PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

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

(51) Internationale Patentklassifikation 5 :
H05H 3/04, G01N 15/10, G02B 21/32

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/16543

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 21. Juli 1994 (21.07.94)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/00090

(22) Internationales Anmeldedatum: 13. Januar 1994 (13.01.94)

(30) Prioritätsdaten:
P 43 00 698.1 13. Januar 1993 (13.01.93) DE

(71)(72) Anmelder und Erfinder: SCHÜTZE, Raimund [DE/DE]; Sudetenstrasse 22, D-82515 Wolfratshausen (DE).

(74) Anwälte: SAJDA, Wolf, E. usw.; Postfach 86 06 24, D-81633 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, JP, KP, KR, RU, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

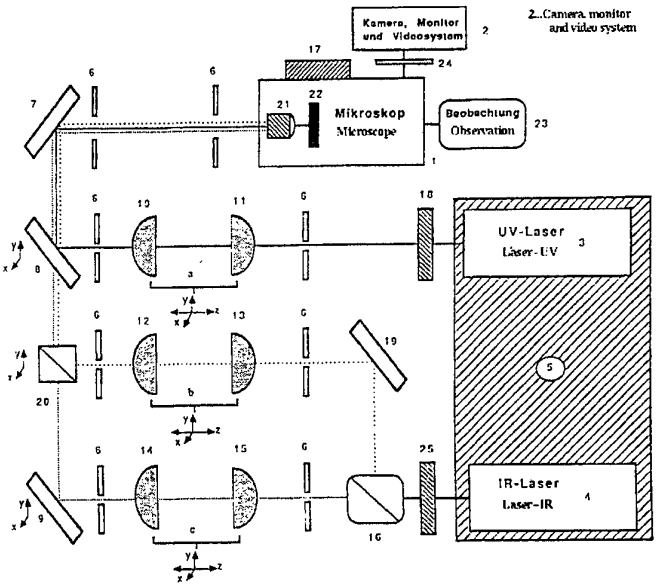
Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: DEVICE AND PROCESS FOR HANDLING, TREATING AND OBSERVING SMALL PARTICLES, ESPECIALLY BIOLOGICAL PARTICLES

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR HANDHABUNG, BEARBEITUNG UND BEOBACHTUNG KLEINER TEILCHEN, INSBESONDERE BIOLOGISCHER TEILCHEN

(57) Abstract

The description relates to a device for handling, treating and observing small particles, especially biological particles. A first laser (4) generates light beams in a first wavelength range which are focussed by a first optical device (12, 13; 14, 15) and form an optical trap. A slide (22) holds corresponding particles. There is also a light source (17) for observation purposes and observation and recording devices for observing the particles and recording their behaviour. A second laser (3) generates light beams in a second wavelength range which are focussed so that particles on the slide may be treated. The optical devices for the light beams can be positioned and adjusted independently of each other and thus the light beams can be focussed in the same object plane of the slide at the start of treatment and observation independently of their wavelengths.



(57) Zusammenfassung

Es wird eine Vorrichtung zur Handhabung, Bearbeitung und Beobachtung kleiner Teilchen, insbesondere biologischer Teilchen angegeben. Ein erster Laser (4) erzeugt Lichtstrahlen in einem ersten Wellenlängenbereich, die mit einer ersten optischen Einrichtung (12, 13; 14, 15) fokussiert werden und eine optische Falle bilden. Ein Objektträger (22) dient zur Aufnahme von entsprechenden Teilchen. Weiterhin ist eine Lichtquelle (17) für Beobachtungslicht vorgesehen, während Beobachtungs- und Aufzeichnungseinrichtungen dazu dienen, Teilchen zu beobachten und ihr Verhalten aufzuzeichnen. Ein zweiter Laser (3) erzeugt Lichtstrahlen in einem zweiten Wellenlängenbereich, die fokussiert werden, um Teilchen im Objektträger zu behandeln. Die optischen Einrichtungen für die jeweiligen Lichtstrahlen sind unabhängig voneinander positionierbar und fokussierbar, wobei die Lichtstrahlen zu Beginn der Handhabung und Beobachtung unabhängig von ihren Wellenlängen in derselben Objektebene des Objektträgers fokussiert werden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Vorrichtung und Verfahren zur Handhabung, Bearbeitung und Beobachtung kleiner Teilchen, insbesondere biologischer Teilchen

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Handhabung, Bearbeitung und Beobachtung kleiner Teilchen, insbesondere biologischer Teilchen, umfassend mindestens einen ersten Laser, der Lichtstrahlen in einem ersten Wellenlängenbereich erzeugt, die mit einer ersten optischen Einrichtung mit ausreichender Konvergenz fokussiert werden, um in einem vorgegebenen Bereich eine optische Falle zu bilden; einen Objektträger zur Aufnahme von Teilchen, insbesondere biologischen Teilchen; eine Lichtquelle für Beobachtungslicht; und Beobachtungs- und Aufzeichnungseinrichtungen, um Teilchen in dem Objektträger zu beobachten und ihr Verhalten aufzuzeichnen.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Handhabung, Bearbeitung und Beobachtung kleiner Teilchen, insbesondere biologischer Teilchen, bei dem die Objekte in einem Objektträger mit mindestens einem ersten Laser, der Lichtstrahlen in einem ersten Wellenlängenbereich erzeugt, in einer optischen Falle fixiert werden und die Objekte mit Beobachtungs- und Aufzeichnungseinrichtungen beobachtet werden und/oder das Verhalten der Objekte aufgezeichnet wird.

Eine derartige Vorrichtung ist beispielsweise aus der US-PS 4 893 886 bekannt, wobei mit einer sogenannten optischen Falle gearbeitet wird, die einen stark fokussierten Laserstrahl mit einem Intensitätsprofil mit annähernd Gauss'scher Verteilung verwendet. In diesen optischen Fallen werden die Komponenten der Strahlungsdruck-Streukraft und der Gradientenkraft miteinander kombiniert, um einen Punkt eines stabilen Gleichgewichtes zu bilden, der sich dicht bei dem Fokus des Laserstrahles befindet. Die Streukraft ist dabei proportional zur optischen Intensität und wirkt in der Richtung des einfallenden Laserlichtes. Die Gradientenkraft ist proportional zur optischen Intensität und zeigt in Richtung des Intensitätsgradienten.

Nähere Einzelheiten von derartigen optischen Fallen und die dazugehörigen physikalischen Grundlagen sind beispielsweise in der Veröffentlichung "Optical Trapping and Manipulation of Single Living Cells Using Infra-Red Laser Beams", A. Ashkin et al. in BERICHTE DER BUNSEN-GESELLSCHAFT FÜR PHYSIKALISCHE CHEMIE, März 1989, Seiten 254 bis 260 beschrieben.

Mit derartigen Vorrichtungen können kleine Teilchen, insbesondere biologische Teilchen, die sich in einer Flüssigkeit im Objektträger sonst frei bewegen können, eingefangen, festgehalten und manipuliert werden. Dabei tritt die Schwierigkeit auf, daß die Handhabung der Teilchen einerseits und ihre Beobachtung andererseits zur gleichen Zeit erfolgen sollte, um eine exakte Bearbeitung zu ermöglichen.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung und ein Verfahren anzugeben, mit denen eine gezielte und exakte Handhabung, Bearbeitung und Beobachtung von kleinen Teilchen, insbesondere biologischen Teilchen möglich ist.

Die erfindungsgemäße Lösung besteht darin, eine Vorrichtung der eingangs genannten Art so auszubilden, daß mindestens ein zweiter Laser vorgesehen ist, der Lichtstrahlen in einem zweiten Wellenlängenbereich erzeugt, die mit einer zweiten optischen Einrichtung mit ausreichender Konvergenz fokussiert werden, um im Bereich des Objektträgers vorhandene Teilchen zu behandeln; daß die optischen Einrichtungen für die Lichtstrahlen in dem ersten Wellenlängenbereich, für die Lichtstrahlen in dem zweiten Wellenlängenbereich und für die Lichtstrahlen des Beobachtungslichtes, jeweils separat und unabhängig voneinander positionierbar und fokussierbar sind; und daß die Lichtstrahlen in dem ersten Wellenlängenbereich, die Lichtstrahlen in dem zweiten Wellenlängenbereich und die Lichtstrahlen des Beobachtungslichtes zu Beginn der Handhabung und Beobachtung unabhängig von ihren Wellenlängen in derselben Objektebene des Objektträgers fokussiert sind.

In Weiterbildung der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist vorgesehen, daß der jeweilige erste Laser ein gegebenenfalls in seiner Wellenlänge einstellbarer Laser, insbesondere ein IR-Laser ist und daß der jeweilige zweite Laser ein gegebenenfalls in seiner Wellenlänge einstellbarer UV-Laser, insbesondere ein gepulster UV-Laser ist. Auf diese Weise ist eine für praktische Zwecke geeignete Fixierung der jeweiligen Teilchen möglich, während die eigentliche Behandlung mit dem UV-Laser erfolgt, ohne daß die Gefahr besteht, daß zu große Energiemengen zugeführt werden, die sonst eine unerwünschte Beschädigung von Teilchen hervorrufen könnten.

Gemäß einer speziellen Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist vorgesehen, daß der jeweilige erste Laser ein Nd-YAG-Laser, ein Nd-YLF-Laser oder ein Titan-Saphir-Laser und der jeweilige zweite Laser ein Stickstofflaser, ein frequenzvervielfachter IR-Laser oder ein gepumpter Farbstofflaser ist.

In Weiterbildung der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist vorgesehen, daß der jeweilige erste Laser und der jeweilige zweite Laser in demselben Turm angeordnet, aber unabhängig voneinander positionierbar und justierbar sind. Auf diese Weise ist eine Grundeinstellung der Lichtquellen in raumsparender Weise möglich, insbesondere dann, wenn die jeweiligen Laser auf entsprechenden Montageplatten übereinander angebracht sind. Die Komponenten der Fokussierungs- und Umlenkoptik können ihrerseits für eine kompakte Bauform auf einer gemeinsamen Montageplatte montiert sein, die dem Turm zugeordnet ist.

Die Lichtquellen, die Lichtstrahlen in den jeweiligen Wellenlängenbereichen erzeugen, können als separate Laser vorgesehen sein. Bei einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist vorgesehen, daß der Lichtstrahl des ersten Lasers mit einem Strahlteiler geteilt wird, der zumindest erste und zweite Lichtstrahlen in dem ersten Wellenlängenbereich erzeugt, die zumindest teilweise separat ge-

führt und dann auf das Objekt im Objektträger gerichtet werden. Bei Bedarf können auch weitere Lichtstrahlen mit einem derartigen Strahlteiler von dem Lichtstrahl des ersten Lasers abgezweigt, zumindest teilweise separat geführt und dann auf das Objekt im Objektträger gerichtet werden, wenn mehrere solche Lichtstrahlen als optische Falle verwendet werden sollen.

Bei einer speziellen Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist vorgesehen, daß der Strahlteiler ein polarisierender Strahlteiler ist, der einen ersten Lichtstrahl mit s-polarisiertem Licht und einen zweiten Lichtstrahl mit p-polarisiertem Licht erzeugt und die Phasenlage zwischen diesen beiden Lichtstrahlen einstellt, und daß das prozentuale Verhältnis zwischen den Intensitäten der jeweiligen Lichtstrahlen in dem ersten Wellenlängenbereich einstellbar ist.

Bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung erweist es sich als zweckmäßig, wenn für jeden der Lichtstrahlen von dem ersten Laser und dem zweiten Laser eine eigene Aufweitoptik vorgesehen ist, die jeweils dreidimensional, insbesondere in drei orthogonalen Achsenrichtungen einstellbar sind.

Weiterhin ist es bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung zweckmäßig, wenn die im Strahlengang der Lichtstrahlen von dem ersten Laser und dem zweiten Laser vorgesehenen Spiegel und Strahlteiler unabhängig von den Aufweitoptiken drehbar bzw. kippbar sind. Damit bietet sich der Vorteil einer weiteren Einstellmöglichkeit der jeweiligen Lichtstrahlen in der x-y-Ebene.

In Weiterbildung der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist vorgesehen, daß der Lichtstrahl des Beobachtungslichtes durch Einstellung des Objektivs und/oder des Objektträgers längs der optischen Achse in z-Richtung auf das Objekt im Objektträger fokussierbar ist und daß der Beobachtungsort für den Lichtstrahl des Beobachtungslichtes in der Objektebene durch Ver-

stellen des Objektträgers innerhalb der Objektebene in einer x-y-Ebene einstellbar ist.

Weiterhin ist es zweckmäßig, wenn im Strahlengang des jeweiligen ersten Lasers und zweiten Lasers ein Strahlabschwächer vorgesehen ist, mit dem die Lichtstrahlen in dem jeweiligen Wellenlängenbereich in vorgegebenen Abstufungen oder kontinuierlich abgeschwächt werden, bevor sie auf das Objekt im Objektträger gerichtet werden. Damit ist eine gezielte Einstellung der Intensität dieser Lichtstrahlen möglich, um unerwünschte Beschädigungen von Teilchen zu vermeiden.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung die Lichtstrahlen in dem ersten Wellenlängenbereich und die Lichtstrahlen in dem zweiten Wellenlängenbereich über einen gemeinsamen Spiegel durch ein gemeinsames Objektiv auf das jeweilige Objekt im Objektträger gerichtet werden. Auf diese Weise ist eine besonders kompakte Bauform der Vorrichtung möglich. Zugleich wird der Aufbau des Strahlenganges vereinfacht und ein zuverlässiger Betrieb der Vorrichtung gewährleistet.

Bei einer speziellen Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist vorgesehen, daß die von den Strahlerzeugungseinrichtungen erzeugten, anschließend behandelten, umgelenkten und auf das jeweilige Objekt fokussierten Lichtstrahlen alle im wesentlichen in derselben ersten Ebene liegen, daß der Objektträger sich in einer zweiten Ebene, senkrecht zur ersten Ebene befindet, und daß die Spiegel bzw. Strahlteiler zur Umlenkung der einzelnen Lichtstrahlen ebenfalls in Ebenen senkrecht zur ersten Ebene angeordnet sind. Damit steht eine besonders kompakte und leicht zu handhabende Vorrichtung zur Verfügung, die eine zuverlässige Koordinierung der jeweiligen Lichtstrahlen gewährleistet.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß mindestens ein zweiter Laser verwendet wird, der Lichtstrahlen in einem zweiten Wellenlängenbereich erzeugt, die mit

ausreichender Konvergenz fokussiert werden, um im Bereich des Objektträgers vorhandene Teilchen zu behandeln; daß die Lichtstrahlen in dem ersten Wellenlängenbereich, die Lichtstrahlen in dem zweiten Wellenlängenbereich und die Lichtstrahlen eines Beobachtungslichtes jeweils unabhängig voneinander mit separaten optischen Einrichtungen in der Objektebene, der sogenannten x-y-Ebene einstellbar und in Achsenrichtung, also in der dazu senkrechten z-Richtung fokussierbar sind; und daß zu Beginn sämtliche genannten Lichtstrahlen unabhängig von ihren Wellenlängen in derselben Objektebene des Objektträgers fokussiert werden.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren wird in vorteilhafter Weise erreicht, daß der Benutzer einer entsprechenden Einrichtung eine stabile Ausgangsstellung verwendet und sich orientieren kann, in welcher Ebene Vorgänge stattfinden bzw. beeinflußt werden.

In Weiterbildung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist vorgesehen, daß ein in der optischen Falle des ersten Lasers gefangenes Teilchen (a) durch Verstellen von mindestens einem Lichtstrahl in dem ersten Wellenlängenbereich in x-y-Richtung und/oder (b) durch Verstellen des Objektträgers in x-y-Richtung in der Objektebene verschiebbar ist, wobei im Falle (a) nur das gefangene Teilchen und im Falle (b) sämtliche Teilchen bewegt werden.

Auch ist in Weiterbildung des erfindungsgemäßen Verfahrens vorgesehen, daß ein in der optischen Falle des jeweiligen ersten Lasers gefangenes Teilchen

a) durch Verstellen von mindestens einem Lichtstrahl in dem ersten Wellenlängenbereich in z-Richtung und/oder
b) durch Verstellen des Objektivs und/oder des Objektträgers in z-Richtung verschiebbar ist,

wobei im Falle a) das gefangene Teilchen aus der gewählten Beobachtungsebene heraus bewegt wird und im Falle b) das gefangene Teilchen in der gewählten Beobachtungsebene bleibt.

Selbstverständlich sind nicht nur Verschiebungen von Teilchen möglich, sondern es können in Weiterbildung des erfindungsgemäßen Verfahrens, bei Verwendung von mindestens zwei getrennten Lichtstrahlen in dem ersten Wellenlängenbereich, Drehungen eines Teilchens in der optischen Falle vorgenommen werden, nämlich dadurch, daß (a) der eine Lichtstrahl in seiner Ausgangsstellung bleibt und der andere Lichtstrahl eine Bewegung in x-y-Richtung ausführt, oder (b) der eine Lichtstrahl in seiner Ausgangsstellung bleibt und der andere Lichtstrahl eine Bewegung in z-Richtung ausführt, oder (c) zumindest zwei Lichtstrahlen entgegengesetzte Bewegungen oder unterschiedlich weite Bewegungen in z-Richtung ausführen, oder (d) Kombinationen der Bewegungen gemäß (a), (b) und (c) ausgeführt werden.

In Weiterbildung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist vorgesehen, daß die Behandlung der Teilchen mit den Lichtstrahlen in dem zweiten Wellenlängenbereich in einer beliebig wählbaren x-y-Ebene des Objektträgers durchgeführt wird, wobei die Beobachtungsebene in derselben Ebene oder einer anderen, parallel dazu liegenden Ebene vorgenommen werden kann. Eine derartige Änderung der Beobachtungsebene ist ohne weiteres möglich, nachdem die Ausgangsstellung zu Beginn des Verfahrens eingenommen worden ist.

Zweckmäßigerweise werden bei dem erfindungsgemäßen Verfahren für die Fixierung der Teilchen in der optischen Falle sichtbare oder IR-Laserstrahlen und für die Behandlung der Teilchen UV-Laserstrahlen, insbesondere gepulste UV-Laserstrahlen verwendet.

Wenn in Weiterbildung des erfindungsgemäßen Verfahrens sämtliche Lichtstrahlen gleichzeitig durch dasselbe Objektiv auf das entsprechende Objekt im Objektträger gerichtet werden, so ist eine besonders zuverlässige Einstellung und Handhabung möglich.

Schließlich sind beim erfindungsgemäßen Verfahren sämtliche Lichtstrahlen zur Steuerung der Behandlung und/oder Beobachtung unabhängig voneinander in ihrer Intensität einstellbar und/oder einschaltbar bzw. ausschaltbar. Damit wird in vorteilhafter Weise erreicht, daß eine Vielzahl von Möglichkeiten für die Handhabung, Bearbeitung und Beobachtung von Teilchen gegeben ist.

Die Erfindung wird nachstehend, auch hinsichtlich weiterer Merkmale und Vorteile, anhand der Beschreibung eines Ausführungsbeispiels und unter Bezugnahme auf die beiliegende Zeichnung näher erläutert.

Die einzige Figur der Zeichnung zeigt eine schematische Darstellung einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung mit den verwendeten Lichtquellen und Strahlengängen.

In der Zeichnung erkennt man einen gemeinsamen Laserturm 5, an dem ein IR-Laser 4 als erster Laser und ein UV-Laser 3 als zweiter Laser zweckmäßigerweise übereinander angebracht sind. Weiterhin können auf einer gemeinsamen Montageplatte mehrere Schienen mit zugeordneten Hubeinrichtungen für die entsprechenden optischen Komponenten angebracht sein, um diese relativ zu den beiden Lasern 3 und 4 zu justieren, derart, daß die von ihnen ausgehenden Lichtstrahlen in den jeweiligen Wellenlängenbereichen durch die nachgeschalteten optischen Einrichtungen zu dem Objektträger 22 gelangen. Zweckmäßigerweise werden dabei parallele Lichtstrahlen von den beiden Lasern 3 und 4 erzeugt. Die optischen Komponenten auf den jeweiligen Schienen können dabei zweckmäßigerweise in Modulbauweise vorgesehen sein.

Bei der dargestellten Ausführungsform erzeugt der IR-Laser 4 einen Lichtstrahl, der mit einem Strahlteiler 16 in einen ersten Lichtstrahl und einen zweiten Lichtstrahl geteilt wird. Der erste Lichtstrahl geht durch entsprechende Blenden 6 und eine Aufweitoptik 14, 15 hindurch und wird dann mit einem IR-reflektierenden Spiegel 9 umgelenkt und geht anschließend

durch einen Strahlteiler, z.B. ein Prisma oder einen halbdurchlässigen Spiegel 20 sowie einen weiteren halbdurchlässigen Spiegel 8 oder ein entsprechendes Prisma hindurch. Er wird dann mit einem Umlenkspiegel 7 einem schematisch angedeuteten Mikroskop 1 zugeführt, das ein Objektiv 21, einen Objektträger 22 und eine Lichtquelle 17 für Beobachtungslicht aufweist.

Der abgezweigte Teil des Lichtstrahles vom IR-Laser 4 gelangt von dem Strahlteiler 16 zu einem Spiegel 19 und geht dann durch entsprechende Blenden und eine zweite Aufweitoptik 12, 13 hindurch. Anschließend wird dieser zweite Lichtstrahl mit dem Strahlteiler bzw. halbdurchlässigen Spiegel 20 umgelenkt und in gleicher Weise wie der erste Lichtstrahl von dem IR-Laser 4 zum Mikroskop 1 geführt.

Zur Erzeugung des zweiten Lichtstrahles in dem ersten Wellenlängenbereich kann selbstverständlich auch ein weiterer, nicht dargestellter IR-Laser verwendet werden. Dadurch bieten sich zwar zusätzliche Möglichkeiten für die Intensität, Polarisierung, Wellenlänge und Steuerbarkeit eines derartigen Laserstrahles, zugleich werden der Aufwand und die erforderlichen Kosten gesteigert, so daß eine problemorientierte Entscheidung in der Praxis zu treffen ist.

Bei der dargestellten Ausführungsform kann der Strahlteiler 16 ein einfacher Strahlteiler sein, so daß bei ausreichender Ausgangsleistung und Intensität des Lichtes von dem IR-Laser ein Teil der Intensität für den zweiten Lichtstrahl abgezweigt wird. Bei einer bevorzugten Ausführungsform wird jedoch als Strahlteiler 16 ein polarisierender Strahlteiler verwendet, der einen ersten Lichtstrahl mit s-polarisiertem Licht und einen zweiten Lichtstrahl mit p-polarisiertem Licht erzeugt und die Phasenlage zwischen diesen beiden Lichtstrahlen einstellt, wobei zugleich auch das prozentuale Verhältnis zwischen den Intensitäten der jeweiligen Lichtstrahlen in dem ersten Wellenlängenbereich des IR-Lasers 4 einstellbar ist.

Die in diesem Bereich verwendeten optischen Komponenten sind zweckmäßigerweise für Infrarot-Licht vergütet, um eine exakte Strahlführung ohne unerwünschte Verluste zu gewährleisten. Falls gewünscht, kann in dem Strahlengang des ersten und/oder des zweiten Lichtstrahles von dem IR-Laser 4 ein Strahlabschwächer 25 vorgesehen sein, um die Leistung der verwendeten Lichtstrahlen einzustellen. Alternativ oder zusätzlich ist es möglich, die Leistung des IR-Lasers 4 selbst in einem vorgegebenen Bereich einzustellen.

Unabhängig davon sind im Strahlengang des ersten und zweiten Lichtstrahles von dem IR-Laser 4 Mittel vorgesehen, mit denen der jeweilige Lichtstrahl unterbrochen werden kann. Dazu können entweder die Blenden 6 oder aber separate Schließeinrichtungen verwendet werden.

Als zweiter Laser ist ein UV-Laser 3 vorgesehen, dessen Lichtstrahl in einem zweiten Wellenlängenbereich durch einen Strahlabschwächer 18, Blenden 6 und eine eigene Aufweitoptik 10, 11 hindurchgeht und dann mit dem Spiegel 8 umgelenkt und über den weiteren Spiegel 7 zum Objektiv 21 und dem Objektträger 22 gelenkt wird. Der UV-Laser 3 ist zweckmäßigerweise ein gepulster UV-Laser, um die zugeführte Energie des UV-Lichtes präzise einstellen und steuern zu können, um Beschädigungen der zu behandelnden Objekte auszuschließen.

Zusätzlich ist der Strahlabschwächer 18 vorgesehen, mit dem die Lichtstrahlen in dem zweiten Wellenlängenbereich (UV-Licht) in vorgegebenen Abstufungen oder kontinuierlich abgeschwächt werden. Der Strahlabschwächer 18 kann somit ein einstellbares Filter oder ein Strahlteiler sein.

Die im Strahlengang des UV-Lasers 3 befindlichen Komponenten sind selbstverständlich für derartiges UV-Licht ausgelegt und geeignet, die Komponenten 7 und 8 sowie 21 sind sowohl für IR-Licht als auch für UV-Licht ausgelegt und entsprechend vergütet.

Dem Mikroskop 1 sind eine Lichtquelle 17 für Beobachtungslicht, also zweckmäßigerweise sichtbares Licht, sowie einerseits eine visuelle Beobachtungseinrichtung 23, zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Schutzfilter, und andererseits kombinierte Beobachtungs- und Aufzeichnungseinrichtungen 2 zugeordnet, die beispielsweise eine Kamera, einen Monitor sowie ein Videosystem umfassen. Dabei ist zweckmäßigerweise ein variables IR-Filter 24 dazwischengeschaltet, um eine entsprechende Schutzfunktion auszuüben.

Bei einer derartigen Vorrichtung können verschiedene Laser als Lichtquellen verwendet werden, die über eine kompakte Einkoppeloptik mit dem Mikroskop 1 verbunden sind. Sowohl der (gepulste) UV-Laser 3, der beispielsweise im nahen UV arbeitet, als auch der (kontinuierlich betriebene) IR-Laser 4, der beispielsweise im nahen IR arbeitet, müssen sehr gut (beugungsbegrenzt) fokussierbar sein, also eine minimale Strahldivergenz haben. Unter diesen Voraussetzungen können Laser unterschiedlichster Bauart verwendet werden, insbesondere sind kleine, kompakte Laser für Laboruntersuchungen oder dergleichen geeignet.

Beispielsweise kann als UV-Laser 3 ein Stickstofflaser oder ein frequenzvervielfachter IR-Laser verwendet werden, während als IR-Laser 4 ein diodengepumpter Nd-YAG-Laser oder Nd-YLF-Laser verwendet wird, deren Laserleistung entsprechend gewählt wird. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß in Flüssigkeit bewegliche Teilchen ohne Eigenbewegung in dem Objektträger 22 bereits bei geringer Laserleistung eingefangen werden können, während Partikel mit Eigendynamik oder Partikel in hochviskosen Lösungen nur mit größeren Laserleistungen gefangen werden können. Wie bereits erwähnt, können für die Einkopplung von zwei unabhängig voneinander beweglichen IR-Laserstrahlen entweder zwei diodengepumpte Nd-YAG-Laser eingesetzt werden, oder aber ein blitzlampengepumpter Nd-YAG-Laser mit höherer Ausgangsleistung verwendet werden, wie es schematisch in der Zeichnung angedeutet ist.

Wichtig ist bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung, daß für jeden Lichtstrahl von den jeweiligen Lasern 3 und 4 eine eigene Aufweitoptik 10, 11 bzw. 12, 13 bzw. 14, 15 vorgesehen ist, die jeweils dreidimensional, insbesondere in drei orthogonal zueinander stehenden Richtungen verstellbar sind, wie es schematisch in der Zeichnung angedeutet ist. Mit diesen Aufweitoptiken wird der jeweilige Lichtstrahl so aufgeweitet, daß der Strahldurchmesser die rückwärtige Apertur des Objektives 21 des Mikroskops 1 gerade ausfüllt bzw. leicht überfüllt. Beispielsweise können für diese Aufweitoptiken jeweils zwei plankonvexe Linsen oder aber eine plankonvexe und eine plankonkave Linse geeigneter Brennweite verwendet werden.

Soweit in der Zeichnung im Zusammenhang mit den Aufweitoptiken 10, 11 bzw. 12, 13 bzw. 14, 15 Koordinatenrichtungen angegeben sind, beziehen sich diese auf die Situation im Objektträger 22, wobei die x-y-Ebene senkrecht zur Zeichnungsebene verläuft und die z-Richtung orthogonal dazu in der Zeichnungsebene angesetzt ist.

Mit einer Verstellung von einer der Aufweitoptiken 12, 13 bzw. 14, 15 in der x-y-Ebene kann somit der Ort der Fixierung der optischen Falle in der x-y-Ebene verändert werden, während eine Bewegung in der z-Richtung eine Änderung der Fokussierung senkrecht zu der x-y-Ebene bedeutet, so daß das jeweilige in der optischen Falle gefangene Teilchen aus der (ursprünglichen) Beobachtungsebene herausbewegt wird.

Entsprechendes gilt für die Wirkungsweise der Aufweitoptik 10, 11 für den UV-Laser 3. Durch Veränderung dieser Aufweitoptik 10, 11 in x-y-Richtung ändert sich der Ort, an dem eine Beeinflussung von Teilchen in der Objektebene erfolgt. Eine Bewegung in z-Richtung bewirkt eine Defokussierung gegenüber der Beobachtungsebene in dieser Richtung. Somit kann die Bearbeitung wahlweise in der Fokus-Beobachtungsebene oder außerhalb dieser Fokus-Beobachtungsebene durchgeführt werden.

Zusätzlich oder alternativ ist es möglich, die Komponenten 8, 9 und 20 in Ebenen quer zur Zeichnungsebene zu drehen bzw. zu kippen, um die jeweiligen Lichtstrahlen in der x-y-Ebene zu bewegen.

Der Objektträger 22 ist in an sich bekannter Weise in den Richtungen der x-Achse, der y-Achse und der z-Achse bewegbar, um eine geeignete Einstellung vorzunehmen. Das Objektiv 21 ist seinerseits zumindest in z-Richtung verstellbar.

Bei der dargestellten Ausführungsform sind die Beobachtungs- und Aufzeichnungseinrichtungen so angeordnet, daß mit Durchlicht gearbeitet wird. Die Anordnung kann selbstverständlich auch so angeordnet sein, daß diese Beobachtungs- und Aufzeichnungseinrichtungen 2 bzw. 23 auf der einen Seite des Mikroskops 1 angeordnet sind und die Lichtquelle 17 für Beobachtungslicht in Strahlrichtung hinter dem Mikroskop 1 liegt, so daß dann mit Auflicht gearbeitet werden kann.

Mit der vorstehend beschriebenen Vorrichtung kann eine Vielzahl von Bearbeitungen und Handhabungen von kleinen Teilchen durchgeführt werden, die auch gleichzeitig zu beobachten sind. Das Festhalten von Teilchen an einem oder mehreren Orten erfolgt durch Einschalten bzw. Ausschalten der beiden IR-Laserstrahlen von dem IR-Laser 4, wobei die Anzahl dieser Lichtstrahlen gegebenenfalls auch vergrößert werden kann, indem die Vorrichtung in analoger Weise weitergebildet wird und beispielsweise von dem Strahlteiler 16 oder dem Strahlteiler 19 weitere Teilstrahlen abgezweigt und jeweils über eine eigene Aufweitoptik in das System eingekoppelt werden.
Nachdem die Lichtstrahlen in dem ersten Wellenlängenbereich, also vom IR-Laser 4, die Lichtstrahlen in dem zweiten Wellenlängenbereich, also von dem UV-Laser 3, und die Lichtstrahlen des Beobachtungslichtes zu Beginn der Handhabung und Beobachtung unabhängig von ihren Wellenlängen in derselben Objektebene, also einer bestimmten x-y-Ebene des Objektträgers fokussiert worden sind, können die einzelnen Strahlen unabhängig voneinander beeinflußt werden, um Bewegungen der Teilchen

in dem Objektträger 22 zu erreichen und diese ganz gezielt an einer gewünschten Stelle ihrer dreidimensionalen Ausdehnung zu bearbeiten, beispielsweise unter Verwendung des oben beschriebenen UV-Lasers 3.

Dabei können Bewegungen in der x-y-Ebene realisiert werden entweder durch Bewegung des Objektträgers 22 in x-y-Richtung, wobei dann alle darin vorhandenen Teilchen gleichzeitig in dieser Ebene bewegt werden. Andererseits kann eine Bewegung in dieser x-y-Richtung erfolgen durch Betätigen von mindestens einer der Aufweitoptiken 12, 13 bzw. 14, 15 oder durch Kippen von mindestens einer Spiegelfläche der Komponenten 8, 9, 20, so daß einzelne Teilchen unabhängig voneinander bewegt werden können.

Bewegungen in der z-Richtung können in unterschiedlicher Weise realisiert werden, einmal durch Bewegen des Objektträgers 22 in z-Richtung relativ zum Objektiv 21, zum anderen durch Bewegen des Objektives 21 in z-Richtung relativ zum Objektträger. In beiden Fällen bleibt die Fokussierung für das sichtbare Beobachtungslicht erhalten.

Unabhängig davon kann zumindest eine der Aufweitoptiken 12, 13 und 14, 15 in z-Richtung betätigt werden, so daß ein Kippen bzw. Drehen eines Objektes in dem Objektträger 22 möglich ist. Auf diese Weise kann ein dreidimensionales Objekt in verschiedenen gedachten Schnittebenen des Objektes beobachtet und bearbeitet werden.
Da die Aufweitoptik 10, 11 für den UV-Laser 3 unabhängig davon bewegbar ist, kann die Bearbeitung wahlweise in der Fokus-Beobachtungsebene oder außerhalb der Fokus-Beobachtungsebene durchgeführt werden.

Mit der vorstehend beschriebenen Vorrichtung ist ein Positionieren eines Objektes unter Verwendung der IR-Laserstrahlen in einer anderen Ebene als der Objektträgerebene möglich, ohne daß das Objekt an dem Objektträger "festgeklemmt" zu werden braucht, denn die Fixierung erfolgt lediglich mit den

jeweiligen IR-Laserstrahlen, die von dem IR-Laser 4 geliefert werden. Damit ist die (gleichzeitige) Beobachtung und Bearbeitung (auch von mehreren) frei beweglichen Objekten in einfacher und zuverlässiger Weise möglich.

Bei der vorstehend beschriebenen Ausführungsform wird eine Anordnung verwendet, bei der sämtliche Lichtstrahlen, die von den jeweiligen Lichtquellen erzeugt werden, von den Lichterzeugungseinrichtungen aus praktisch in derselben Ebene geführt, umgelenkt und fokussiert werden. Die Zuführung der verschiedenen Lichtstrahlen zum Objektträger 22 erfolgt dabei über einen gemeinsamen Umlenkspiegel 7 sowie das Objektiv 21. Auf diese Weise ist eine besonders kompakte Anordnung möglich, die zugleich eine zuverlässige Funktion der Vorrichtung gewährleistet.

Selbstverständlich ist auch eine dreidimensionale Verteilung der verschiedenen Komponenten der optischen Einrichtungen möglich, dann wird es allerdings in den meisten Fällen erforderlich, sphärische Spiegel oder Parabolspiegel zu verwenden, um die jeweiligen Strahlen in der gewünschten Weise auf den Objektträger 22 zu richten. Dies kann für bestimmte Anwendungen zweckmäßig oder wünschenswert sein, wenn die kompakte Bauform nicht im Vordergrund steht.

Vorrichtung und Verfahren zur Handhabung, Bearbeitung und Beobachtung kleiner Teilchen, insbesondere biologischer Teilchen

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Handhabung, Bearbeitung und Beobachtung kleiner Teilchen, insbesondere biologischer Teilchen, umfassend
   - mindestens einen ersten Laser (4), der Lichtstrahlen in einem ersten Wellenlängenbereich erzeugt, die mit einer ersten optischen Einrichtung (12, 13; 14, 15; 21) mit ausreichender Konvergenz fokussiert werden, um in einem vorgegebenen Bereich eine optische Falle zu bilden,
   - einen Objektträger (22) zur Aufnahme von Teilchen, insbesondere biologischen Teilchen,
   - eine Lichtquelle (17) für Beobachtungslicht und
   - Beobachtungs- und Aufzeichnungseinrichtungen (1, 2, 23), um Teilchen in dem Objektträger (22) zu beobachten und ihr Verhalten aufzuzeichnen,

   dadurch gekennzeichnet,
   daß mindestens ein zweiter Laser (3) vorgesehen ist, der Lichtstrahlen in einem zweiten Wellenlängenbereich erzeugt, die mit einer zweiten optischen Einrichtung (10, 11; 21) mit ausreichender Konvergenz fokussiert werden, um im Bereich des Objektträgers (22) vorhandene Teilchen zu behandeln,
   daß die optischen Einrichtungen (10, 11; 12 bis 15; 21) für die Lichtstrahlen in dem ersten Wellenlängenbereich, für die Lichtstrahlen in dem zweiten Wellenlängenbereich und für die Lichtstrahlen des Beobachtungslichtes jeweils separat und unabhängig voneinander positionierbar und fokussierbar sind
   und daß die Lichtstrahlen in dem ersten Wellenlängenbereich, die Lichtstrahlen in dem zweiten Wellenlängenbereich und die Lichtstrahlen des Beobachtungslichtes zu Beginn der Handhabung und Beobachtung unabhängig von ih-

ren Wellenlängen in derselben Objektebene (x-y-Ebene) des Objektträgers (22) fokussiert sind.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß der jeweilige erste Laser (4) ein gegebenenfalls in seiner Wellenlänge einstellbarer Laser, insbesondere ein IR-Laser ist
und daß der jeweilige zweite Laser (3) ein gegebenenfalls in seiner Wellenlänge einstellbarer UV-Laser, insbesondere ein gepulster UV-Laser ist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß der jeweilige erste Laser (4) ein Nd-YAG-Laser, ein Nd-YLF-Laser oder ein Titan-Saphir-Laser und der jeweilige zweite Laser (3) ein Stickstofflaser, ein frequenzvervielfachter IR-Laser oder ein gepumpter Farbstofflaser ist.

4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet,
daß der jeweilige erste Laser (4) und der jeweilige zweite Laser (3) in demselben Turm (5) angeordnet, aber unabhängig voneinander positionierbar und justierbar sind.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Lichtstrahl des ersten Lasers (4) mit einem Strahlteiler (16) geteilt wird, der zumindest erste und zweite Lichtstrahlen in dem ersten Wellenlängenbereich erzeugt, die zumindest teilweise separat geführt und dann auf das Objekt im Objektträger (22) gerichtet werden.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5,

dadurch gekennzeichnet,
daß der Strahlteiler (16) ein polarisierender Strahlteiler ist, der einen ersten Lichtstrahl mit s-polarisiertem Licht und einen zweiten Lichtstrahl mit p-polarisiertem Licht erzeugt und die Phasenlage zwischen diesen beiden Lichtstrahlen einstellt,
und daß das prozentuale Verhältnis zwischen den Intensitäten der jeweiligen Lichtstrahlen in dem ersten Wellenlängenbereich einstellbar ist.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet,
daß für jeden der Lichtstrahlen von dem ersten Laser (4) und dem zweiten Laser (3) eine eigene Aufweitoptik (12, 13; 14, 15; 10, 11) vorgesehen ist, die jeweils dreidimensional, insbesondere in drei orthogonalen Achsenrichtungen (x, y, z) einstellbar sind.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet,
daß die im Strahlengang der Lichtstrahlen von dem ersten Laser (4) und dem zweiten Laser (3) vorgesehenen Spiegel und Strahlteiler (8, 9, 20) unabhängig von den Aufweitoptiken drehbar bzw. kippbar sind.

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Lichtstrahl des Beobachtungslichtes durch Einstellung des Objektivs (21) und/oder des Objektträgers (22) längs der optischen Achse (z-Richtung) auf das Objekt im Objektträger (22) fokussierbar ist
und daß der Beobachtungsort für den Lichtstrahl des Beobachtungslichtes in der Objektebene (x-y-Ebene) durch Verstellen des Objektträgers (22) innerhalb der Objektebene in einer x-y-Ebene einstellbar ist.

10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9,
dadurch gekennzeichnet,

daß im Strahlengang des jeweiligen ersten Lasers (4) und zweiten Lasers (3) ein Strahlabschwächer (18, 25) vorgesehen ist, mit dem die Lichtstrahlen in dem jeweiligen Wellenlängenbereich in vorgegebenen Abstufungen oder kontinuierlich abgeschwächt werden, bevor sie auf das Objekt im Objektträger (22) gerichtet werden.

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtstrahlen in dem ersten Wellenlängenbereich und die Lichtstrahlen in dem zweiten Wellenlängenbereich über einen gemeinsamen Spiegel (7) durch ein gemeinsames Objektiv (21) auf das jeweilige Objekt im Objektträger (22) gerichtet werden.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die von den Strahlerzeugungseinrichtungen erzeugten, anschließend behandelten, umgelenkten und auf das jeweilige Objekt fokussierten Lichtstrahlen alle im wesentlichen in derselben ersten Ebene liegen, daß der Objektträger (22) sich in einer zweiten Ebene (x-y-Ebene) senkrecht zur ersten Ebene befindet und daß die Spiegel bzw. Strahlteiler (7, 8, 9, 19, 20) zur Umlenkung der einzelnen Lichtstrahlen ebenfalls in Ebenen im wesentlichen senkrecht zur ersten Ebene angeordnet sind.

13. Verfahren zur Handhabung, Bearbeitung und Beobachtung kleiner Teilchen, insbesonder biologischer Teilchen, bei dem die Objekte in einem Objektträger (22) mit mindestens einem ersten Laser (4), der Lichtstrahlen in einem ersten Wellenlängenbereich erzeugt, in einer optischen Falle fixiert werden und die Objekte mit Beobachtungs- und Aufzeichnungseinrichtungen (1, 2, 23) beobachtet werden und/oder das Verhalten der Objekte aufgezeichnet wird, dadurch gekennzeichnet,

daß mindestens ein zweiter Laser (3) verwendet wird, der Lichtstrahlen in einem zweiten Wellenlängenbereich erzeugt, die mit ausreichender Konvergenz fokussiert werden, um im Bereich des Objektträgers (22) vorhandene Teilchen zu behandeln,
daß die Lichtstrahlen in dem ersten Wellenlängenbereich, die Lichtstrahlen in dem zweiten Wellenlängenbereich und die Lichtstrahlen eines Beobachtungslichtes jeweils unabhängig voneinander mit separaten optischen Einrichtungen in der Objektebene (x-y-Ebene) einstellbar und in Achsenrichtung (z-Richtung) fokussierbar sind
und daß zu Beginn sämtliche genannten Lichtstrahlen unabhängig von ihren Wellenlängen in derselben Objektebene (x-y-Ebene) des Objektträgers (22) fokussiert werden.

14. Verfahren nach Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet,
daß ein in der optischen Falle des jeweiligen ersten Lasers (4) gefangenes Teilchen
a) durch Verstellen von mindestens einem Lichtstrahl in dem ersten Wellenlängenbereich in x-y-Richtung und/oder
b) durch Verstellen des Objektträgers (22) in x-y-Richtung in der Objektebene verschiebbar ist,
wobei im Falle a) nur das gefangene Teilchen und im Falle b) sämtliche Teilchen, ausgenommen das gefangene Teilchen, bewegt werden.

15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14,
dadurch gekennzeichnet,
daß ein in der optischen Falle des jeweiligen ersten Lasers (4) gefangenes Teilchen
a) durch Verstellen von mindestens einem Lichtstrahl in dem ersten Wellenlängenbereich in z-Richtung und/oder
b) durch Verstellen des Objektivs (21) und/oder des Objektträgers (22) in z-Richtung verschiebbar ist,
wobei im Falle a) das gefangene Teilchen aus der gewählten Beobachtungsebene heraus bewegt wird und im Falle b)

das gefangene Teilchen in der gewählten Beobachtungsebene bleibt.

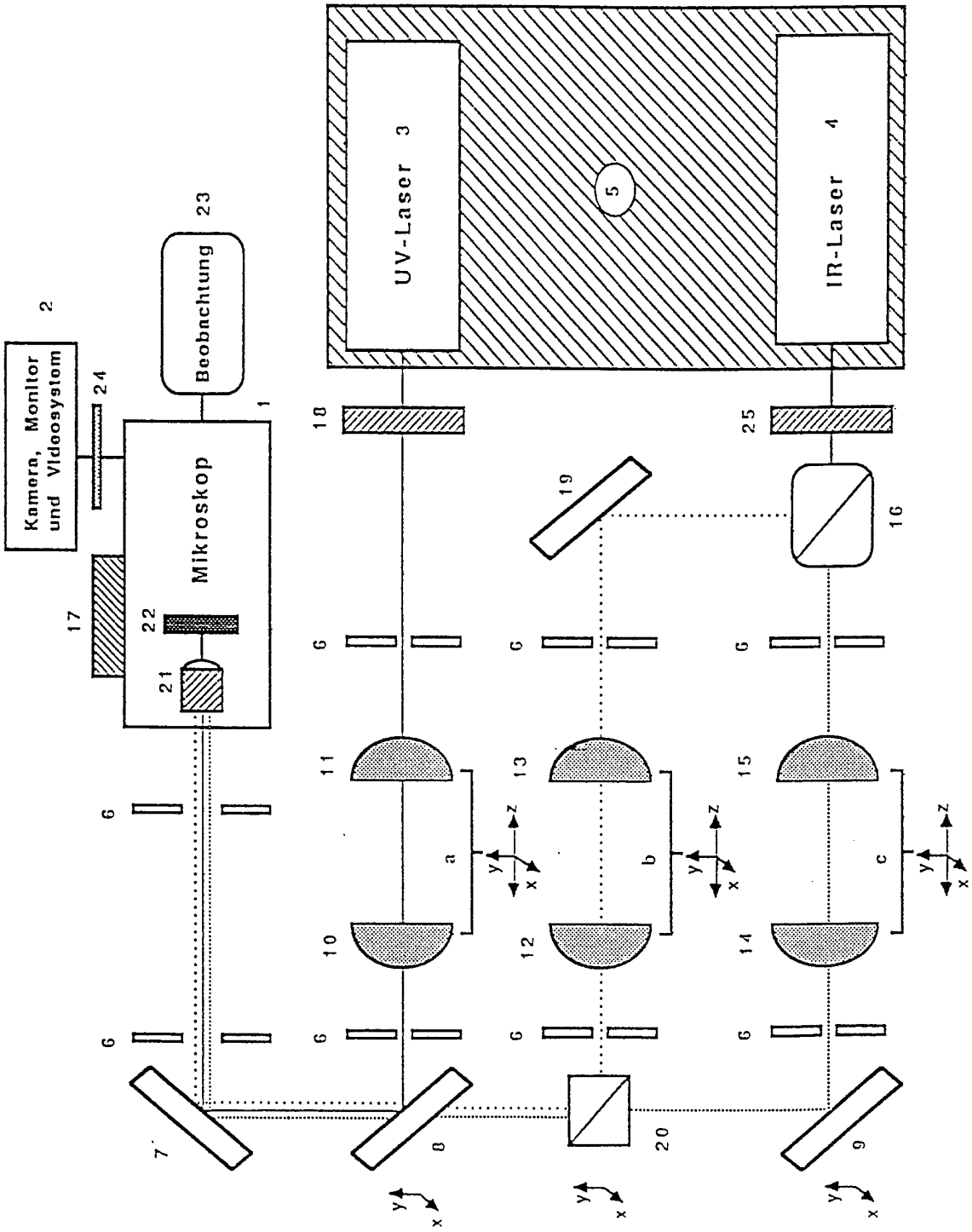
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß bei Verwendung von mindestens zwei getrennten Lichtstrahlen in dem ersten Wellenlängenbereich eine Drehung eines Teilchens in der optischen Falle dadurch erfolgt, daß
   a) der eine Lichtstrahl in seiner Ausgangsstellung bleibt und der andere Lichtstrahl eine Bewegung in x-y-Richtung ausführt, oder
   b) der eine Lichtstrahl in seiner Ausgangsstellung bleibt und der andere Lichtstrahl eine Bewegung in z-Richtung ausführt, oder
   c) zumindest zwei Lichtstrahlen entgegengesetzte Bewegungen oder unterschiedlich weite Bewegungen in z-Richtung ausführen, oder
   d) Kombinationen der Bewegungen gemäß a), b) und c) ausgeführt werden.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Behandlung der Teilchen mit den Lichtstrahlen in dem zweiten Wellenlängenbereich in einer beliebig wählbaren x-y-Ebene des Objektträgers (22) durchgeführt wird, wobei die Beobachtungsebene in derselben Ebene oder einer anderen, parallel dazu liegenden Ebene vorgenommen werden kann.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß für die Fixierung der Teilchen in der optischen Falle sichtbare oder IR-Laserstrahlen und für die Behandlung der Teilchen UV-Laserstrahlen, insbesondere gepulste UV-Laserstrahlen verwendet werden.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß sämtliche Lichtstrahlen gleichzeitig durch dasselbe Objektiv (21) auf das entsprechende Objekt im Objektträger (22) gerichtet werden können.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß sämtliche Lichtstrahlen zur Steuerung der Behandlung und/oder Beobachtung unabhängig voneinander in ihrer Intensität einstellbar und/oder einschaltbar bzw. ausschaltbar sind.


Kamera, Monitor und Videosystem
2
24
Beobachtung
23
Mikroskop
1
17
22
21
UV-Laser
3
5
IR-Laser
4
18
25
19
16
6
11
13
15
10
12
14
a
b
c
7
8
20
9
x
y
z

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int[illegible]onal Application No
PCT/EP 94/00090

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 H05H3/04 G01N15/10 G02B21/32

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)
IPC 5 H05H G01N G02B

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 practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 517 454 (RESEARCH DEVELOPMENT) 9 December 1992 see the whole document ---	1-20
X	PROCEEDINGS OF THE SPIE- LASER-TISSUE INTERACTION vol. 1202 , 17 January 1990 , LOS ANGELES, CALIFORNIA,US pages 272 - 280 R.W.STEUBING ET AL. 'Single Beam Optical Trapping and Micromanipulation of Mammalian Cells' see the whole document ---	1-4,7, 9-15, 18-20
Y		16

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in 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 document 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

2

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 March 1994	06. 04. 94
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer Scheu, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int onal Application No
PCT/EP 94/00090

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NATURE vol. 330, no. 6150 , 24 December 1987 , UK pages 769 - 771 A.ASHKIN ET AL. 'Optical trapping and manipulation of single cells using infrared laser beams'	16
A	see page 770; figure 1	1-3,7,9, 13-15

X	BERICHTE BUNSENGESELLSCHAFT PHYSIKALISCHE CHEMIE vol. 93 , 1989 , WEINHEIM,DE pages 254 - 260 A.ASHKIN ET AL. 'Optical Trapping and Manipulation of Single Living Cells Using Infra-Red Laser Beams' cited in the application see page 258, right column, last paragraph - page 259, left column, paragraph 1	1,2,13, 16
A	see page 259, right column, last paragraph - page 260, left column, paragraph 1	3,7,9, 14,15,18

P,X	EP,A,0 552 539 (RESEARCH DEVELOPMENT CORPORATION OF JAPAN) 28 July 1993 see the whole document	1-20

A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 15, no. 413 (C-877)22 October 1991 & JP,A,03 172 167 (RES DEV CORP OF JAPAN) 25 July 1991 see abstract	

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int .onal Application No
PCT/EP 94/00090

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0517454	09-12-92	JP-A- 4354532	08-12-92
EP-A-0552539	28-07-93	JP-A- 5175616	13-07-93

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte onales Aktenzeichen
PCT/EP 94/00090

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 H05H3/04 G01N15/10 G02B21/32

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 5 H05H G01N G02B

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)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 517 454 (RESEARCH DEVELOPMENT) 9. Dezember 1992 siehe das ganze Dokument ---	1-20
X	PROCEEDINGS OF THE SPIE- LASER-TISSUE INTERACTION Bd. 1202 , 17. Januar 1990 , LOS ANGELES, CALIFORNIA,US Seiten 272 - 280 R.W.STEUBING ET AL. 'Single Beam Optical Trapping and Micromanipulation of Mammalian Cells'	1-4,7, 9-15, 18-20
Y	siehe das ganze Dokument ---	16

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] 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" älteres Dokument, 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 anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

2

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
22. März 1994	06. 04. 94
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Scheu, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte onales Aktenzeichen
PCT/EP 94/00090

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	NATURE Bd. 330, Nr. 6150 , 24. Dezember 1987 , UK Seiten 769 - 771 A.ASHKIN ET AL. 'Optical trapping and manipulation of single cells using infrared laser beams'	16
A	siehe Seite 770; Abbildung 1	1-3,7,9, 13-15

X	BERICHTE BUNSENGESELLSCHAFT PHYSIKALISCHE CHEMIE Bd. 93 , 1989 , WEINHEIM,DE Seiten 254 - 260 A.ASHKIN ET AL. 'Optical Trapping and Manipulation of Single Living Cells Using Infra-Red Laser Beams' in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 258, rechte Spalte, letzter Absatz - Seite 259, linke Spalte, Absatz 1	1,2,13, 16
A	siehe Seite 259, rechte Spalte, letzter Absatz - Seite 260, linke Spalte, Absatz 1	3,7,9, 14,15,18

P,X	EP,A,0 552 539 (RESEARCH DEVELOPMENT CORPORATION OF JAPAN) 28. Juli 1993 siehe das ganze Dokument	1-20

A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 15, no. 413 (C-877)22. Oktober 1991 & JP,A,03 172 167 (RES DEV CORP OF JAPAN) 25. Juli 1991 siehe Zusammenfassung	

2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte onales Aktenzeichen
PCT/EP 94/00090

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0517454	09-12-92	JP-A- 4354532	08-12-92
EP-A-0552539	28-07-93	JP-A- 5175616	13-07-93