



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104254767 B

(45)授权公告日 2016.10.26

(21)申请号 201380019488.6

(22)申请日 2013.02.26

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104254767 A

(43)申请公布日 2014.12.31

(30)优先权数据
61/603,364 2012.02.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.10.11

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/027829 2013.02.26

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/126928 EN 2013.08.29

(73)专利权人 克力博成像诊断股份有限公司
地址 美国纽约

(72)发明人 W·J·福克斯 C·C·迪斯塔西奥

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所 11038

代理人 曾祥生

(51)Int.Cl.

G01N 21/00(2006.01)

(56)对比文件

- WO 00/15021 A2, 2000.03.23,
- CN 87214469 U, 1988.07.20,
- CN 201732097 U, 2011.02.02,
- CN 201465986 U, 2010.05.12,
- US 6444992 B1, 2002.09.03,
- US 5171995 A, 1992.12.15,
- US 7847949 B2, 2010.12.07,
- WO 99/00658 A1, 1999.01.07,
- US 6411434 B1, 2002.06.25,
- US 2010/0265576 A1, 2010.10.21,
- US 6330106 B1, 2001.12.11,

审查员 卞庆娜

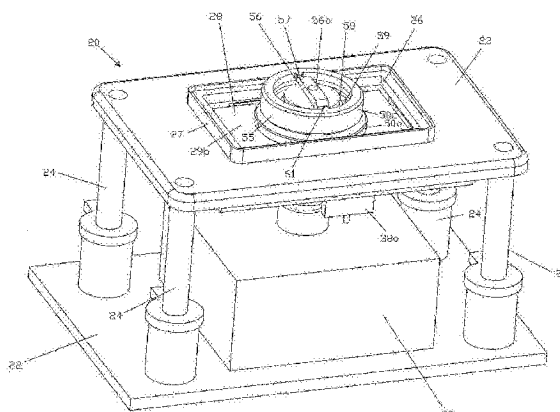
权利要求书2页 说明书10页 附图8页

(54)发明名称

用于光学切片显微镜的组织样本工作台

(57)摘要

本发明提供一种组织样本工作台(20),其具有:窗口(10、10a),其包括具有曲率的表面(12),切离的组织样本(14)可定位在该表面上;滑架(28),其具有组织样本接受器(51),窗口(10、10a)安装到该接受器;以及平台(23),其支撑滑架(28)并将窗口(10、10a)呈现给光学切片显微镜的物镜头(30)。滑架(28)安装到平台(23),以沿着两个旋转轴线运动,使得滑架的运动贴合全部或部分窗口(10、10a)的曲率,同时相对于物镜头(30)保持窗口(10、10a)的相同光学几何形状。窗口(10、10a)的表面(12)的曲率适于至少接近于放置在其上的非组织结构地制备的组织样本(14)的形状或曲率。



1. 一种组织样本工作台,其用于具有对组织进行成像的物镜镜头的显微镜,所述组织样本工作台包括:

窗口,所述窗口包括具有曲率的表面,切离的组织样本能够定位在所述表面上;

滑架,所述窗口安装到所述滑架;以及

平台,所述平台支撑所述滑架并且将所述窗口呈现给显微镜的物镜镜头,其中所述滑架安装到所述平台以沿着两个旋转轴线运动,使得所述滑架的运动贴合所述窗口的至少一部分的曲率,同时保持所述窗口相对于所述物镜镜头的光学几何形状。

2. 根据权利要求1所述的组织样本工作台,其中所述表面的所述曲率是旋转对称的。

3. 根据权利要求1所述的组织样本工作台,其中所述表面的所述曲率是非球面的。

4. 根据权利要求1所述的组织样本工作台,其中所述表面的曲率形成用于接纳所述组织样本的凹坑。

5. 根据权利要求1所述的组织样本工作台,其中所述表面的所述曲率是球面的或凹形的。

6. 根据权利要求1所述的组织样本工作台,其还包括用于使所述滑架沿着所述旋转轴线运动的装置。

7. 根据权利要求1所述的组织样本工作台,其还包括能够沿着两个正交轴线运动的平移工作台,所述两个正交轴线对应于所述滑架的所述两个旋转轴线,其中所述平移工作台机械地联接到所述滑架,以使得所述平移工作台能够运动,从而使得所述滑架沿着所述旋转轴线中的一个或两个旋转轴线运动。

8. 根据权利要求1所述的组织样本工作台,其中所述滑架还包括第一滑架构件和第二滑架构件,其中所述第一滑架构件和第二滑架构件中的每个滑架构件都能够沿着所述两个旋转轴线中的不同的一个旋转轴线运动。

9. 根据权利要求8所述的组织样本工作台,其中所述第一滑架构件旋转地安装到所述平台,以沿着所述旋转轴线中的第一旋转轴线相对于所述平台进行运动,并且所述第二滑架构件旋转地安装到所述第一滑架构件,以沿着所述旋转轴线中的第二旋转轴线进行运动。

10. 根据权利要求9所述的组织样本工作台,其中所述第一滑架构件沿着所述旋转轴线中的第一旋转轴线相对于所述平台被马达驱动,并且所述第二滑架构件沿着所述旋转轴线中的第二旋转轴线相对于所述第一滑架构件被马达驱动。

11. 根据权利要求9所述的组织样本工作台,其还包括能够沿着两个正交轴线运动的平移工作台,所述两个正交轴线对应于所述两个旋转轴线,所述平移工作台机械地联接到所述第二滑架构件,以便使得所述第一滑架构件和第二滑架构件中的一者或两者能够沿着它们各自的旋转轴线进行运动。

12. 一种组织样本接受器,其包括:

窗口,当组织样本放置在所述窗口上时,所述窗口的基本表面曲率适于至少接近于所述组织样本的表面的一部分,其中所述组织样本能够通过所述窗口由光学切片显微镜进行成像,其中所述窗口被构造成用以沿着两个旋转轴线旋转,使得保持所述窗口相对于所述光学切片显微镜的物镜镜头的光学几何形状。

13. 根据权利要求12所述的组织样本接受器,其中所述部分表示沿着所述组织样本的

进行切割以使所述组织样本从患者切离的边缘。

14. 根据权利要求12所述的组织样本接受器,其还包括当所述组织样本放置在所述窗口上时用于将所述组织样本压靠所述窗口的装置。

15. 根据权利要求12所述的组织样本接受器,其中所述窗口的所述表面是旋转对称的。

16. 根据权利要求12所述的组织样本接受器,其中所述窗口的所述表面是球面的或凹形的。

17. 根据权利要求12所述的组织样本接受器,其中所述窗口的所述表面是非球面的。

18. 根据权利要求12所述的组织样本接受器,其还包括壁,所述壁具有开口,所述窗口沿着所述开口设置。

19. 一种将切离的组织样本呈现给显微镜的物镜镜头的方法,其包括以下步骤:

沿着两个旋转轴线旋转包括具有曲率的表面的窗口,以贴合所述表面的所述曲率的至少一部分,切离的组织样本能够定位在所述表面上;以及

相对于显微镜的物镜镜头支撑所述窗口,其中所述旋转步骤使得在所述窗口相对于所述物镜镜头之间能够保持所述窗口的光学几何形状。

20. 一种将切离的组织样本呈现给显微镜的物镜镜头的设备,其包括:

窗口,所述窗口包括具有曲率的表面,切离的组织样本能够定位在所述表面上;以及

工作台,所述工作台用于使所述窗口沿着两个正交旋转轴线运动,以贴合所述窗口的至少一部分的曲率,同时保持所述窗口相对于所述物镜镜头的光学几何形状。

用于光学切片显微镜的组织样本工作台

[0001] 本申请要求2012年2月26日提交的美国临时申请No. 61/603,364的优先权,该临时申请以引用方式并入本文中。

技术领域

[0002] 本发明涉及用于光学切片显微镜的组织样本工作台,具体地,本发明涉及用于使窗口运动的工作台(和方法),该窗口具有的表面曲率适应于非组织结构制备的组织样本的边缘和表面的曲率或形状。该窗口安装到定位在滑架中的容器或组织样本接受器上,该滑架能够沿着两个旋转轴线运动,使得用于通过窗口对组织样本进行成像的光学切片显微镜的物镜镜头能够具有沿着窗口的不同位置。尽管本发明涉及用于共焦显微镜,但是该工作台可以用于能够通过双光子或光学相干断层成像术进行操作的其它光学切片显微镜以及能够检测组织的内源荧光、来自外源化合物或组织拉曼光谱特征的荧光的存在存在的显微镜。

背景技术

[0003] 在莫斯显微照相外科手术中,具有肿瘤(通常是头部或颈部的皮肤上的恶性肿瘤)的组织在微观引导下从患者身上切离。切离的组织样本通常称为活组织切片,被水平地切片以提供薄组织切片,该薄组织切片随后在组织结构上地制备在载玻片上。在显微镜下研究这些载玻片,以确定肿瘤是否完全包含在切离的组织中。这由在切离的组织的边缘或边沿中缺少肿瘤来表示。如果肿瘤没有完全包含在切离的组织中,那么从患者身体切离额外的组织,并且重复该过程,直到取得的所有组织切片表明肿瘤已经从患者身上移除。莫斯外科手术允许在最大地保存正常周围组织的情况下移除肿瘤。莫斯外科手术可见于名称为MOHS SURGERY FUNDAMENTALS AND TECHNIQUES(莫斯外科手术基本原理和技术)(Kenneth G. Gross, M.D. 等人编辑,1999)的书。

[0004] 为了在莫斯外科手术中制备每个组织样本,利用切片机手动地制作多个切片,其中每个切片都是平面的,并且彼此平行。通常,组织样本首先被冰冻,以使得组织更加易于由切片机进行操纵和切割。然而,因为多个切片必须由每个组织样本制成,然后在组织结构上地制备在载玻片上,所以该过程是乏味且耗时的。

[0005] 美国专利No. 4,752,347提供用于制备切片用组织样本以用于莫斯外科手术的方法和设备。该专利描述了将切离的组织样本放置在平台上,在组织样本上施加柔性塑料隔膜,并且对隔膜和组织样本之间的区域进行排气。这将隔膜收缩到平台上,并且将组织样本的边缘推到与平台平行的平面取向中。在处于隔膜的压力下的同时,组织切片可以由操作者通过该隔膜进行操纵,直到获得期望的取向。从而,组织样本的边缘被取向为使得样本的边缘变平。然后,样本被冰冻,被剥离该平台,并且通过切片机进行切片。因为当通过切片机进行切片时样本的边缘被取向为是平面的,所以单个切片可以被制成为具有在莫斯外科手术中关注的边缘。该过程足以获得这样的切片,该切片能够放置在载玻片上以用于在显微镜下进行观察,但是不能用于例如由共焦显微镜提供的光学成像技术,该光学成像技术能够检查外科地暴露的组织样本,而不需要传统的切片机切片或载玻片制备。

[0006] 共焦显微镜选择性地对组织进行切片,以产生微观组织切片图像,而不需要在结构组织上地在载玻片上进行制备(即切片、载玻片安装和着色)。共焦显微镜的一个例子是由纽约的汉丽埃塔的Caliber Imaging Diagnostics(口径成像诊断)股份有限公司(正式地是Lucid股份有限公司)制造的**VivaScope®**。共焦显微镜的其它例子可见于美国专利No.5,788,639、No.5,880,880和No.7,394,592,Milind Rajadhyaksha等人的文章“Invivo Confocal Scanning Laser Microscopy of Human Skin:Melanin provides strong contrast(人皮肤的体内共焦扫描激光显微镜法:黑素提供强的对比)”,The Journal of Investigative Dermatology,Volume 104,No.6,June 1995(研究皮肤病学期刊,第104卷第6号,1995年6月),以及Milind Rajadhyaksha和James M.Zavislan的文章“Confocal laser microscope images tissue in vivo(体内组织共焦激光显微镜图像)”,Laser Focus World,February 1997,pages 119-127(激光聚焦世界,1997年2月,第119-127页)。另外,可以通过光学相干断层成像术或干涉测量法产生光学切片微观组织图像,例如Schmitt等人的“Optical characterization of dense tissues using low-coherence interferometry(利用低相干干涉测量法的致密组织的光学表征)”,Proc.Of SPIE,Volume1889(1993)(国际光学工程学会的程序,卷1889(1993))中所述的,或者可以通过双光子激光显微镜产生光学切片微观组织图像,例如美国专利No.5,034,613中所述的。分子的拉曼光谱特征可以在皮肤中利用光学切片显微镜法进行测量,例如可见于Peter J Caspers等人的“In Vivo Confocal Raman Microspectroscopy of the Skin: Noninvasive Determination of Molecular Concentration Profiles(皮肤的体内共焦显微拉曼光谱:分子浓度分布的非入侵式确定)”,Journal of Investigative Dermatology(研究皮肤病学期刊)(2001)116,434-442。另外,共焦荧光显微镜,例如Nikon Instruments AZ-C1 Macro Laser Confocal Imaging System(尼康器械AZ-C1巨型激光共焦成像系统),其能够对内源组织荧光或施加到组织的外源化合物的荧光进行成像。

[0007] 例如通过共焦显微镜对用于莫斯外科手术的组织样本进行光学切片的一个问题在于,组织样本通常太厚,例如为2-3mm,而不能对样本的边缘进行成像来确定样本是否包含所有的肿瘤。边缘是指沿着组织样本的区域,在这些区域处进行切割以从患者身上移除可能具有或可能不具有肿瘤边沿的组织样本。通常,切离的组织表面是大致凸形的。正是这种凸形表面需要进行检查,以确定在样本中是否存在肿瘤。通常,共焦显微镜被限制为在100-200微米下产生足够的组织切片图像。因此,期望对组织样本进行光学成像,其中该组织样本的边缘相对于透光表面被取向为平面的,样本可以通过该透光表面进行光学切片。

[0008] 为了克服这个问题,美国专利No.6,411,434描述了一种盒,其具有基部构件和柔韧的塑料隔膜,该基部构件具有刚性透光平面窗口,组织样本位于该刚性透过平面窗口上,该塑料隔膜位于基部构件的窗口和主要部分上。对于隔膜和窗口之间的组织样本,组织样本的沿着样本侧面的边缘通过该隔膜手动地定位,使得它们与样本的底部表面一起相对于窗口是平面的。边缘可以通过在围绕组织样本的部位或位置处在隔膜和窗口之间形成的多重键而保持在该位置中。样本能够通过盒的窗口由光学切片显微镜进行成像。尽管是有用的,但是手动定位需要技师在不刺穿隔膜的情况下使用探针将厚组织样本(例如2-3mm)的边缘改造成相对于平面窗口表面是平面的,这是一个精巧的过程,如果没有正确地执行就可能损坏组织样本的边缘。因此,期望对厚组织样本进行光学成像,其中需要成像的边缘相

对于透光窗口表面进行取向,通过该窗口表面可以由光学切片显微镜对样本进行成像,而不需要手动地定位样本周围的每个边缘,使得这样的边缘能够由显微镜进行成像。

发明内容

[0009] 因此,本发明的特征在于提供一种窗口,当组织样本定位在该窗口上时,该窗口具有的表面曲率接近于组织样本的边缘的形状或曲率,使得这样的边缘能够接触窗口表面,从而不再需要手动地定位每个边缘。

[0010] 本发明的另一个特征在于提供一种具有窗口的工作台,该窗口能够相对于显微镜的物镜镜头运动,同时尽管窗口具有曲率但仍在窗口和物镜镜头之间保持相同的光学几何形状。

[0011] 简而言之,本发明涉及一种组织样本工作台,其具有:窗口,其包括具有曲率的表面,切离的组织样本可定位在该表面上;滑架,窗口安装到该滑架;以及平台,其支撑滑架并将窗口呈现给光学切片显微镜的物镜镜头,该光学切片显微镜即为能够光学地形成组织表面下方一个或多个切片的微观图像的显微镜。滑架安装到平台上,以沿着两个旋转轴线运动,使得滑架的运动贴合全部或部分窗口的曲率,同时相对于物镜镜头保持窗口的相同光学几何形状。窗口表面曲率适于至少接近于放置在其上的非组织结构地制备的组织样本的形状或曲率。

[0012] 优选地,通过具有相同的曲率半径,窗口至少沿着具有组织样本的窗口的表面是旋转对称的。然而,窗口可以相反具有非球面表面曲率,其中窗口的两个或更多个区域可以具有不同的曲率半径,并且如果是这样,那么物镜镜头和窗口之间的距离被调节成保持窗口和物镜镜头之间的相同光学几何形状,从而当窗口相对于物镜镜头运动时保持显微镜的焦点。这可以通过使物镜镜头朝向或远离窗口运动,或者通过使支撑窗口的整个平台经由滑架朝向或远离物镜镜头运动以保持焦点而实现。可以选择不同的窗口,以用于期望通过光学切片显微镜成像的这样的边缘。在旋转对称的窗口的情况下,工作台的旋转轴线与窗口的表面曲率(半径)对准,使得工作台的旋转运动贴合窗口的曲率。然而,在窗口具有非球面表面曲率的情况下,工作台的旋转轴线沿着窗口的不同半径区域中的一个对准,即优选地该区域代表期望通过该区域进行成像的窗口表面的大部分。

[0013] 为了使得滑架能够进行运动,滑架具有两个正交的滑架构件,其中每个构件被安装成用于沿着两个旋转轴线中的一个进行运动。第一滑架构件沿着第一旋转轴线相对于平台行进,而第二滑架构件沿着第二旋转轴线相对于第一滑架构件行进。为了控制滑架的运动,可以使用两个压电马达,其中一个马达固定到第一滑架构件并且使第二滑架构件沿着第一旋转轴线运动,另一个马达固定到第二滑架构件并且使第一滑架构件沿着第二旋转轴线运动。

[0014] 滑架的运动还可以通过使固定到一个滑架构件的联接器运动来提供,其中联接器沿着与正交的滑架构件对应的x、y正交轴线的运动使滑架构件沿着它们各自的旋转轴线进行运动。然后,x-y平移机构或工作台经由联接器安装到滑架,以用于使滑架运动。

[0015] 优选地,窗口沿着容器的底壁设置在开口中,压缩构件接纳在该开口中,该压缩构件响应于夹持构件而相对于窗口的曲率均匀地施加压力。这样的压力足以确保组织样本的边缘接触抵靠窗口。可以设有用于保持夹持构件的位置以在成像期间保持这种压力的机

构。容器定位在滑架中,使得容器的窗口处于物镜镜头的视野中,以用于由光学切片显微镜进行成像。

[0016] 该容器表示组织样本接受器,其具有窗口,该窗口的基本表面曲率适于至少接近于放置在其上的非组织结构地制备的组织样本的一部分表面曲率。这样的部分优选地是组织样本的一个边缘,即沿着组织样本的区域,在该边缘处进行切割以将组织样本从患者身上移除(切离)。然后,通过窗口由光学切片显微镜对至少该部分进行成像,由此显微镜可以生成用于组织样本的病理检查的图像。

[0017] 本发明还提供用于将切离的组织样本呈现给显微镜的物镜镜头的方法,其包括以下步骤:沿着两个旋转轴线旋转包括具有曲率的表面的窗口,以贴合表面的全部或部分曲率,切离的组织样本能够定位在该表面上;以及相对于显微镜的物镜镜头支撑该窗口。旋转步骤使得在窗口相对于物镜镜头之间能够保持光学几何形状。

附图说明

[0018] 通过阅读以下结合附图的说明,本发明的前述特点和优点将会变得更加明显,其中:

[0019] 图1A为由本发明的组织样本工作台使用的具有表面曲率的窗口、组织样本的例子以及光学切片显微镜的物镜镜头的横截面图,该组织样本例如为典型的来自莫斯外科手术的被切离的组织,位于窗口上,该物镜镜头示出为相对于窗口居中设置;

[0020] 图1B为由本发明的组织样本工作台使用的具有图1A的窗口以及压缩和夹持构件的组织容器的分解图,该压缩和夹持构件能够接纳成相对于窗口在组织样本上施加压力;

[0021] 图2为现有技术的平面窗口而不是图1A的窗口的横截面图,具有与图1A相同的样本,以示出由本发明的工作台使用的窗口的优点;

[0022] 图3A为本发明的具有图1B的容器、图1A的窗口以及位于工作台的滑架下方的显微镜镜头部的工作台的透视图;

[0023] 图3B为与图3A相同的透视图,其被剖开以示出工作台的可动滑架的侧面;

[0024] 图3C为图3A的工作台的横截面图;

[0025] 图3D为图3A-C的工作台的滑架的分解图;

[0026] 图3E为图3A的工作台从滑架下方截取的仰视图,其中显微镜镜头部被移除;

[0027] 图4为图3A的工作台和联接器的仰视透视图,其中显微镜镜头部和用于驱动工作台的马达被移除,该联接器能够附接到x-y平移机构;

[0028] 图5为能够附接到图4的联接器的x-y平移机构的透视图;

[0029] 图6为透视图,示出了图4的联接器安装到从图5的x-y平移机构延伸的轴上,以用于使工作台的滑架运动;以及

[0030] 图7A和7B为与图3C类似的局部横截面图,示出了在窗口具有非球面表面曲率而不是例如如图1A所示的旋转对称表面曲率的情况下,工作台和窗口相对于物镜镜头的两个不同的旋转位置。

具体实施方式

[0031] 参考图1A,本发明的窗口10的例子示出为具有表面12,当组织样本14位于表面12

上时,该表面具有的曲率接近于组织样本的边缘14a和14b的形状。优选地,窗口10沿着球形或凹形表面12是旋转圆形对称的。组织样本14的下边缘14a和侧边缘14b面向窗口10的表面12,该表面的曲率度数与边缘14a和14b互补,使得这样的表面可以根据需要容易地接触表面12,而不需要单独地手动操纵侧边缘14b。如果需要的话,压力可以朝向表面12施加到组织样本的顶部边缘14c上,例如如下所述。组织样本14及其边缘14a和14b可以是这样的组织样本,该组织样本具有的边缘是肿瘤移除(例如莫斯外科手术)中所关注的。

[0032] 但是窗口的曲率度数与边缘14a和14b互补,使得这样的表面可以接触表面12,而不需要单独地手动操纵侧边缘14b。有时候,这种接触并不完全是根据需要沿着全部边缘出现的。在这种情况下,虽然所有的边缘14a和14b在首先放置在窗口上时至少基本上相对于窗口平展放置,但是在沿着边缘不注意地出现小的折叠时可以执行微小的手动操纵。

[0033] 窗口10优选地能够沿着两个旋转轴线或尺寸运动,使得在成像期间组织样本14的不同位置能够根据需要呈现给物镜镜头30,同时保持图1A所示的光学几何形状,例如如图3C所示。物镜镜头30是光学切片显微镜的光学器件的一部分,该光学切片显微镜为例如共焦显微镜、OCT显微镜或例如如上所述的双光子显微镜。通过以下描述的工作台20,窗口能够进行运动。窗口的运动受到控制,使得与组织相邻的窗口表面与物镜镜头的光学轴线垂直地定位。窗口和物镜镜头之间的距离被调节成使得被捕集的切片的图像标称地处于与组织样本相邻的窗口表面处。

[0034] 当期望对组织的内部进行成像时,可以增加偏移以提供组织样本内部的截面成像。因为窗口10是旋转对称的,所以箭头11可以表示第一旋转轴线或尺寸,在使窗口90相对于图1A的平面旋转90度的情况下,箭头11现在表示第二旋转轴线或尺寸。通常,莫斯外科手术组织样本的曲率与表面12的曲率大致相同,并且当首次施加(未压缩)到表面12上时,边缘14a和14b可以接触或者可以不接触表面12。通过压缩构件54来确保边缘14a和14b与表面12的这种接触,该压缩构件响应于夹持构件56朝向窗口10施加的力而在组织样本14的上部边缘14c上施加均匀的压力,而不会损伤组织边缘14a或14b,如图1B和3C的分解图所示。窗口10定位在图1B中所示的组织容器51的底部处。

[0035] 容器51是圆筒,其内部尺寸形成为用于接纳压缩构件54,然后接纳夹持构件56。容器接纳在支持器50中,使得容器的凸缘52沿着环形台阶部50e被接纳。支持器50的上部圆筒部分50c具有外螺纹,使得沿着壁55a具有内螺纹的保持器55能够拧到支持器50上,以便当组织样本14呈现在窗口表面12上时将夹持构件56可释放地锁定在压缩构件54和窗口10上。保持器55具有中心圆形开口55b和两个相对的舌状物61。为了将夹持构件56锁定到容器51和支持器50,夹持构件56具有旋钮部分57和环形唇缘58,该环形唇缘具有两个相对的狭槽59。为了图示的目的,在图3A中仅仅示出了一个狭槽,而在图1B中没有示出这些狭槽。在操作中,夹持构件56插入到保持器50中,其中狭槽59与舌状物61对准,使得夹持构件的环形唇缘58沿着容器51的环形台阶部60被接纳。为了将夹持构件56接合为与保持器50成锁定关系,夹持构件56转动,直到狭槽59和舌状物59不再彼此对准,例如如以下将描述的图3A和3B所示。

[0036] 支持器50的下部圆筒部分50a能够安装到工作台20上,如以下更详细地描述的。因此,设有可释放锁定机构,以便在物镜镜头30(图1A)成像期间将夹持构件56保持在该位置中。窗口10可以沿着容器的底壁或覆盖件49附接到容器51,该底壁或覆盖件具有用于接纳

窗口的开口49a。窗口10可以例如通过粘合剂刚性地保持到覆盖件49。因此,容器51提供具有窗口10(或如下所述的10a)的组织样本接受器,该窗口具有基本表面12,该表面的曲率适于至少接近于非组织结构地制备的组织样本14的一个或多个边缘的表面曲率,该组织样本在放置在窗口上时期望经由该窗口由光学切片显微镜成像。图3C中最佳地示出了容器51与压缩构件54和夹持构件56的组装。

[0037] 压缩构件54可以由响应于施加的压力而变形的材料制成,例如Styrofoam(泡沫聚乙烯)。优选地,夹持构件56的底部表面56a、压缩构件54的顶部和底部表面54a和54b相应地具有与窗口表面12的曲率相同的曲率,以便于朝向窗口10施加均匀的压力。因此,压缩构件54定位在夹持构件56的底部与窗口10之间,使得压缩构件54轻微地压缩,同时相对于窗口10在组织样本14上施加压力。压缩构件54可以接触窗口的围绕组织样本12的区域。

[0038] 本发明的窗口10解决了用于莫斯外科手术的组织样本的光学成像中的问题,该问题在于,在这样的组织样本14放置在平面窗口而不是本发明的窗口10上的情况下,该组织样本通常太厚(例如2-3mm)而不能够沿着组织边缘14a和14b对关注的所有边缘进行光学成像。例如,图2示出了相同的组织样本14现在位于平面窗口16上的例子,其中组织边缘14b是非平面的,因此仅仅通过放置在窗口16上不能够接触窗口16的表面17。即使通过沿着顶部边缘14c朝向窗口16施加压力也不能够容易地使得组织边缘14b按照需要相对于表面17是平面的,以用于在不需要额外组织样本操纵的情况下通过窗口16进行组织样本的正确光学切片成像,如早先结合美国专利No.6,411,434所述的。通过提供窗口10来避免这个问题,该窗口的表面曲率12贴合所关注的成像的组织样本的边缘的期望形状。

[0039] 参考图3A、3B和3C,本发明的工作台20示出为使用图1A的窗口10。工作台20具有基部构件(或下部平台)22,以支撑在四个立柱24上的(上部)平台23。立柱24可以是一个或多个轴的组合件,以用于将平台23的四个角部附接到基部22,如图所示。平台23具有矩形开口26,该开口延伸穿过通过螺钉23b附接在平台23下方的滑架安装板23a。可选的壁27从平台23绕开口26延伸,如图3A以及图3B和3D的横截面所示。滑架28例如经由安装板23a安装到平台23,以用于沿着之前描述的贴合窗口10的表面12的曲率半径的两个旋转轴线进行运动。这样,沿着窗口10的不同位置能够呈现给例如在滑架28下方安装在管30a中的物镜镜头30。然而,也可以使用其它镜头安装机构。

[0040] 优选地,物镜镜头30是附接到基部22的共焦显微镜头部30b的光学器件(或光学系统)的一部分。物镜镜头30可以表示管30a中的镜头或光学表面的组件,并且在图3C中示意性地示出为处于管30a中的单个镜头。镜头30的最后一个光学表面用30c表示。物镜镜头30优选地针对窗口10的基部厚度进行修正。窗口10与管30a中的物镜镜头30的最后一个光学表面30c之间的间隙可以填充有折射率匹配的液体或凝胶,或者可以填充有空气。在物镜镜头组件中使用的具体光学器件根据间隙内的光学材料、窗口10的厚度以及窗口10的曲率来进行选择,以便能够在窗口的表面处或附近进行样本的光学修正成像。可任选地,如果窗口的曲率改变以适应不同的样本曲率,那么不同的物镜镜头可以用于显微镜。共焦显微镜头部30b连接到计算机系统(未示出),以用于经由窗口12提供组织样本14中不同深度处的光学切片图像,在显微镜成像中使用的辐射波长能够透过该窗口。美国专利No.5,788,639和No.7,394,592中示出了共焦显微镜头部和相关计算机系统和显示器的例子,这些专利以引用方式并入本文中。为了图示的目的,头部30b通过方块30b示出。头部30b还可以是用于其

它类型的光学切片显微镜法(例如通过双光子或光学相干断层成像术)、显微拉曼光谱或共焦荧光显微镜的成像系统的一部分。

[0041] 滑架28包括彼此垂直地安装且能够相对于彼此运动(滑动)的两个滑架构件29a和29b,每个滑架构件沿着两个旋转轴线中的不同的旋转轴线行进,如上所述。滑架构件29a具有贯穿延伸的矩形开口62,而滑架构件29b具有用以经由支持器50接纳组织容器51的圆形开口47,如下所述。

[0042] 滑架构件29a具有沿着滑架构件29a的相对两端40a和40b附接在边缘中的两个第一轨道构件33。两个第二轨道构件35沿着矩形安装板23a的相对两端附接,其中每个第二轨道构件35面向滑架构件29a的一个第一轨道构件33。滑架构件29b具有沿着滑架构件29a的相对两端且沿着该滑架构件的下侧附接的两个第三轨道构件42。滑架构件29a具有两个第四轨道构件44,每个第四轨道构件面向滑架构件29b的一个第三轨道构件42。两对第一和第二轨道构件以及两对第三和第四轨道构件中的每个轨道构件可以例如是由美国宾夕法尼亚州哈特费尔德的Isotech股份有限公司制造的匹配Gonio Way弯曲交叉辊子侧组件。

[0043] 为了使得滑架28能够沿第一旋转轴线运动,第一轨道构件33每个都具有沿第一旋转轴线弯曲成贴合窗口10的曲率的轨道、凹槽或通道34。多个旋转元件36从每个第二轨道构件35部分地延伸到面向第二轨道构件35的第一轨道构件33的轨道34中。旋转元件36可以是金属滚珠,这些金属滚珠沿着第二轨道构件35捕集在凹坑或开口中,以使得这样的滚珠能够旋转安装。这样的凹坑可以沿着每个第二轨道构件35形成在套筒37中。

[0044] 为了使得滑架28能够沿第二旋转轴线运动,每个第三轨道构件42都具有沿第二旋转轴线弯曲成贴合窗口10的曲率的轨道、凹槽或通道43。多个旋转元件45从每个第四轨道构件44部分地延伸到面向第四轨道构件44的第三轨道构件42的轨道43中。旋转元件45可以是金属滚珠,这些金属滚珠沿着轨道构件44捕集在凹坑或开口中,以使得这样的滚珠能够旋转安装。这样的凹坑可以沿着每个第四轨道构件44形成在套筒46中。尽管沿着两个不同旋转轴线的旋转运动示出为使用图示的轨道构件,但是也可以使用用于使滑架构件29a和29b沿着它们各自的轴线运动的其它机构。

[0045] 滑架构件29b的圆形开口47接纳用于样本容器51的支持器50,如上所述。支持器50是具有下部圆筒部分50a和上部圆筒部分50c的圆筒。下部圆筒部分50a的外径的尺寸形成用以接纳在圆形开口47中,使得上部部分50c延伸远离开口47,如图1B和3C中最佳地示出。支持器50可以具有外部凸缘50b,该外部凸缘沿着滑架构件29b的顶部围绕开口47设置,或者50b可以是环夹。为了将支持器50固定到滑架构件29b,开口47可以具有螺纹,并且支持器50可以经由外侧带螺纹的下部圆筒部分50a拧入到滑架构件29b中。作为另外一种选择,支持器50可以通过其它方式固定,例如通过焊接或粘合剂。

[0046] 支持器50的上部部分50c具有开口50d,该开口用于接纳组织容器51,使得容器51的外部凸缘52沿着环形台阶部围绕上部部分50c的开口50d定位。在其凸缘52下方,容器51优选地具有外螺纹,该外螺纹使得容器51能够经由开口50d拧紧到沿着样本支持器50的内表面的螺纹中。这使得在组织样本经由压缩构件54相对于窗口10夹持或不夹持的情况下,容器51能够根据需要容易地插入到工作台26中或者从工作台移除。沿着边缘14a和14b与组织表面的折射率匹配的流体优选地在将组织样本放置在容器51中之前设置在窗口表面12上。孔或孔口56b延伸穿过夹持构件56。夹持构件56经由压缩构件54相对于窗口10被保持器

55夹持。空气和/或液体能够经由孔或孔口54c、经其凹形中间开口54d而逸出,该凹形中间开口与夹持构件56的孔或孔口56b连通,使得空气和/或液体经由孔或孔口56b逸出,从而不会使组织样本10捕集有气泡而提供不均匀的压缩。另外,压缩构件的凹形中间开口54d在组织样本14的中部上提供减压,使得压力更多地被引向需要更多压力的组织样本边缘14b。

[0047] 带有物镜镜头30的管30a相对于滑架28设置,以延伸穿过相应的滑架构件29b和29a的开口47和62,延伸到支持器50的下部圆筒部分50a的内部中,以便当容器51拧入到支持器50中时经由窗口10观察组织样本14。物镜镜头30沿着光学轴线31指向承载在滑架28上的窗口10,如上所述。滑架28可以旋转地倾斜,以贴合窗口表面12的曲率,例如如图3C所示(参见相对于光学轴线31的箭头11a之间的角度),使得组织样本14的与窗口表面12接触的任何位置都能够经由物镜镜头30进行成像,同时保持相同的光学几何形状。沿着光学轴线31的距离或间隙可以通过共焦显微镜沿着z轴、经由未示出的马达、朝向或远离窗口10而变化,以用于在窗口10上的组织样本14中不同深度处聚焦,这是共焦显微镜的典型特征。与组织表面14a和14b的折射率匹配的流体优选地在通过窗口10对组织样本14进行成像之前设置在窗口表面12上。折射率流体的选择可见于美国专利No.6,856,458。

[0048] 为了驱动滑架构件29a和29b一起运动,以使得围绕窗口10的不同位置能够处于物镜镜头30的视野中,从而使得窗口10上的组织样本的不同部分能够由显微镜经由其镜头30最佳地分段。设有两个压电马达38a和38b。马达38a附接到滑架构件29a,该滑架构件29a具有抵靠构件35的致动器构件64,以便使得滑架构件29b相对于滑架构件29a沿着第一旋转尺寸运动。马达38b附接到滑架构件29a,该滑架构件29a具有抵靠构件42的致动器构件66,以便使得滑架构件29a相对于滑架构件29b沿着第二旋转尺寸运动。例如,压电马达38a和38b可以均为Micromo股份有限公司的压电式**LEGS®**马达,其利用步进驱动来分别提供致动器构件64和66,或者可以为OEM马达公司制造的**PILine®**超声压电式马达,其具有引导杆以分别提供致动器构件64和66。

[0049] 参考图4、5和6,在没有马达38a和38b的情况下,通过提供固定到滑架构件29a的连接器69,滑架28能够进行运动,其中当滑架构件沿着它们各自的旋转轴线运动时,连接器沿着x,y正交轴线的运动与滑架构件29a和29b的运动相对应。连接器68具有凹陷部,该凹陷部中接纳有从另一个连接器68延伸的滚珠,其中滚珠能够在凹陷部中旋转,这是滚珠和凹陷部旋转安装的典型特征。连接器69具有贯穿延伸的两个安装孔70。作为另外一种选择,连接器69具有被接纳到连接器68的凹陷部中的滚珠。

[0050] 图5和6示出了x-y平移机构或工作台72,其具有能够沿着x轴运动的板72a和能够沿着y轴运动的板72b,其中平台23和立柱24示出为在图5中被移除,而在图6中显示。沿着x轴的两个线性引导件和/或轨道73a使得板72a能够沿着静止支撑板71进行运动,而板72a和72b之间的两个线性引导件和/或轨道73b使得板72b能够相对于板72a进行运动。马达77a和77b沿着板各自的轴线双向地驱动板72a和72b。带有管30a的物镜镜头30从显微镜头部30b延伸穿过工作台72的开口76,并且相对于工作台72固定就位。附接到板72b的结构75具有两个竖直杆74,这两个竖直杆延伸穿过连接器68的两个孔70,如图4所示。结构75由从板72b延伸的两个凸缘75a和75b(图5)提供,这两个凸缘通过水平构件75c连接,竖直杆74固定到该水平构件中。x-y平移机构72沿着x轴在x方向上的运动实现了滑架构件29a沿着相应旋转轴线的运动,沿着y轴在y方向上的运动实现了滑架构件29b沿着相应旋转轴线的运动,如图6

中标记为X和Y的箭头所示。联接器68旋转地安装,使得当平移机构72经由杆74(以及联接器68和69)向工作台28施加运动时联接器68能够相对于杆74旋转地枢转。显微镜的电子器件30d还如图6所示。

[0051] 窗口10能够利用压电马达38a和38b或马达77a和77b经由滑架28相对于平台23沿着两个旋转轴线旋转地运动,该马达响应于施加的信号(例如由显微镜的计算机系统提供的信号)而进行操作,以使得用户能够利用控制装置(显微镜用户界面,例如键盘、触摸屏、GUI、鼠标或其它定点装置)来选择沿着组织样本的不同位置,以获得其光学切片图像。捕集的光学切片图像的细胞和组织结构可以由病理学家观察,以确定在选择的位置处沿着组织样本表面14a和14b(组织边沿)的组织是否癌变,从而在需要的情况下引导从患者另外地移除组织。

[0052] 尽管旋转对称凹形窗口10示出为提供用于组织样本14的弯曲凹坑(参见例如图1A),但是窗口可以具有其它曲率,每个曲率都成形为用于病理检查所关注的组织样本边缘的特定曲率,例如如图7A和7B所示。

[0053] 图7A和7B类似于图3C,但是具有非球面窗口10a,示出为滑架28和窗口10a相对于物镜镜头30处于两个不同的旋转位置。与沿着其整个表面或者至少沿着其能够定位有组织样本14的部分具有相同曲率半径的旋转对称的窗口10不同的是,窗口10a具有非球面表面曲率,其中窗口的两个或更多个区域或部分可以具有不同的曲率半径。在这个例子中,具有两个区域9a和9b,其中区域9b比区域9a陡峭。滑架28的旋转轴线与区域9b的半径相对应。这样,非球面窗口10a调节面向窗口区域9b的组织样本14的较为陡峭的边缘,使得这样的边缘在被压缩时易于抵靠窗口10a,其中这样的边缘与组织样本的中心区域或边缘相比是陡峭的。区域9b较为陡峭,使得当窗口10a旋转时边缘14b沿着窗口10a的区域9b上升得更快,即窗口10a的半径从区域9a沿着区域9b减小。从而,当组织样本放置在图1B的组织容器组件中时,根据沿着所关注的边缘切割的组织的形状和尺寸,用户可以选择具有不同表面曲率的多个不同窗口中的一个窗口(从对称到非球面或不同的陡峭区域)。

[0054] 在物镜镜头30的视野随着窗口10a在这样的区域之间运动而变化的情况下,如在窗口10a位置从图7A的位置(参见箭头11b之间的角度)变化到图7B所示的位置(参见箭头11c之间的角度)的情况下,光学几何形状相应地进行调节,即物镜镜头30和窗口10a之间的距离进行调节,以在窗口10a和物镜镜头30之间保持相同的光学几何形状,从而当窗口10a相对于物镜镜头30运动时保持焦点。这可以通过随着窗口运动使物镜镜头30沿着光学轴线31朝向或远离窗口10a如箭头30d所示地运动而实现。显微镜头部30b具有马达,该马达能够使整个管30a沿着轴线31双向地运动,以便在区域变化时保持焦点。这样的运动是光学切片显微镜聚焦的特点。例如,在共焦显微镜的情况下,参见之前以参考的方式结合的美国专利No.7,394,592。可任选地,整个平台23经由滑架28支撑窗口10a,朝向或远离物镜镜头30,以保持焦点。为了使整个平台运动,每个立柱24在高度上都是能够沿着轴线30d进行调节的。每个立柱24可以表示两个圆筒,其中上部圆筒能够滑动通过下部圆筒,并且在显微镜的控制下,上部圆筒可以根据需要气动地或通过齿轮驱动马达而上下运动,以控制平台23高度。

[0055] 因此,可以选择不同的窗口,以用于期望通过光学切片显微镜成像的这样的边缘。在曲率半径从中间向外变化的情况下,非球面(非球形)窗口尤其用于负责从中间到边缘的厚度差。也可以使用其它窗口,例如球面或大致球面窗口,大致球面的组织样本容纳在该窗

口中,并且沿着两个旋转轴线旋转,以对抵靠窗口的边缘进行成像。非球形窗口10a的运动受到控制,使得与组织样本相邻的窗口表面与物镜镜头30的光学轴线垂直地定位。窗口10a和物镜镜头30之间的距离被调节成使得被捕集的切片的图像标称地处于与组织样本相邻的窗口表面处。当期望对组织样本的内部进行成像时,可以增加偏移以提供组织样本内部的截面成像。

[0056] 从前面的说明中,可以明显看到,提供了窗口,该窗口具有的表面曲率适应于非组织结构地制备的切离的组织样本的边缘的形状或表面曲率,并且还提供了用于使这样的窗口相对于光学切片显微镜的物镜镜头旋转的工作台和方法。本文所述的根据本发明的窗口、工作台和方法的变形和修改对于本领域技术人员而言是毋庸置疑的。因此,前述说明应当被认为是示例性的而非限制性的。

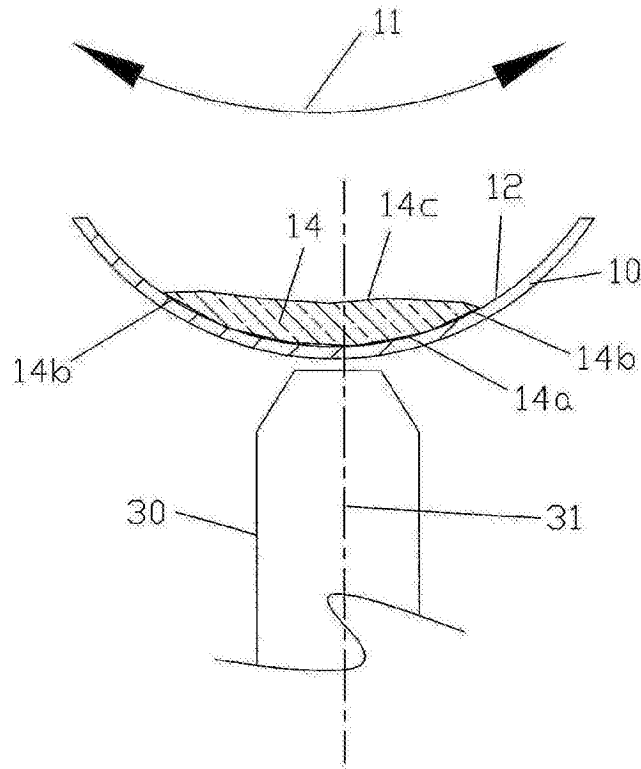


图1A

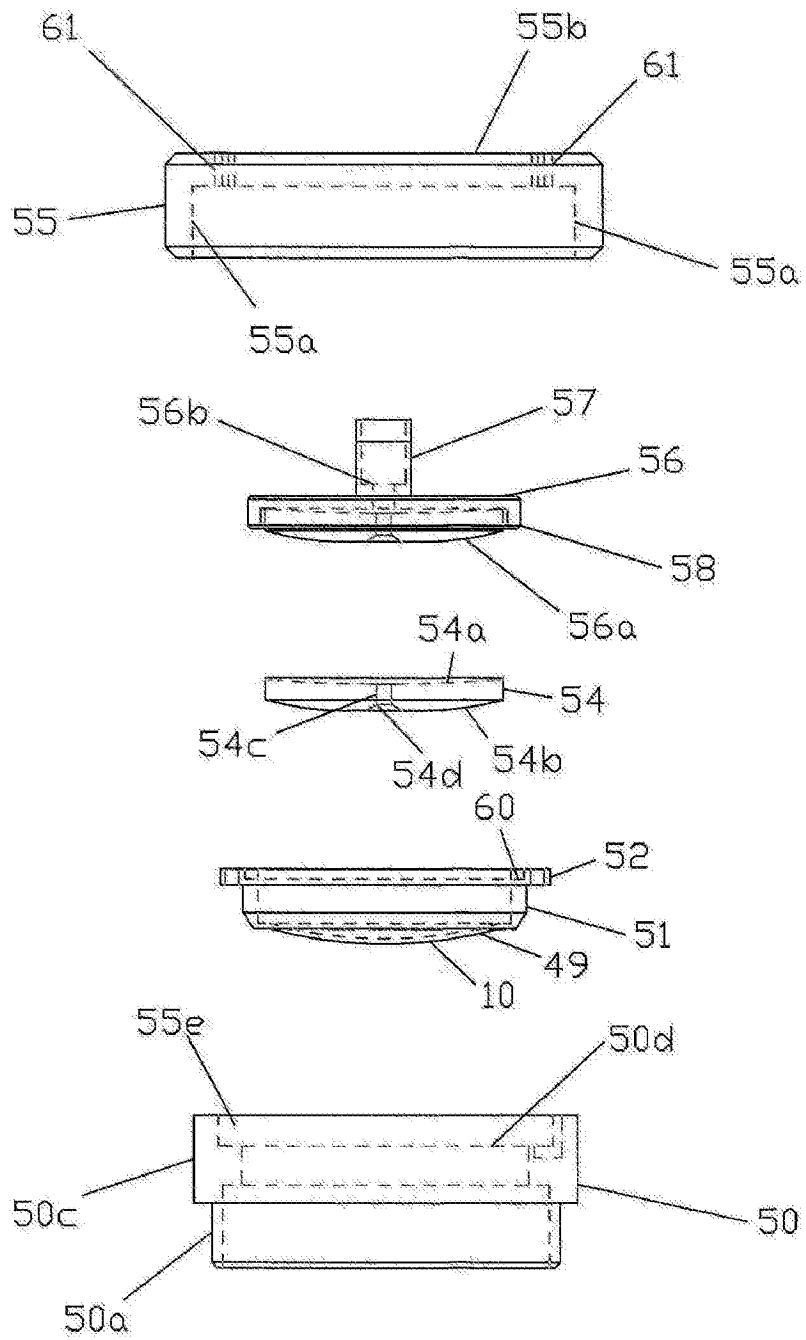


图1B

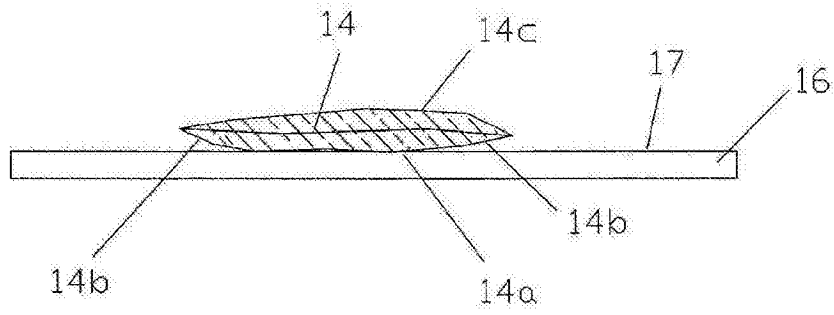


图2

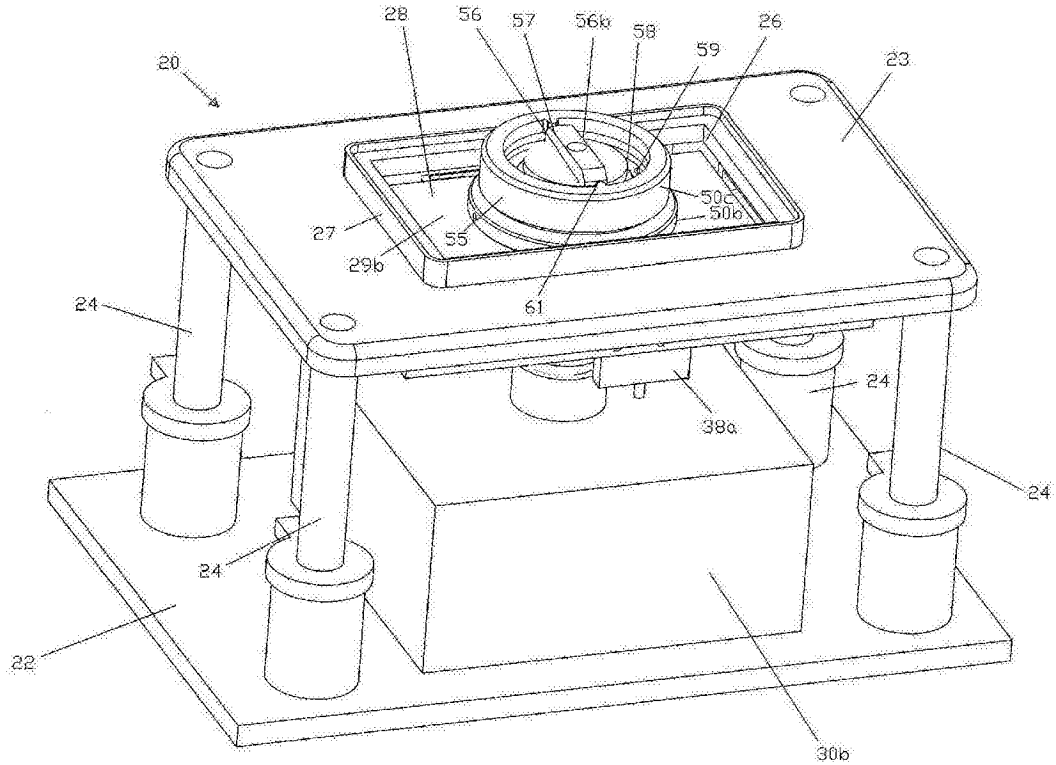


图3A

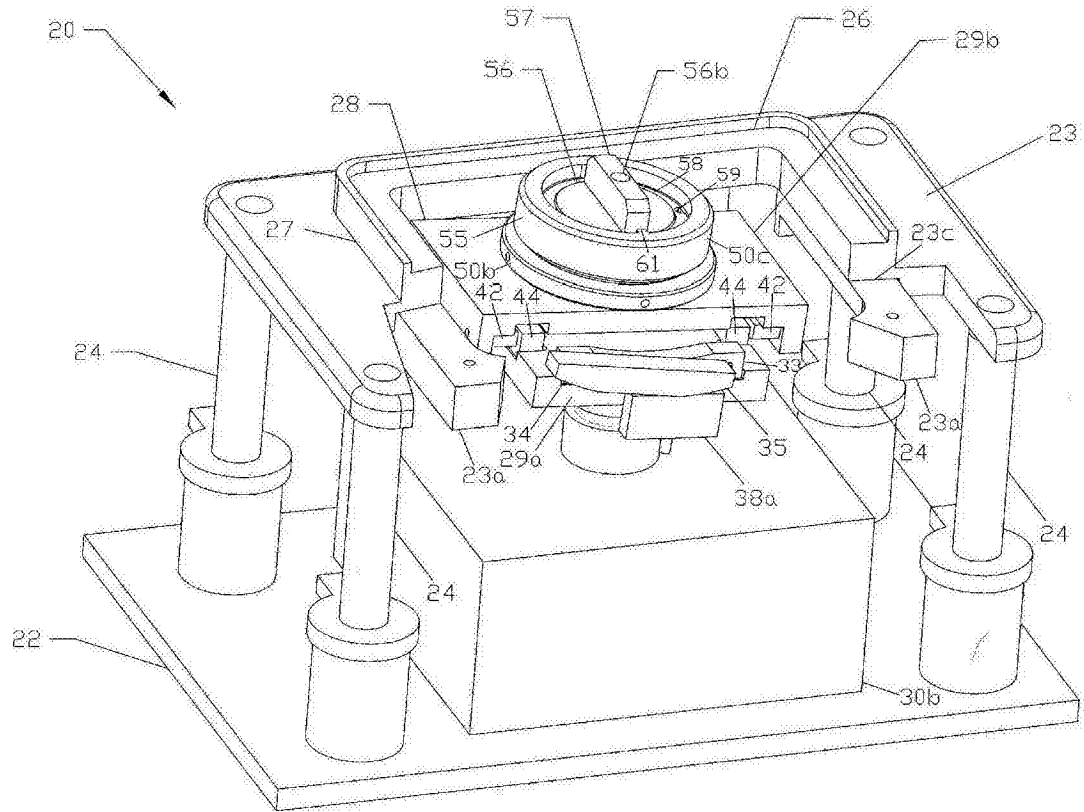


图3B

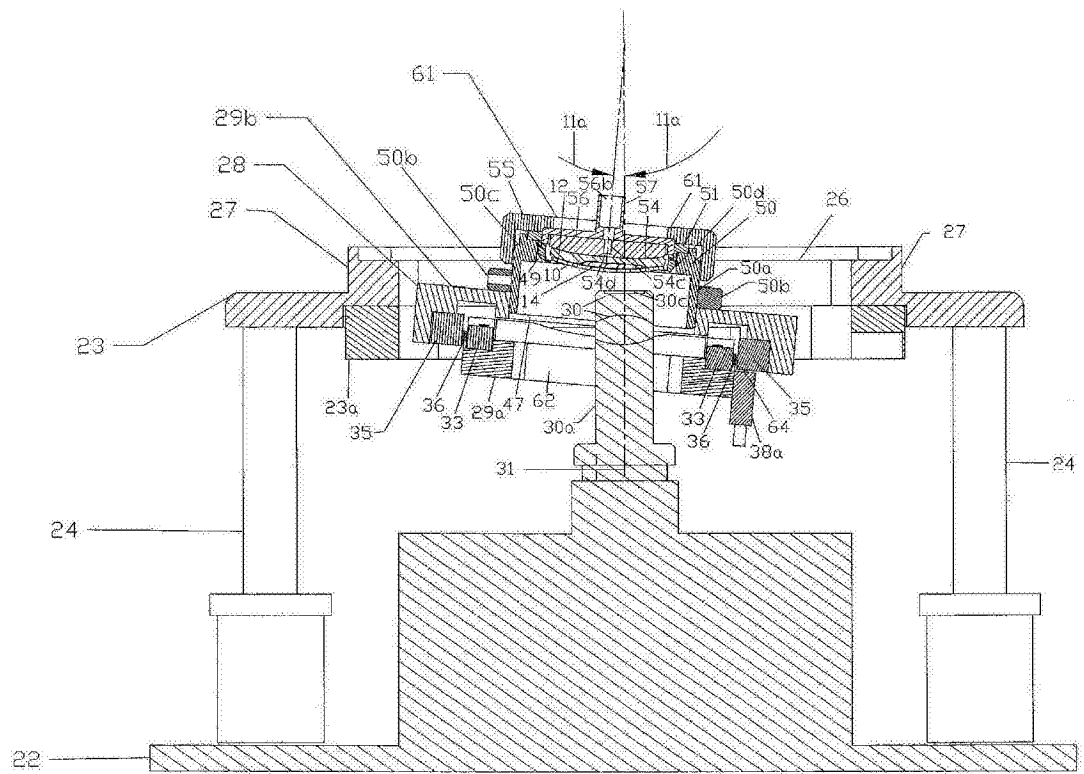


图3C

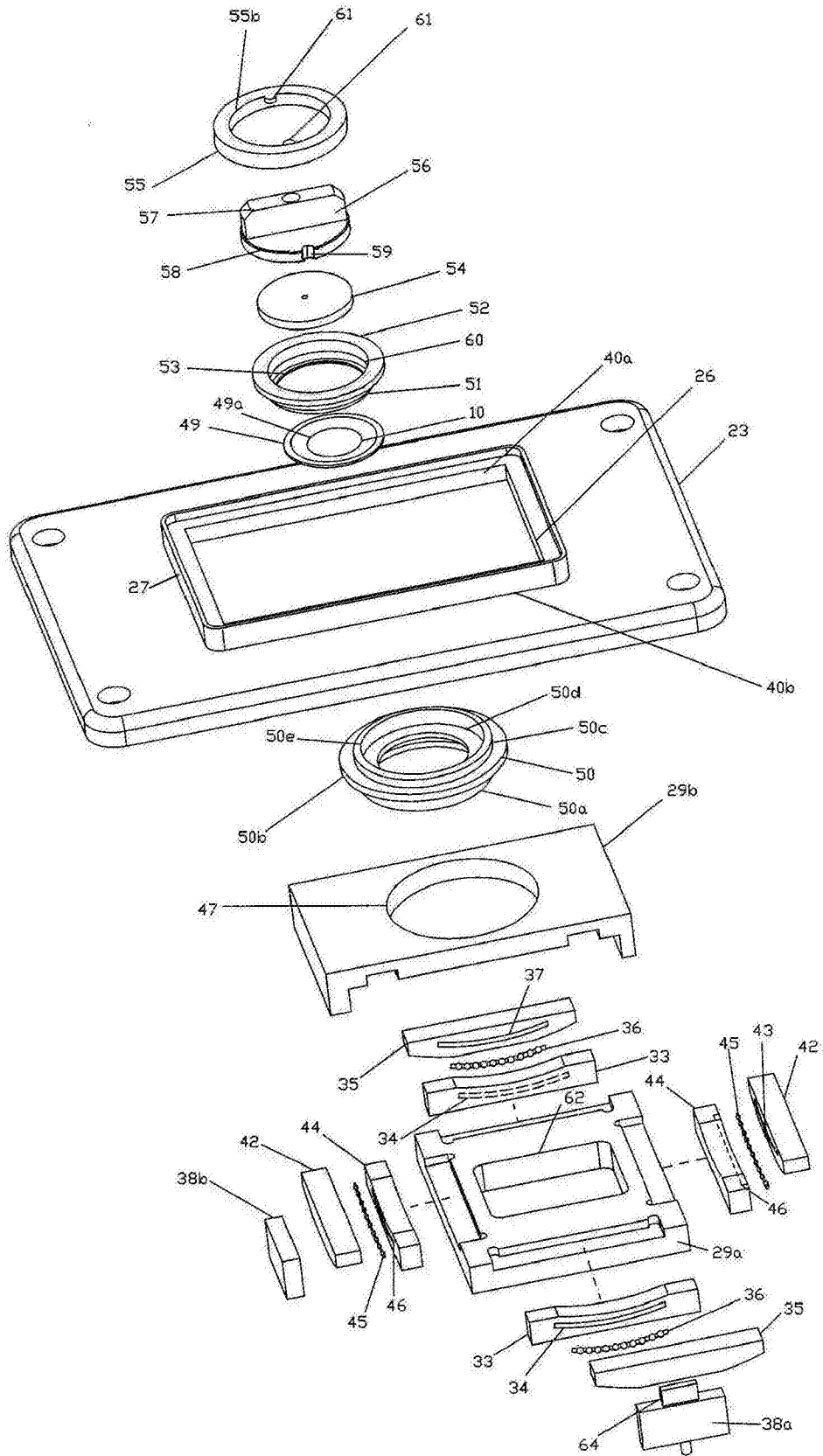


图3D

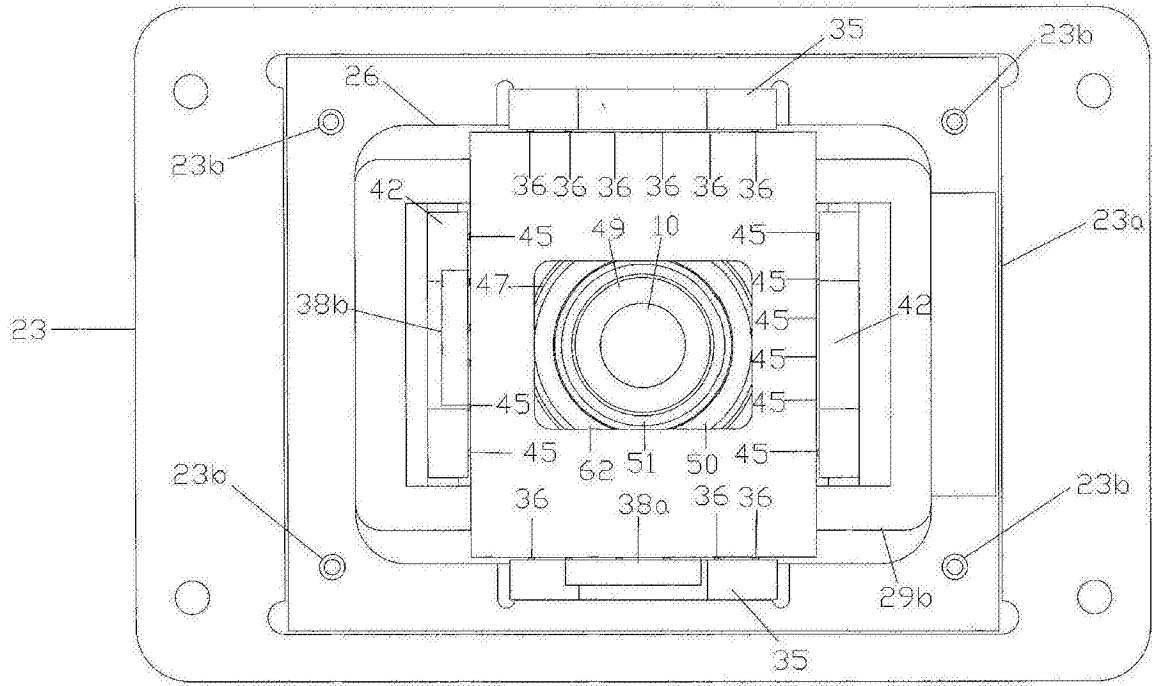


图3E

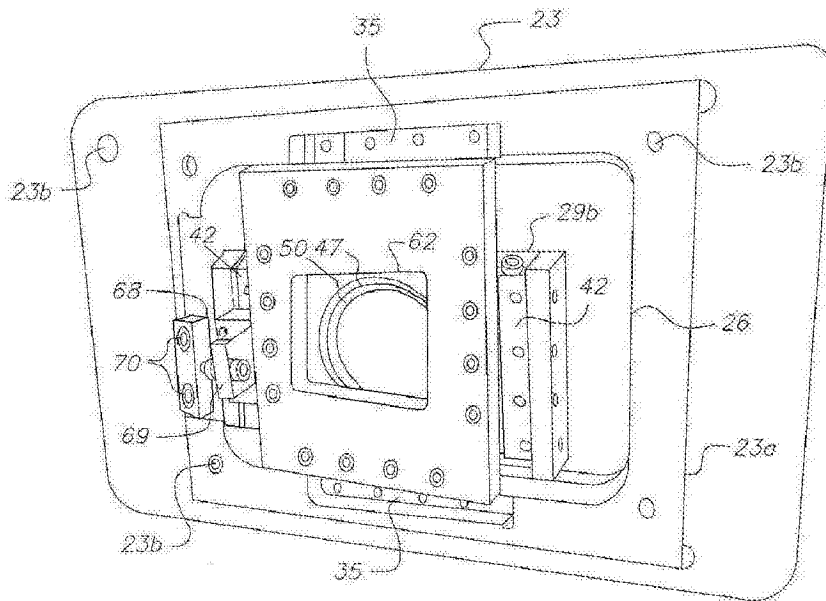


图4

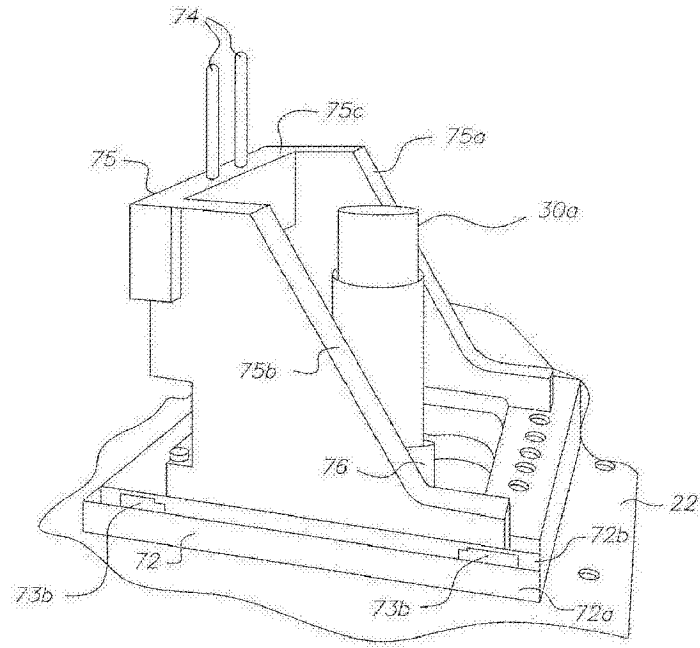


图5

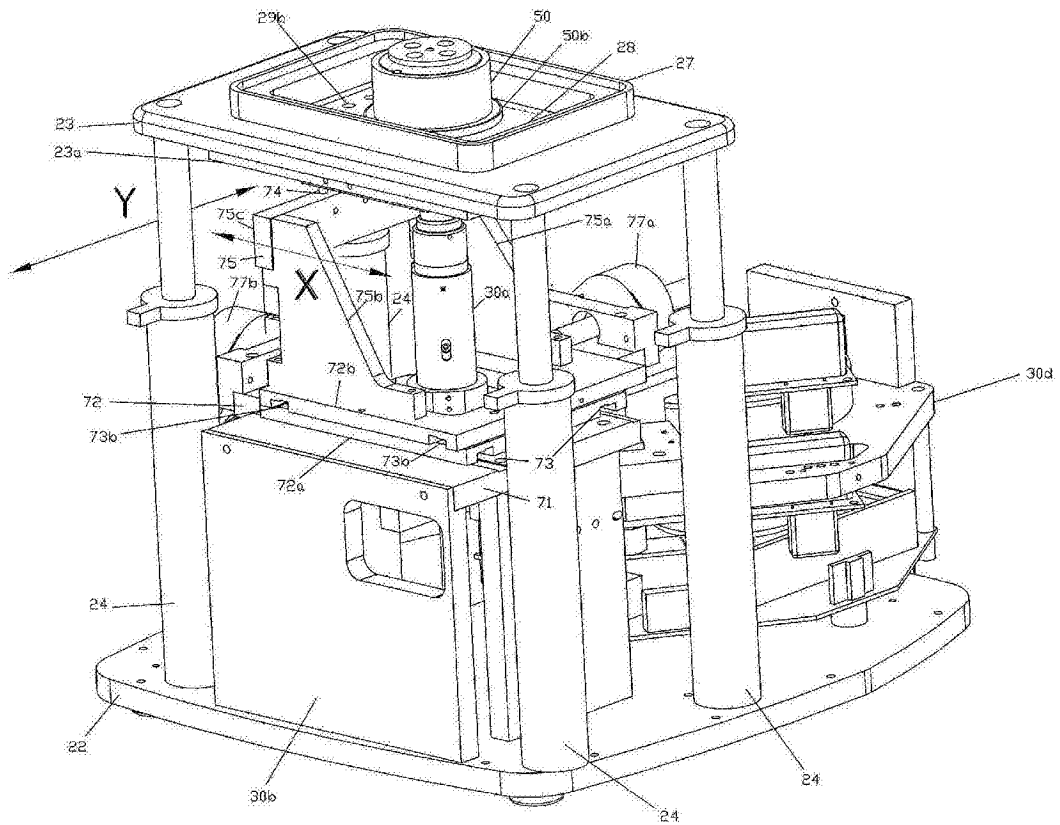


图6

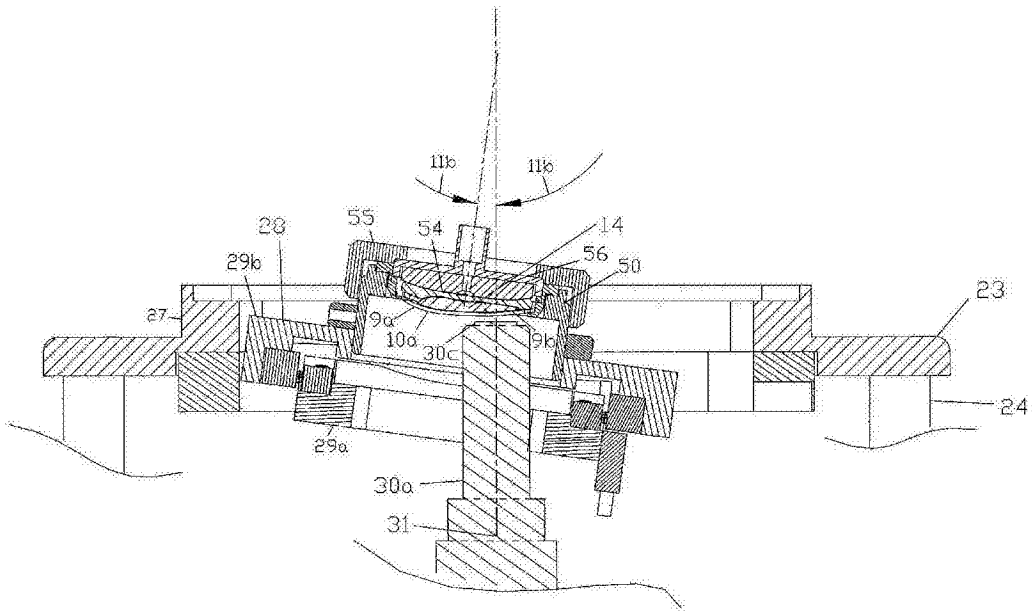


图7A

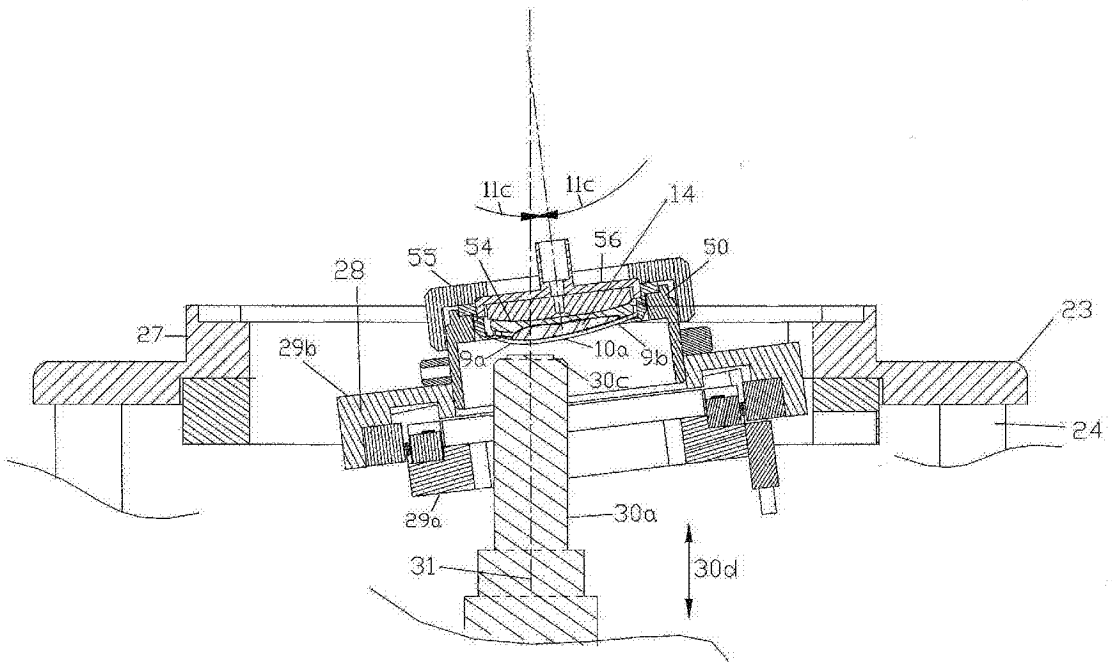


图7B