wobei der Computer abseits der Plattform angebracht ist; eine Heizungssteuerung, die eine elektronische Temperatursteuerungs-Schaltungsanordnung (**79**) und eine Datenkommunikationsverbindung (**90**), die den Computer mit der elektronischen Temperatursteuerungs-Schaltungsanordnung verbindet, umfasst; gekennzeichnet durch mehrere Heizeinrichtungen (**78**), die auf der beweglichen Plattform angeordnet sind, wovon jede Wärme für eine oder mehrere Proben bereitstellt; wobei die Heizungssteuerung die Heizeinrichtungen unabhängig voneinander steuert, wobei die Heizungssteuerung die elektronische Temperatursteuerungs-Schaltungsanordnung (**79**) umfasst, die an der beweglichen Plattform angebracht ist und elektrische Leistung für mehrere Heizeinrichtungen in der Weise zuführt, dass unterschiedliche Proben auf unterschiedliche Temperaturen beheizt werden können; und wobei die Datenkommunikationsverbindung (**90**) den Computer mit der elektronischen Temperatursteuerungs-Schaltungsanordnung, die an der beweglichen Plattform angebracht ist, verbindet, so dass die elektronische Temperatursteuerungs-Schaltungsanord-

nung elektrische Leistung in geeigneter Menge für jede der Heizeinrichtungen bereitstellt, so dass jede Heizeinrichtung auf die durch den Computer bestimmte Temperatur beheizt wird.

2. Automatisierte Vorrichtung nach Anspruch 1, bei der die biologischen Proben auf einem Mikroskop-Glasobjektträger angebracht sind.

3. Automatisierte Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, die ferner einen Temperaturfühler umfasst, der eine Temperaturrückkopplung für den Computer schafft.

4. Automatisierte Vorrichtung für die Präparation oder Inkubation biologischer Proben nach Anspruch 1, 2 oder 3, ferner dadurch gekennzeichnet, dass die Datenkommunikationsverbindung eine Gruppe elektrischer Leiter umfasst und dass die Anzahl der Leiter geringer ist als die Anzahl der Heizeinrichtungen.

5. Automatisierte Vorrichtung für die Präparation oder Inkubation biologischer Proben nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, bei der die Temperatursteuerungs-Schaltungsanordnung ein Schieberegister (U1, U2) umfasst, um Steuersignale vom Computer für eine unabhängige Heizungssteuerung zu decodieren.

6. Automatisierte Vorrichtung für die Präparation oder Inkubation biologischer Proben nach einem vorhergehenden Anspruch, die ferner Mittel für die zufällige Anwendung von Reagenzmittel auf die biologischen Proben umfasst.

7. Verfahren zum Heizen mehrerer biologischer Proben, die auf einer beweglichen Plattform in einem automatisierten Probenpräparationsinstrument angebracht sind, wobei das Verfahren umfasst:

Positionieren wenigstens einer biologischen Probe auf einer Plattform (**3**), wobei die Plattform sich in Bezug auf eine feste Baueinheit-Basis (**2**) bewegen kann; und

Bestimmen einer Temperatur für eine Behandlung der Probe durch eine Schnittstelle eines Computers (**86**);

Liefern von elektrischem Strom mittels einer Temperatursteuereinheit (**79**) und Steuern der Temperatursteuereinheit mittels einer Datenkommunikationsverbindung (**90**), die den Computer mit der Temperatursteuereinheit verbindet;

gekennzeichnet durch:

Anbringen mehrerer Heizeinrichtungen (**78**) an der Plattform; und

Zuführen von elektrischem Strom an die Heizeinrichtungen mittels der Temperatursteuereinheit (**79**), die an der Plattform angebracht ist;

wobei die Datenkommunikationsverbindung (**90**) eine Gruppe elektrischer Verbinder umfasst, wobei die Datenkommunikationsverbindung den Computer

mit der an der beweglichen Plattform angebrachten Temperatursteuereinheit verbindet, wobei die Anzahl der elektrischen Leiter in der Datenkommunikationsverbindung geringer als die Anzahl der Heizeinrichtungen ist.

8. Verfahren zum Beheizen von mehreren an einer beweglichen Plattform angebrachten biologischen Proben nach Anspruch 7, wobei die Temperatursteuereinheit, die an der Plattform angebracht ist, ein Schieberegister (U1, U2) umfasst, um Steuersignale vom Computer für die unabhängige Heizungssteuerung zu decodieren.

9. Verfahren zum Heizen mehrerer biologischer Proben, die an einer beweglichen Plattform angebracht sind, nach Anspruch 7 oder 8, das ferner das Anwenden eines Reagenzmittels auf die biologischen Proben auf zufällige Weise umfasst.

Es folgen 20 Blatt Zeichnungen

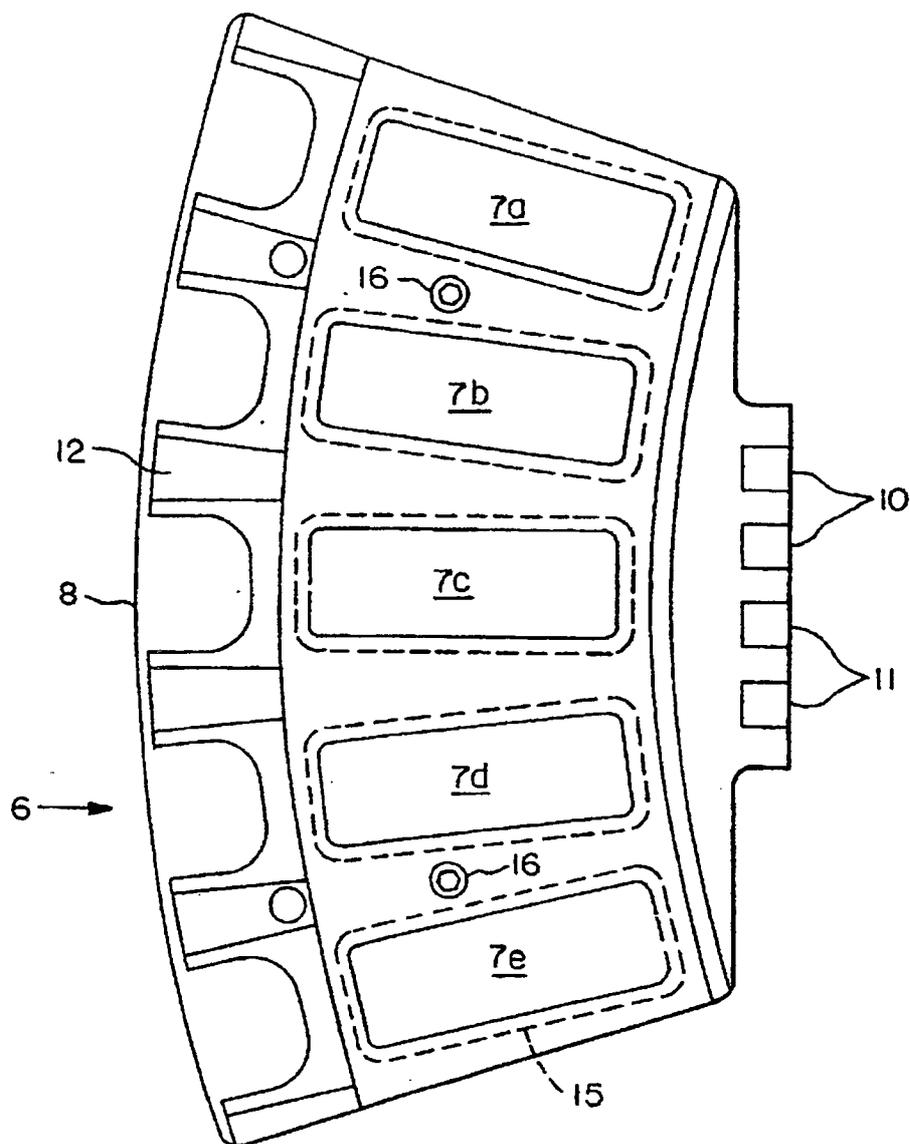


FIG. 2

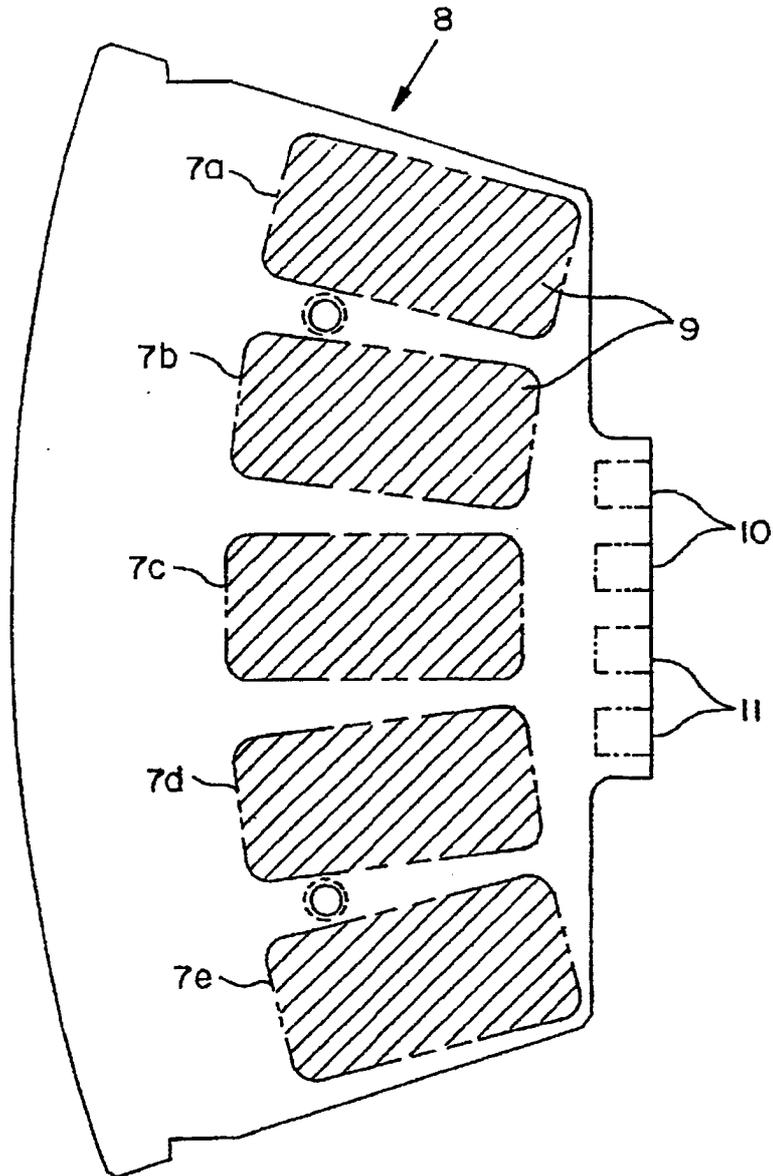


FIG. 3

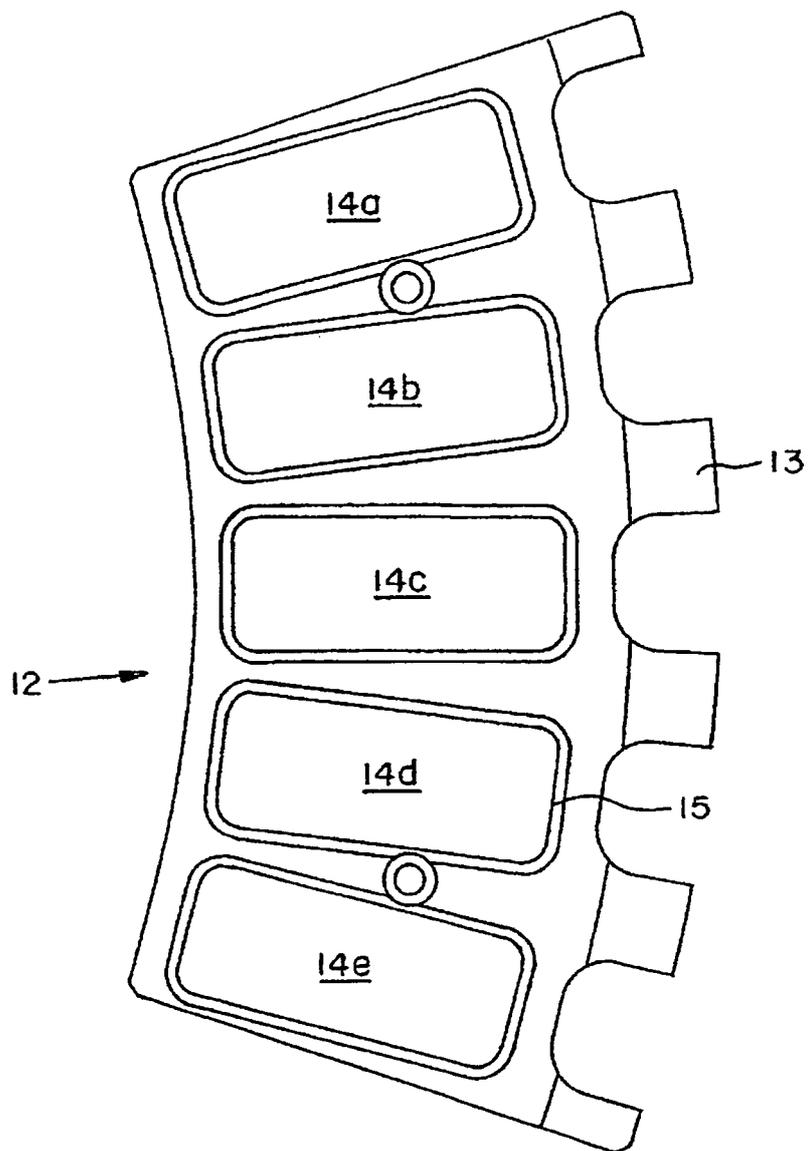


FIG. 4

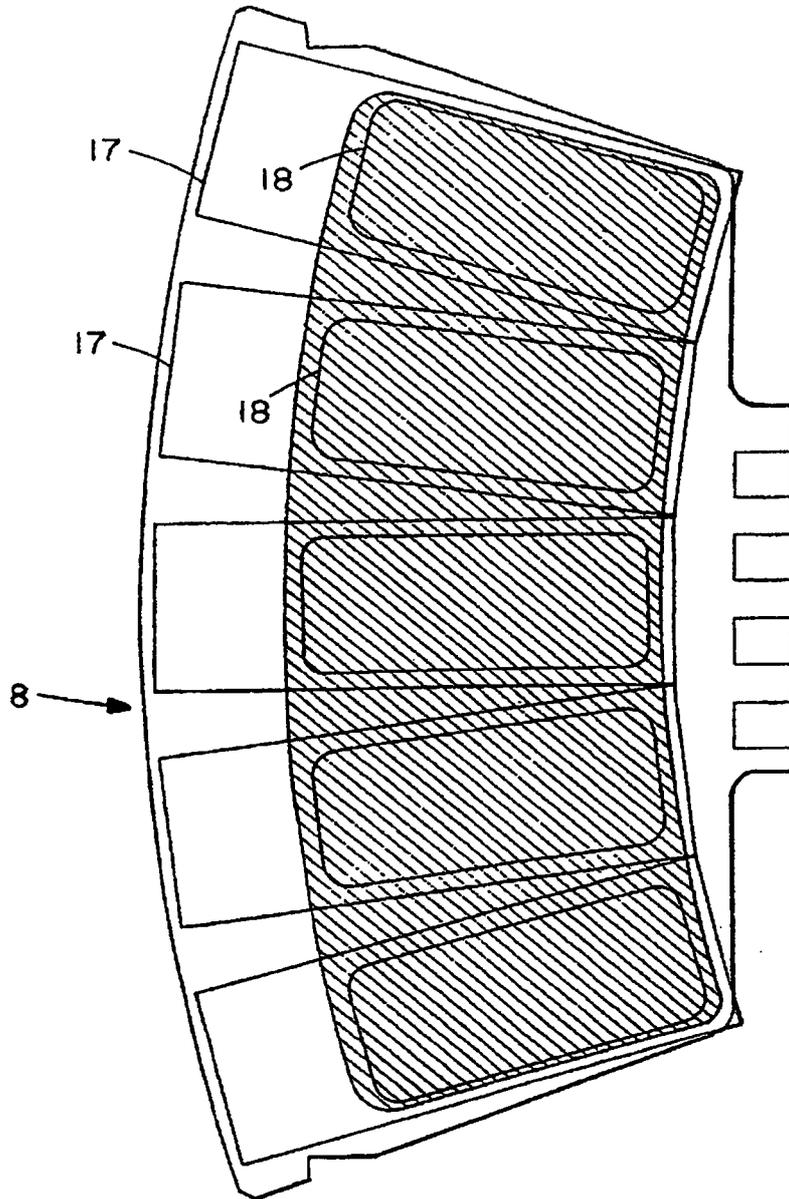


FIG. 5

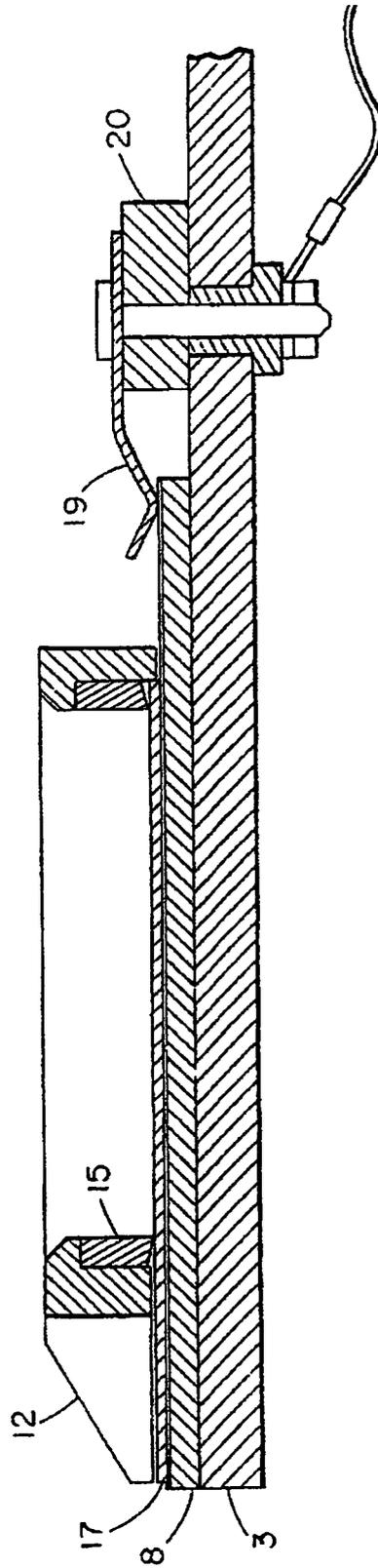


FIG. 6

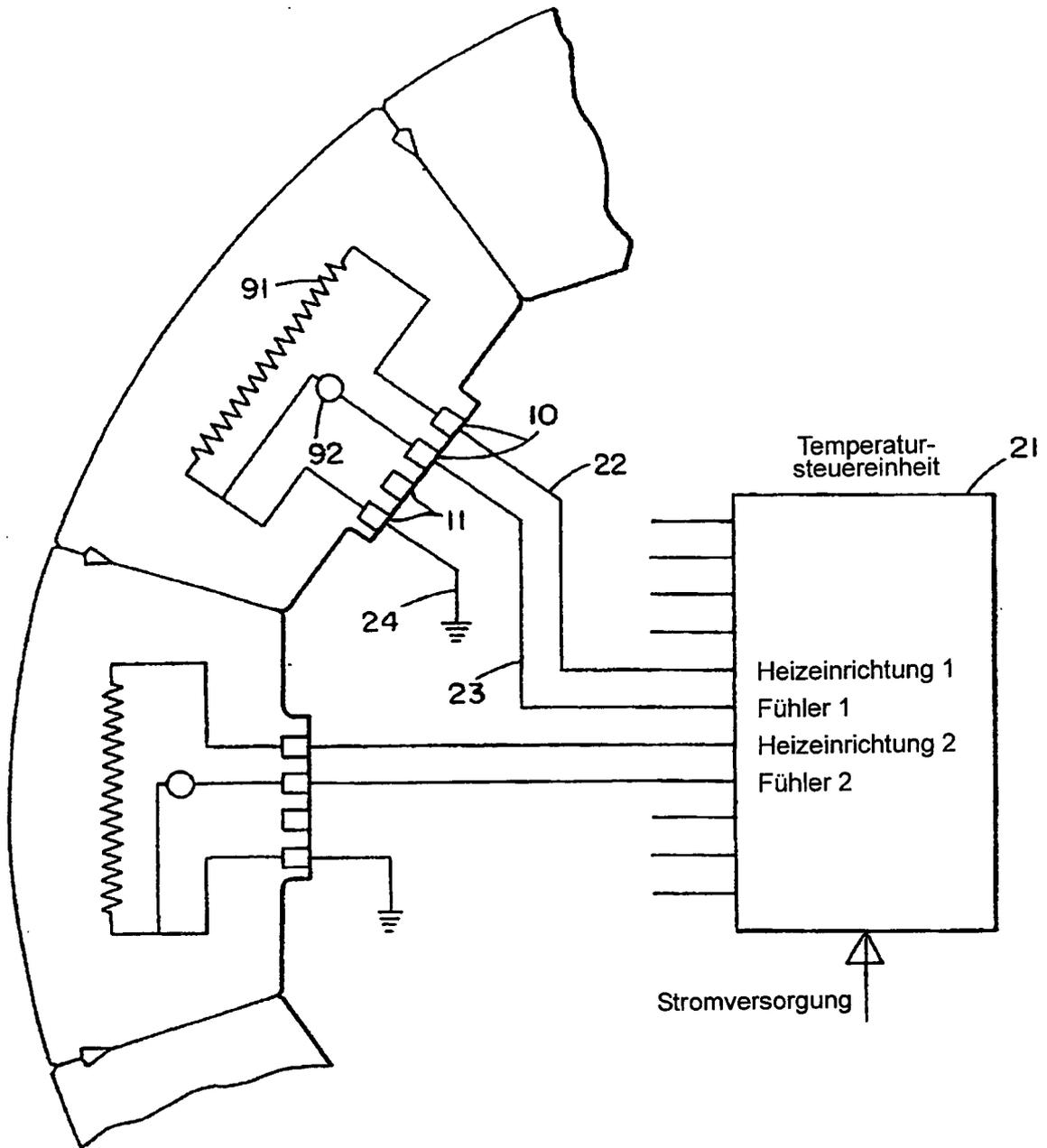


Fig. 7

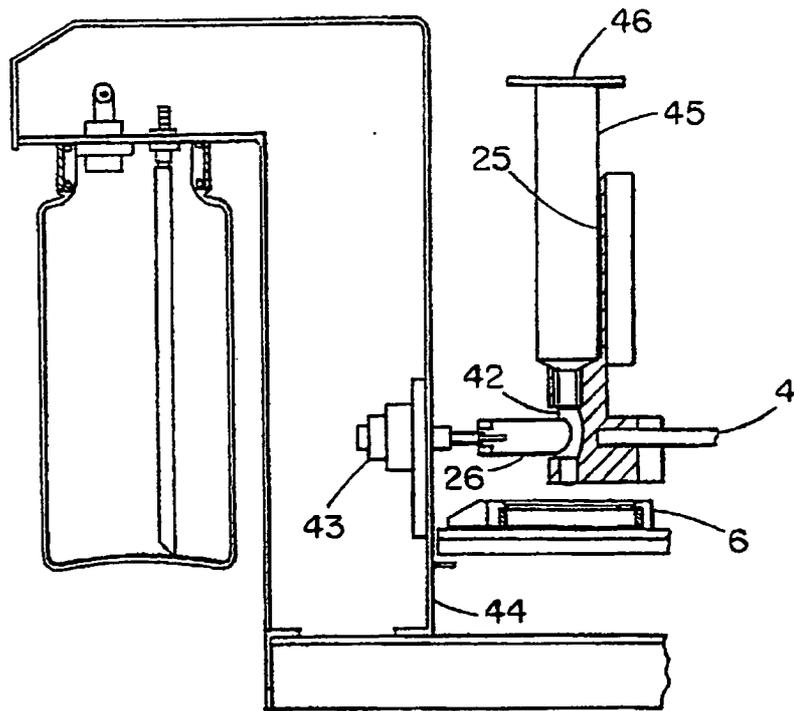


FIG. 8

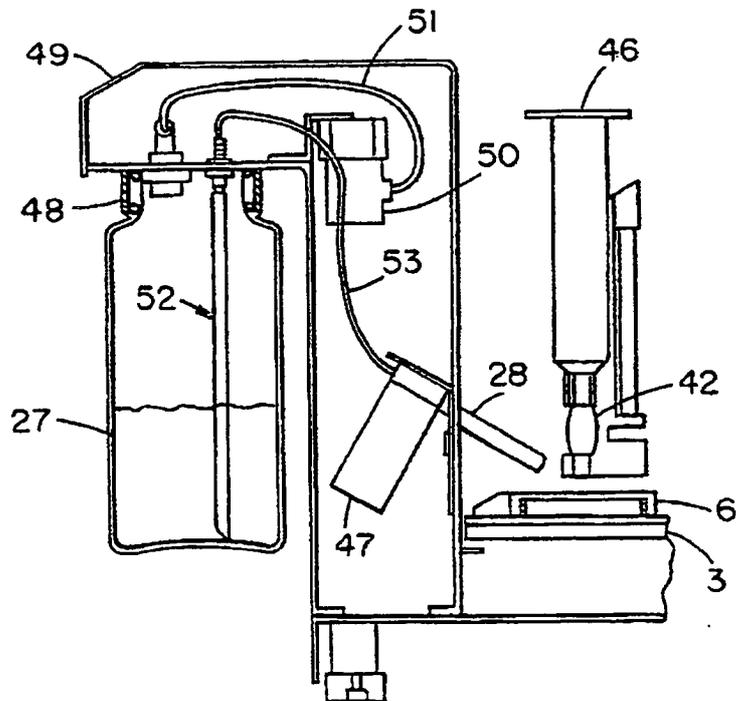


FIG. 9

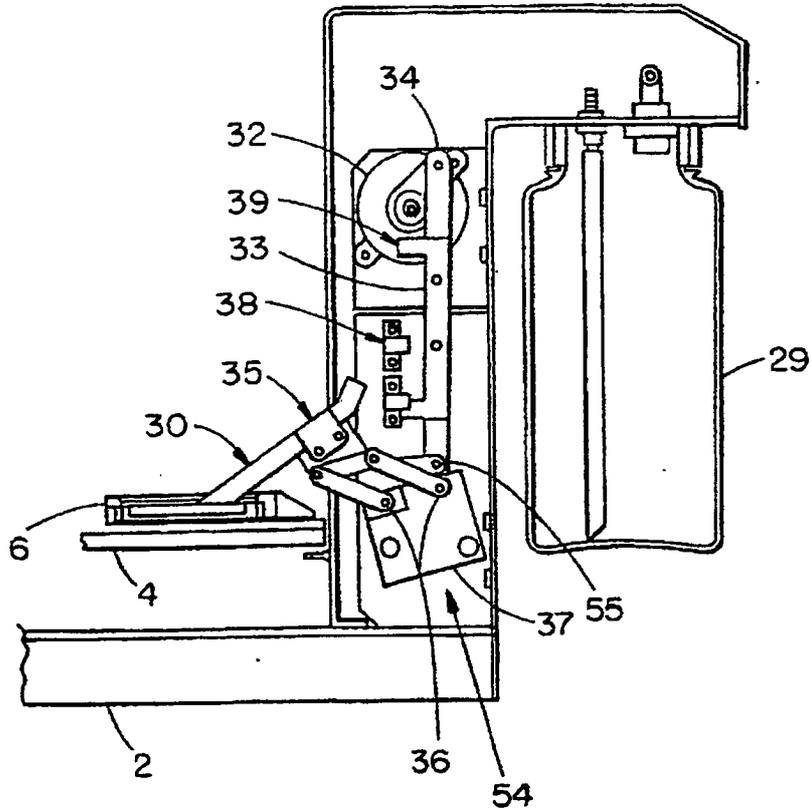


FIG. 10A

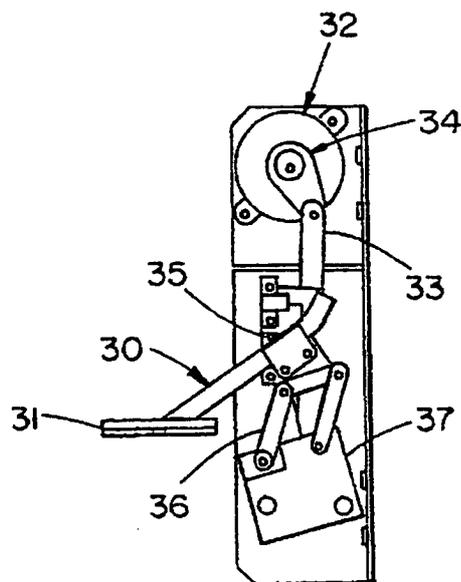


FIG. 10B

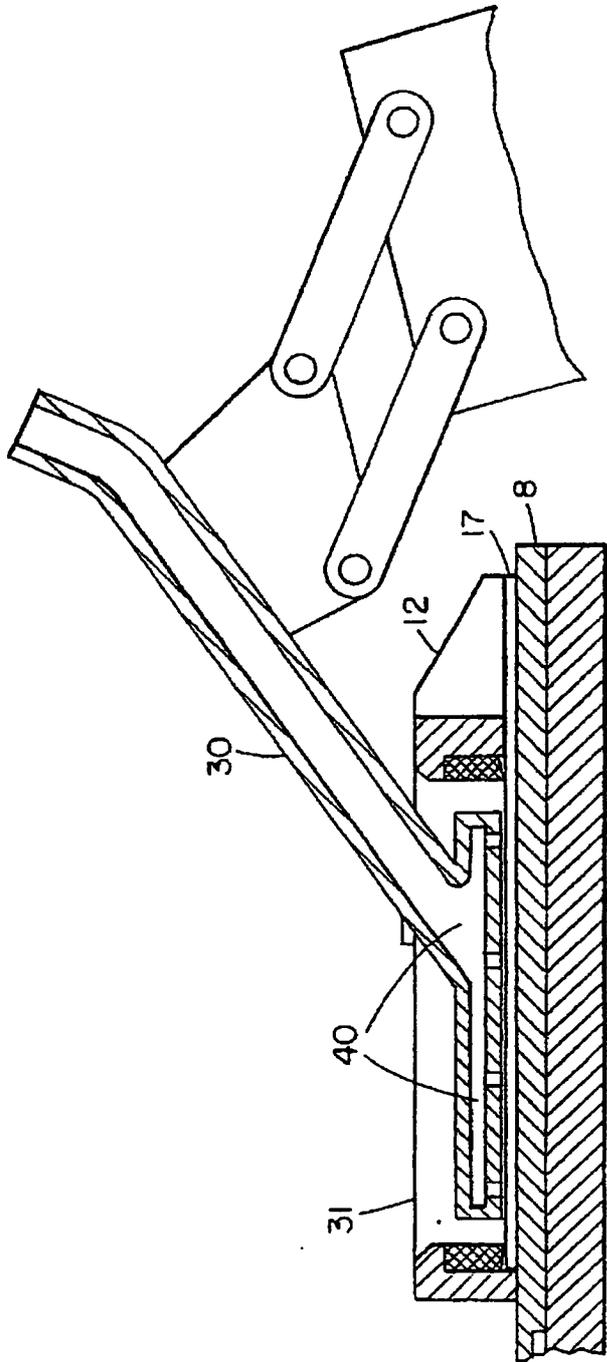


FIG. IIA

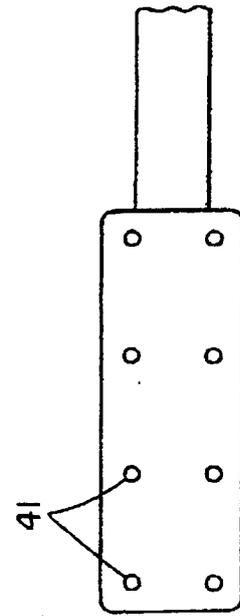


FIG. IIB

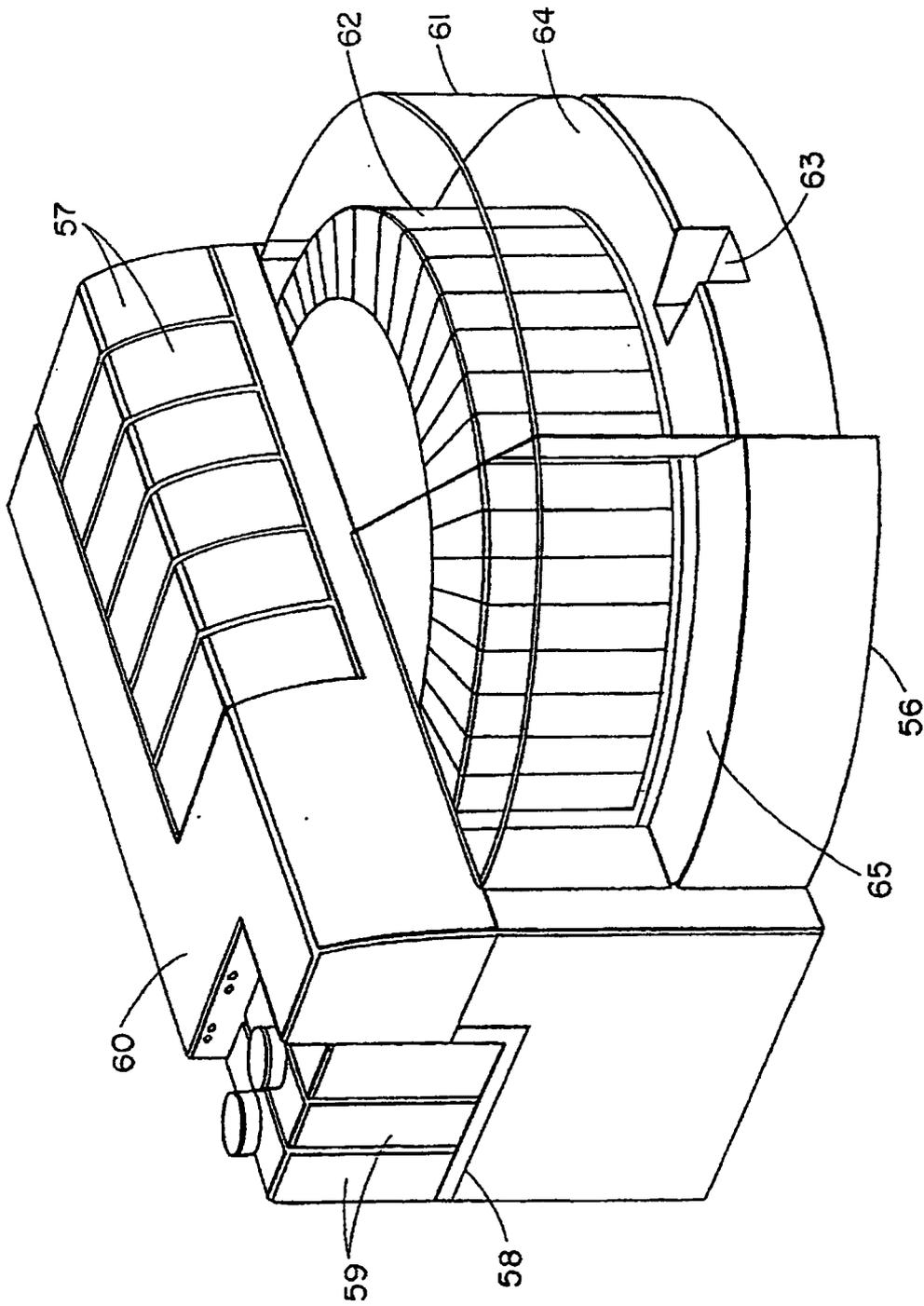


FIG. 12

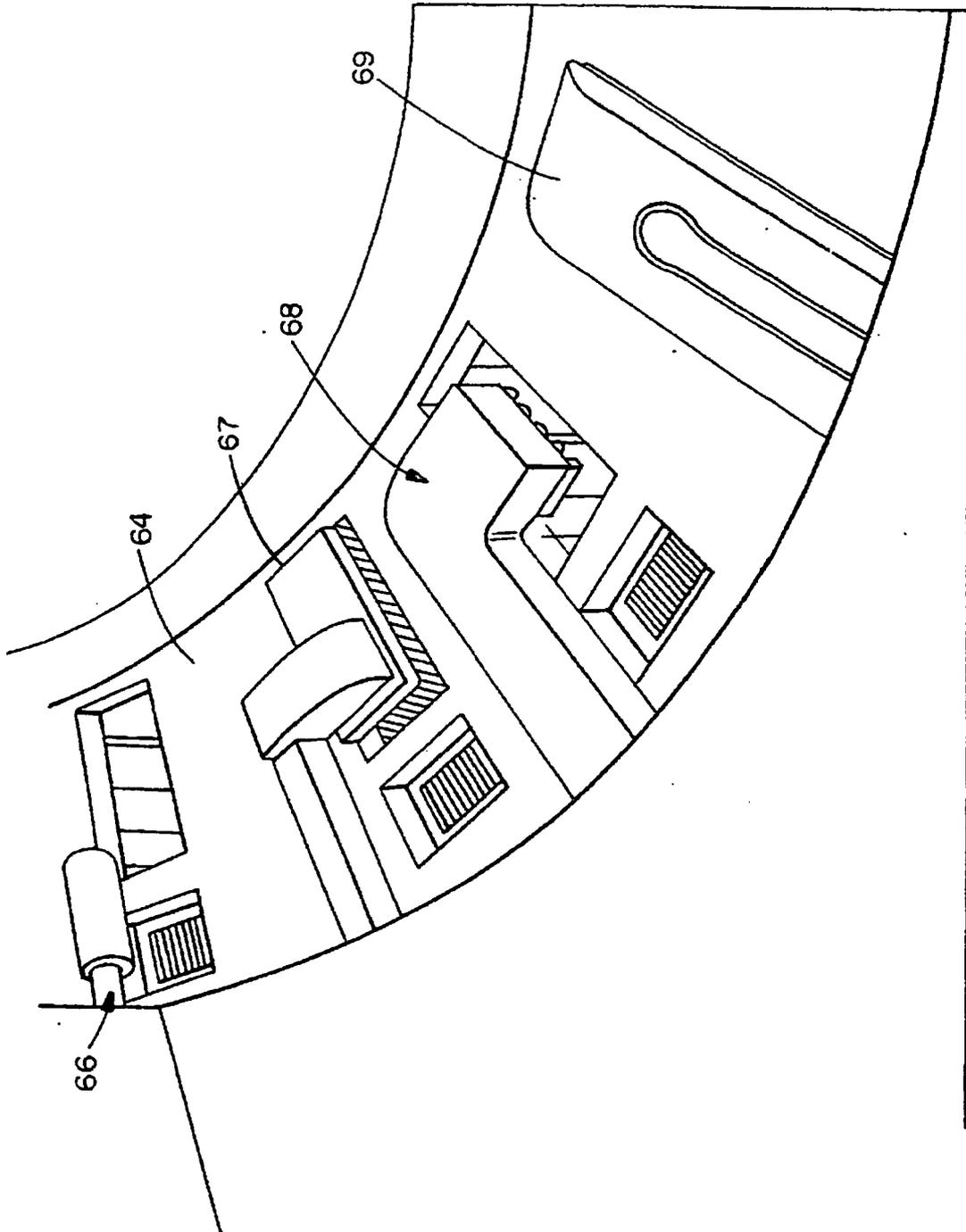


FIG. 13

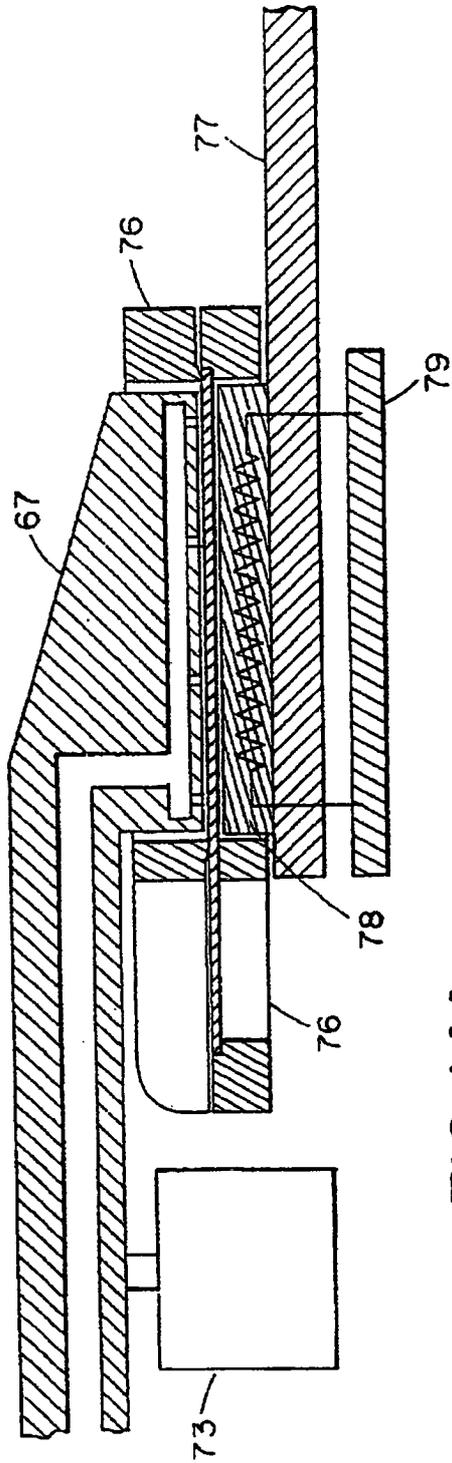


FIG. 14A

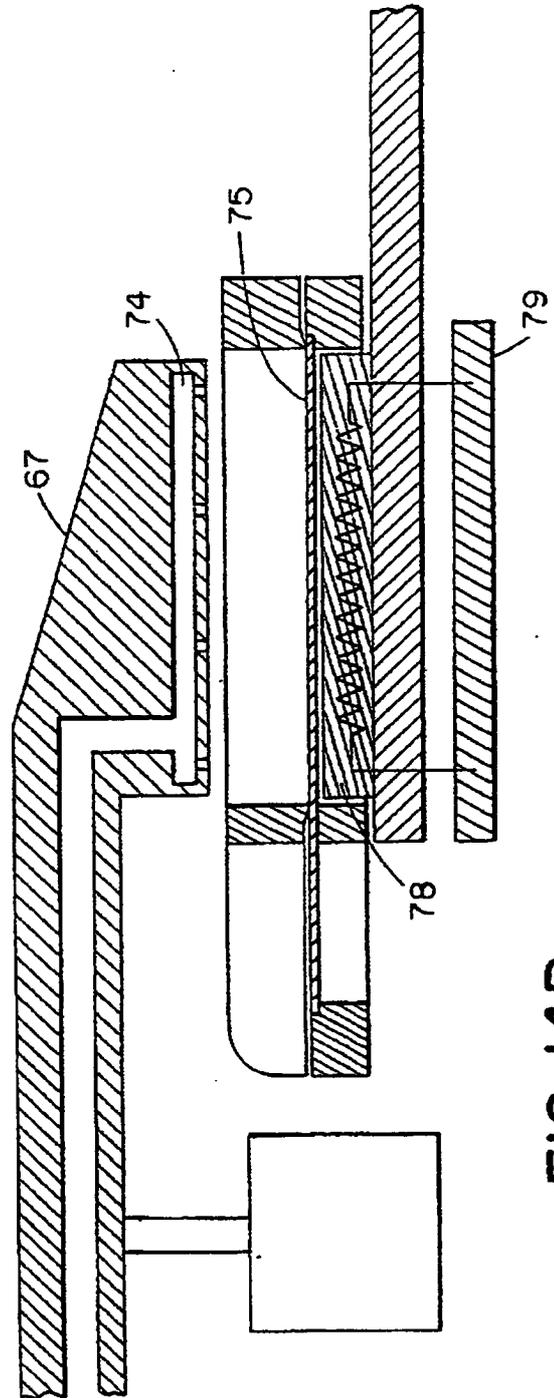


FIG. 14B

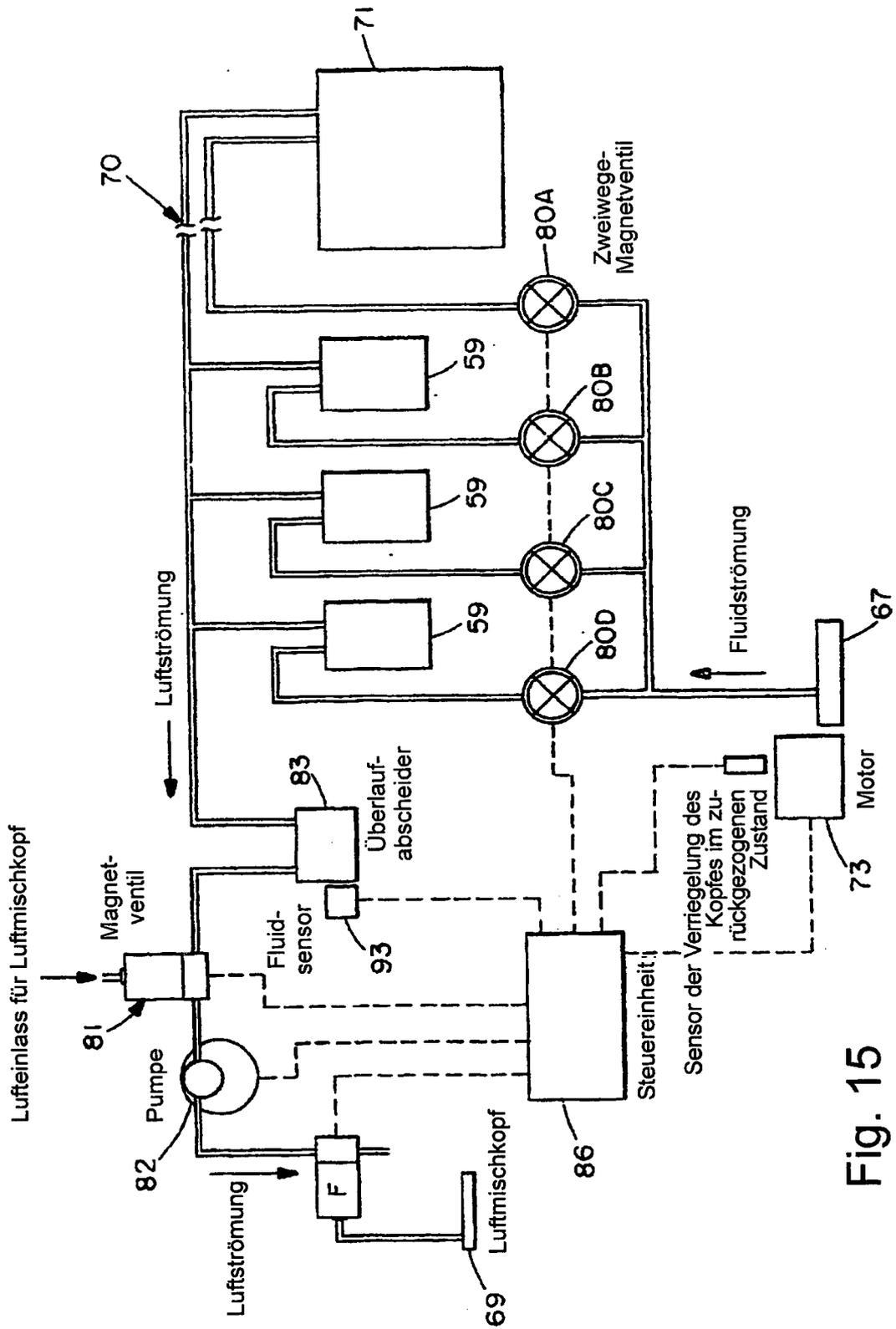


Fig. 15

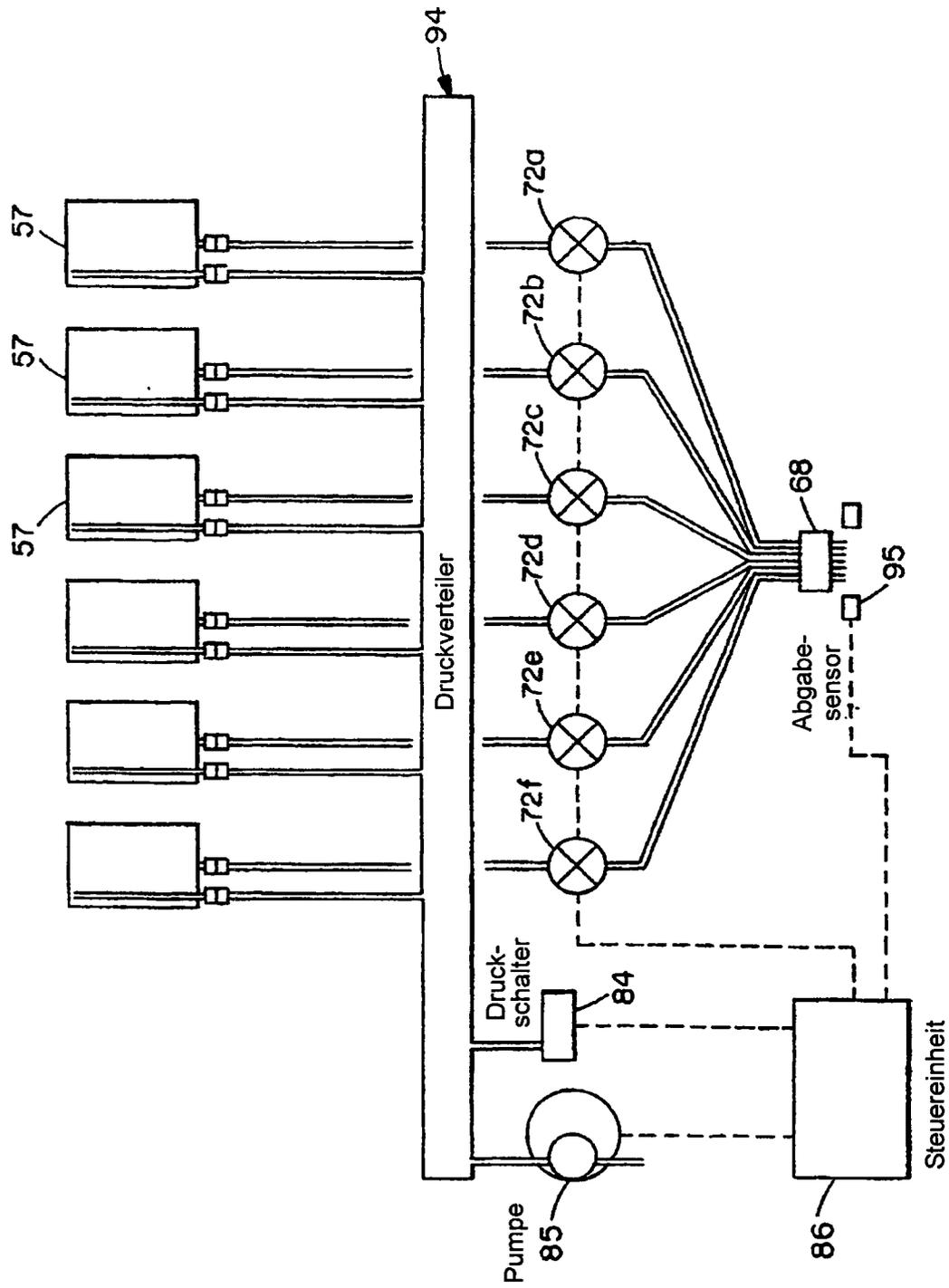


Fig. 16

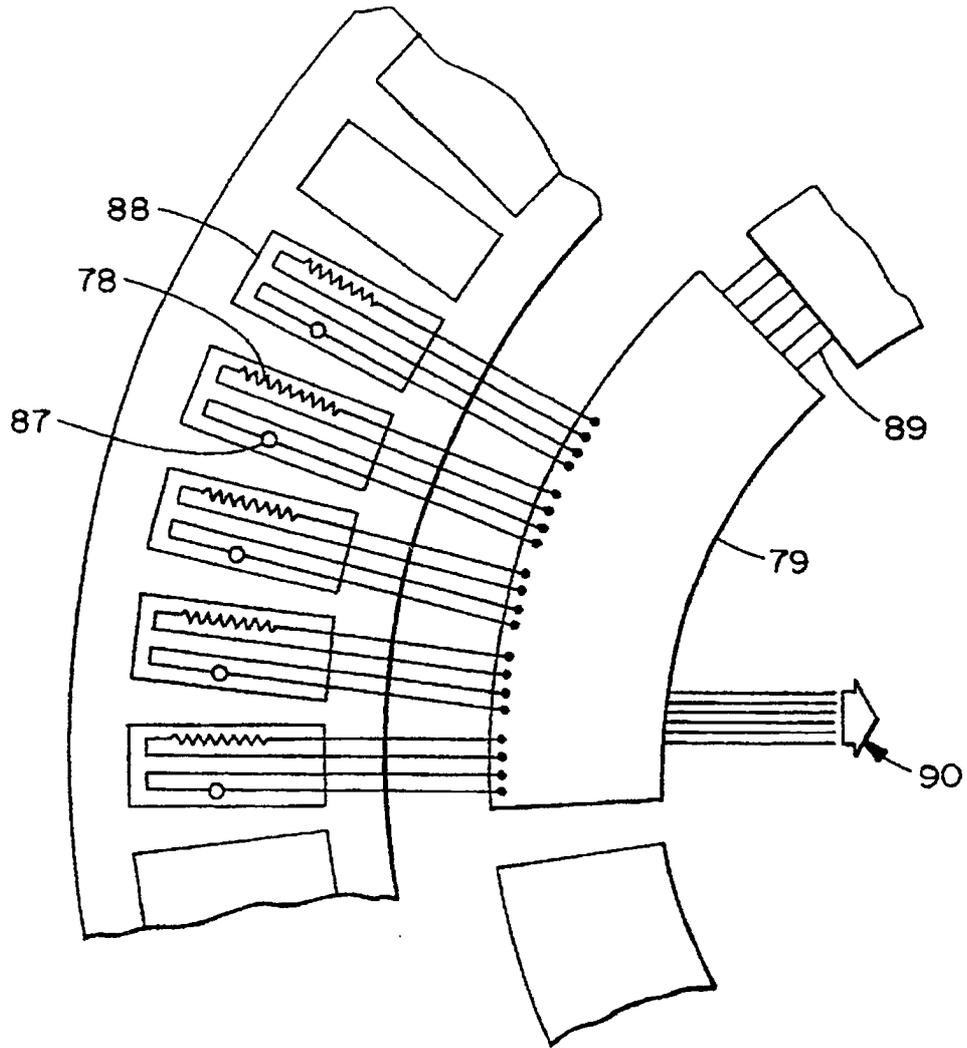


FIG. 17

Fig. 18A

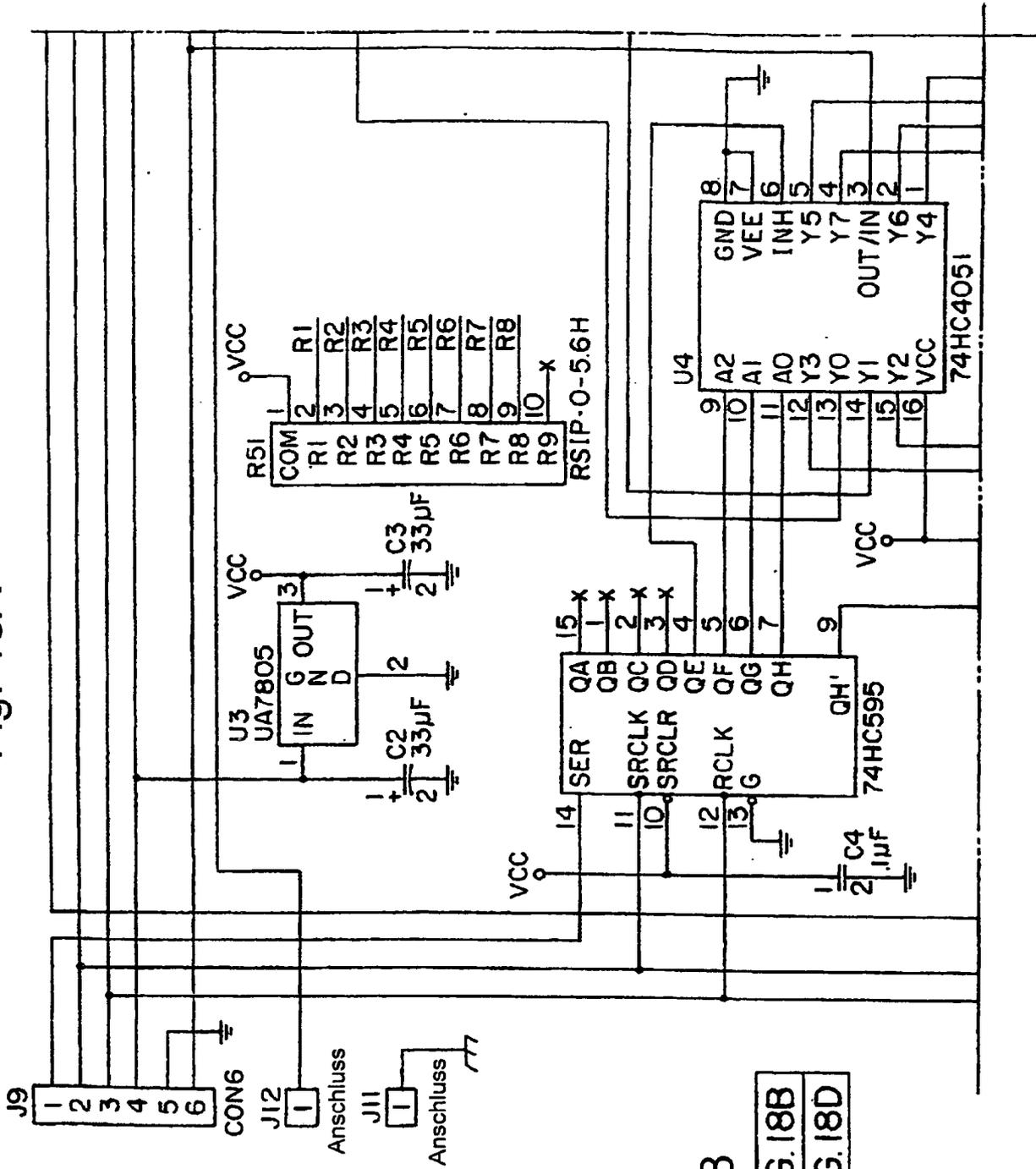


Fig. 18

FIG. 18A	FIG. 18B
FIG. 18C	FIG. 18D

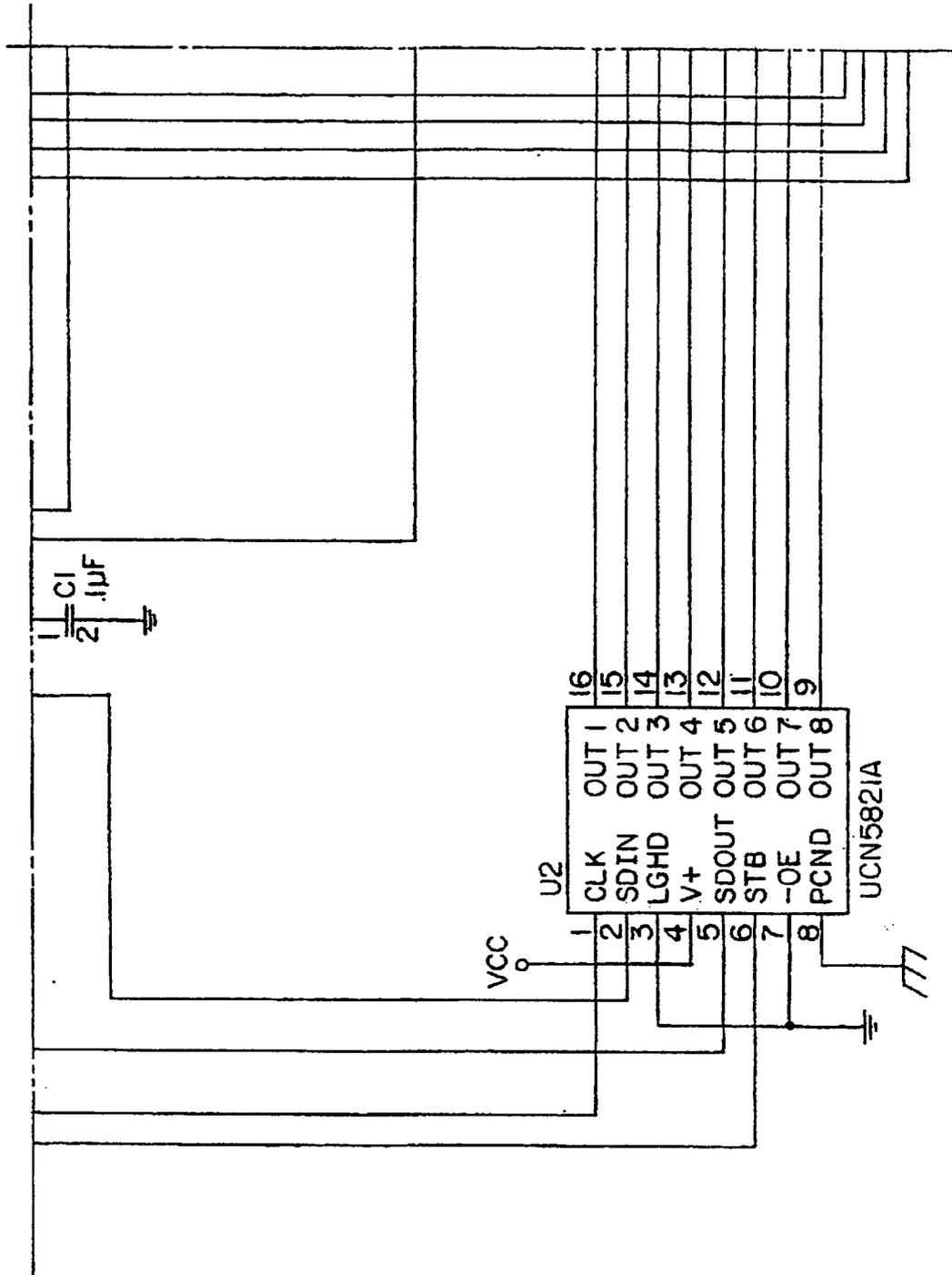


FIG. 18C

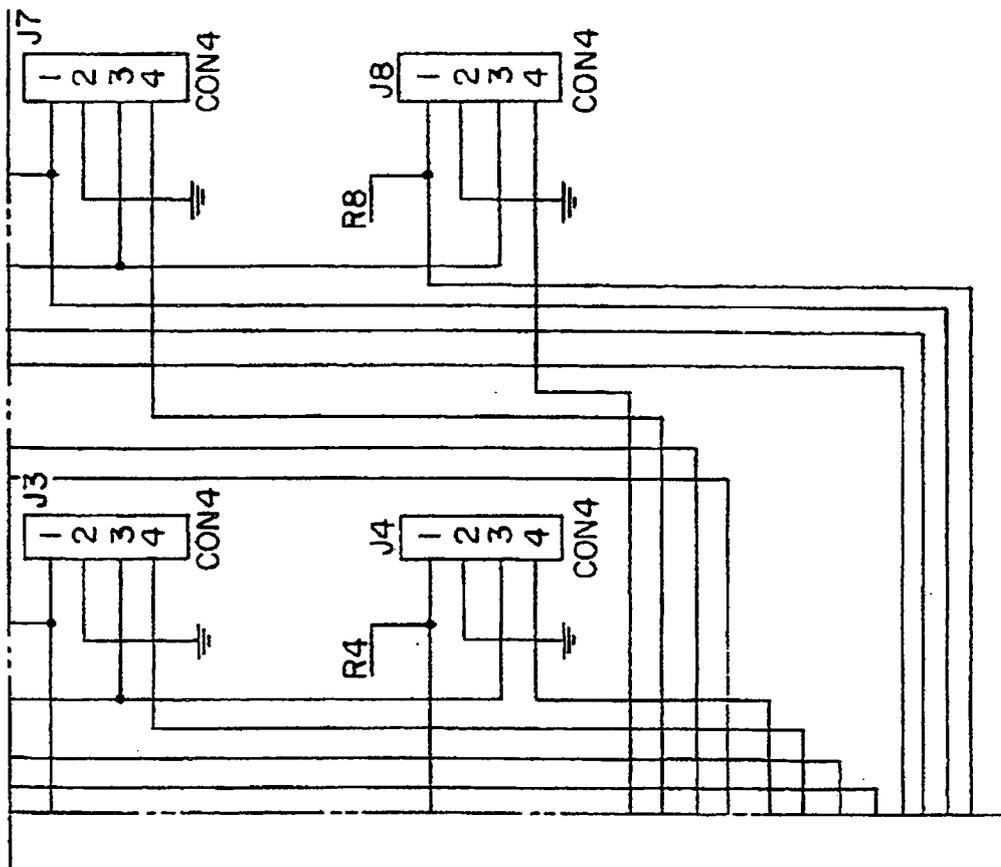


FIG. 18D