

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. März 2009 (12.03.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/030398 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
Nicht klassifiziert

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/006968

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. August 2008 (26.08.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 042 138.0
5. September 2007 (05.09.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): CARL ZEISS MICROIMAGING GMBH
[DE/DE]; Carl-Zeiss-Promenade 10, 07745 Jena (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WESTPHAL, Peter [DE/DE]; Kritzegraben 6, 07743 Jena (DE). WOLF, Uwe [DE/DE]; Johannising 58, 99441 Magdala (DE). WOLLWEBER, Thomas [DE/DE]; Kleine Häuserreihe 72, 06648 Eckartsberga (DE). EISMANN, Frank [DE/DE]; Camsdorfer Strasse 5, 07749 Jena (DE).

(74) Anwalt: GRÖBER, Volker; Carl Zeiss Jena GmbH, Carl-Zeiss-Promenade 10, 07745 Jena (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND APPARATUS FOR AUTOMATIC SPECIMEN SUPPLY

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND EINRICHTUNG ZUR AUTOMATISCHEN PROBENZUFÜHRUNG

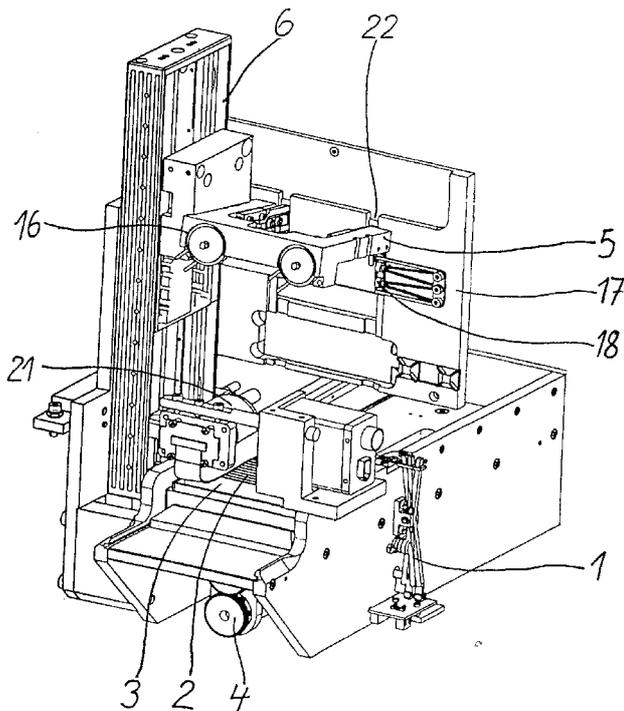


Fig. 1

(57) Abstract: In order to provide a method and an apparatus for automatic specimen supply for microscope-like measuring or preparation apparatuses, with which in particular plate-like slide-form samples are automatically supplied to a holder, and removed again, in order for it to be possible for them to be measured optically in the transmitted light, or by the evaluation of fluorescence radiation, in a microscope-like measuring apparatus, or to be manipulated in a preparation apparatus, it is proposed that the slides (2) arranged in a slide box (3) can be moved by a carry-along device (4) and positioned by a positioning device (1), and are picked up by a controllable specimen gripper (5) and then can be supplied, by means of a displacement device (6), to a slide holder (18), provided on a microscope stage (17), for measurement in fixed positions, wherein, prior to the slides (2) being deposited on the microscope stage (17), a digital camera (21) provides a general image. In order for the slides (2) to be measured, the microscope stage (17) can be displaced by the power of a motor in a stepwise and continuous manner into predetermined desired positions. Once the optical measurement of the slide (2) has been carried out, finally, the slide (2) is picked up again by the sample gripper (5) and deposited in the slide box (3).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2009/030398 A2



LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)*

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

(57) Zusammenfassung: Um ein Verfahren und eine Einrichtung zur automatischen Probenzuführung für mikroskopartige Mess- oder Präparationsgeräte zu schaffen, mit denen insbesondere plattenförmige, als Objektträger ausgebildete Proben automatisch einer Halterung zugeführt und wieder entnommen werden, um sie in einem mikroskopartigen Messgerät optisch im Durchlicht oder durch Auswertung von Fluoreszenzstrahlung zu vermessen oder in einer Präparationsvorrichtung manipulieren zu können, wird vorgeschlagen, dass die in einer Objektträgerbox (3) angeordneten Objektträger (2) durch eine Mitnahmevorrichtung (4) bewegbar und durch eine Positioniervorrichtung (1) positionierbar sind sowie von einem steuerbaren Probengreifer (5) aufgenommen und anschließend mittels einer Verschiebevorrichtung (6) einer an einem Mikroskoptisch (17) vorgesehenen Objektträgerhalterung (18) zur Vermessung in festgelegten Lagepositionen zuführbar sind, wobei vor der Ablage der Objektträger (2) auf dem Mikroskoptisch (17) ein Übersichtsbild mittels einer Digitalkamera (21) vorgesehen ist. Zur Vermessung der Objektträger (2) ist der Mikroskoptisch (17) motorisch schrittweise und kontinuierlich in vorgegebene Sollpositionen verfahrbar. Nach der durchgeführten optischen Vermessung des Objektträgers (2) erfolgt abschließend wieder eine Aufnahme und eine Ablage des Objektträgers (2) durch den Probengreifer (5) in die Objektträgerbox (3).

Verfahren und Einrichtung zur automatischen Probenzuführung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Einrichtung zur automatischen Probenzuführung für mikroskopartige Mess- oder Präparationsgeräte oder dergleichen optische Geräte sowie für optische und nichtoptische Kontrastverfahren, mit denen plattenförmige, als Objektträger vorgesehene Proben automatisch einer auf einem Mikroskoptisch vorgesehenen Halterung zugeführt und nach einer Vermessung wieder entnommen werden, um insbesondere Objektträger mit Gewebeschnitten oder Biochips im Objektträgerformat optisch im Durchlicht oder durch Auswertung von Fluoreszenzstrahlung zu vermessen.

Objektträgerzuführungen sind aus dem Stand der Technik bekannt. So wird in der DE 10 2004 056 677 A1 ein automatisches Mikroskopiersystem beschrieben, bei dem das Einführen eines Objektträgers in eine Haltevorrichtung mittels einer Greifvorrichtung erfolgt, indem ein beweglicher Anschlag vorgesehen ist, der bei einer Bewegung der Greifvorrichtung in Richtung des Objektträgers an diesem seitlich angreifend und federbeaufschlagt eine zur Positionierung erforderliche Kraft aufbringt, wobei die Objektträger waagrecht oder senkrecht übereinander gestapelt liegen. Aus der DE 102 22 333 A1 ist weiterhin eine Vorrichtung zum Sammeln von Kassetten und/oder Objektträgern bekannt, bei der ein motorisch angetriebener Hubtisch mit übereinander angeordneten und über den Hubtisch höhenverstellbaren Tableaus zum Sammeln der Objektträgern vorgesehen ist, die über eine Rutsche einer aus einem Schieber bestehenden Vorrichtung zugeführt

werden, wobei der Schieber unterhalb der Platte angeordnete Gabeln aufweist, auf denen der Objektträger liegt, um sowohl auf das Tableaus abgelegt zu werden, als auch mittels der Gabelenden für neue aufzunehmende Objektträger verschoben zu werden. Aus der DE 102 36 417 A1 ist eine Slide-Scanner-Vorrichtung und ein Verfahren bekannt, bei denen so viele Scannerelemente orthogonal zur Transportrichtung nebeneinander oder quer versetzt angeordnet sind, um die gesamte Breite eines Objektträgers während eines Durchlaufs in Transportrichtung vollständig zu digitalisieren. In der US 2004/0114227 A1 wird ein Slide Holder for an automated Slide Loader beschrieben, bei dem horizontal nebeneinander aufgereichte Objektträger in speziellen Haltern zur automatischen Positionierung vorgesehen sind und in der US 4 248 498 ein automatisiertes biomedizinisches Objektträger-Untersuchungssystem mit einem Spezialmagazin, das senkrecht steht, die Objektträger liegen horizontal flach übereinander und werden in Untersuchungsposition geschoben. Aus der US 5 331 458 ist weiterhin ein Wafer-Inspektionssystem bekannt, bei dem die Wafer senkrecht im Magazin stehen und mit einem Vakuum-Paddle gehalten und durch eine Rotationsbewegung aus dem Magazin entnommen werden, aus der US 6 847 481 ist ein Objektträger-Handling-System mit eigenem Magazin und einem x-y-Tisch, auf dem die Objektträger waagrecht liegend übereinander gestapelt sind und der einen z-Antrieb aufweist, so dass die Objektträger über eine kurze Drehbewegung aufgenommen und in den x-y-Tisch gezogen werden, sowie aus der US 6 905 300 A1 eine Objektträgerzuführung, bei der eine Zuführung mittels Luftströmung erfolgt, sowie aus der US 6 208 909 ein Wafertransportgerät, bei dem horizontal liegende Wafer aus

einem Magazin mittels Transferarm ein- und ausgefahren werden.

Ausgehend von diesem Stand der Technik liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren und eine Einrichtung zur automatischen Probenzuführung zu schaffen, mit denen insbesondere plattenförmige, als Objektträger ausgebildete Proben automatisch einer Halterung zugeführt und wieder entnommen werden, um sie in einem mikroskopartigen Messgerät optisch im Durchlicht oder durch Auswertung von Fluoreszenzstrahlung zu vermessen oder in einer Präparationsvorrichtung manipulieren zu können.

Gelöst wird die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe durch ein Verfahren zur automatischen Probenzuführung durch die im kennzeichnenden Teil des Patentanspruchs 1 angegebenen Merkmale, indem nach einer Positionierung eines in einer Objektträgerbox vorgesehenen Objektträgers mittels einer Mitnahmevorrichtung und Übergabe an einen Probengreifer dieser mit dem ausgewählten Objektträger anschließend an eine Previewposition verfahren wird, in der eine Aufnahme eines Übersichtsbildes mittels einer Digitalkamera als Vorschau- und Auswahlbild zur Weiterverarbeitung einer zu untersuchenden Probe durchgeführt wird, dass danach der Probengreifer zu einer auf einem Mikroskoptisch vorgesehenen Objektträgerhalterung verfahren und nach dem Abstreifen des Objektträgers an dieser Halterung in einer Warteposition verbleibt und auf einem insbesondere motorisierten Mikroskoptisch der Objektträger vermessen wird und dass nach der durchgeführten optischen Vermessung des Objektträgers in einem abschließenden Verfahrensschritt wieder eine Aufnahme des Objektträgers durch den Probengreifer und eine Ablage

des Objektträgers durch den Probengreifer in die Objektträgerbox erfolgt.

Bei der erfindungsgemäßen Einrichtung zur automatischen Probenzuführung werden gemäß Patentanspruch 3 mittels einer Mitnahmevorrichtung und einer Positioniervorrichtung die in der Objektträgerbox angeordneten Objektträger positioniert sowie ausgerichtet, mittels des gesteuerten Probengreifers aufgenommen und mittels einer Verschiebevorrichtung automatisch der auf dem Mikroskoptisch vorgesehenen Objektträgerhalterung zur Vermessung in vorgesehenen Lagepositionen zugeführt, wobei vor der Ablage der Objektträger auf dem Mikroskoptisch ein Übersichtsbild mittels einer Digitalkamera erstellt wird und wobei zur Vermessung der Objektträger der Mikroskoptisch motorisch schrittweise und/oder kontinuierlich verfahrbar vorgesehen ist.

Die Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens und der Einrichtung zur automatischen Probenzuführung für mikroskopartige Mess- oder Präparationsgeräte bestehen darin, dass die Probenzuführung in zwei orthogonal zueinander verlaufenden Linearbewegungen ausgeführt wird. Die erste ist die Zustellbewegung zur Auswahl bzw. zum Wechsel eines Objektträgers in einer als Standardmagazin vorgesehenen Objektträgerbox. Die andere ist die senkrecht zur optischen Achse verlaufende Zuführungsbewegung der an dem Probengreifer ausgebildeten pinzettenförmigen Greifer für den zu fassenden Objektträger. Es entsteht dadurch eine Entkopplung des Bewegungsablaufes durch zwei Einzelbewegungen.

Die Lagerung der Objektträger in der Objektträgerbox hat den Vorteil, dass es in der gesamten Verfahrenskette von der Präparation bis zur Archivierung oder Entsorgung nicht notwendig ist, durch Umsortieren in eine spezielle Aufnahme, die Objektträger manuell oder durch weitere komplizierte Mechanismen umzusetzen. Dieser Minimalkontakt mit der Probe vermeidet außerdem ungewollte Verunreinigungen des Probenmaterials.

Vorteilhaft sind die pinzettenförmigen Greifer des Probengreifers so ausgebildet, dass, bevor der Objektträger durch die Pinzetten übernommen wird, eine seitlich gegen einen Anschlag angreifende gabelförmig ausgebildete Positioniervorrichtung den Objektträger in eine ideale Übergabeposition drückt und in dieser gehalten wird, bis die Pinzetten den Objektträger übernommen haben. Dadurch können die in der Objektträgerbox ungeordneten Objektträger vorpositioniert werden. Der Weg des Objektträgers von der Objektträgerbox bis zur Messposition ist ebenfalls linear, so dass dadurch der Weg des Objektträgers minimiert ist und die Bewegungsbahn des Probengreifers durch einfache Mechanismen ausführbar ist.

Die pinzettenförmigen Greifelemente des Probengreifers sind in einer bevorzugten Ausführung so gestaltet, dass sie für alle vorkommenden Objektträgergeometrien einen sicheren Halt während der Bewegung garantieren. Sie besitzen einen Festanschlag, der korrespondierend zur Position eines axialen Anschlages für die Objektträger auf dem Mikroskoptisch in Messposition justiert wird. Ein beweglich ausgebildeter Pinzettenarm des Probengreifers hat einen Arbeitsbereich, welcher die Handhabung aller vorkommenden Objektträgerdicken im allgemeinen von 0,9 bis 1,2 mm

gewährleistet. Weiterhin können Objektträger mit und ohne Deckglas sicher gehalten werden. Der Festanschlag der Pinzetten korrespondiert dabei mit einer 3-Punkt-Anlage, so dass dadurch die Toleranzen des Objektträgers und die Dicke des evtl. vorhandenen Deckglases durch die bewegliche Seite der Pinzetten sowie Gegenfedern ausgeglichen werden, da die beiden Pinzetten des Probengreifers bevorzugt durch Aktoren geöffnet und durch Federn geschlossen werden und zusätzlich mittels eines Sensors kontrollierbar ist, ob die Pinzetten geöffnet oder geschlossen sind bzw. ob ein Objektträger gegriffen wurde oder nicht.

Eine besonders vorteilhafte Ausgestaltung ist darin zu sehen, dass zwischen einem Magazin und einer Messposition ein Preview integriert ist, so dass das daraus resultierende Übersichtsbild die Bewertung der Lage des Präparates ermöglicht und anhand dieser Vorlage kann ein Benutzer den Messbereich einschränken. Dadurch kann die Auswertzeit maßgeblich reduziert werden. Weiterhin ermöglicht eine in diesem Schritt enthaltene Barcode-Erfassung die automatische eindeutige Identifizierung der Probe.

Weil in Messposition der Objektträger ausschließlich durch entsprechend dimensionierte gefederte Andruckrollen auf dem Mikroskoptisch gehalten wird und die Pinzetten des Probenhalters von der Bewegung des Mikroskoptisches entkoppelt sind, hat man auf dem Mikroskoptisch eine Objektträgerhalterung mit minimaler Masse, wodurch große Beschleunigungen und Verfahrensgeschwindigkeiten ein schnelles Abrastern der Probe ermöglichen.

Eine besonders bevorzugte Weiterbildung wird darin gesehen, dass die Linearbewegung des Probengreifers in die

Einspannposition, Entnahmeposition, Previewposition und Warteposition durch eine Verschiebevorrichtung erfolgt. Die Pinzetten des Probengreifers werden nahe der später benötigten Übergabeposition geparkt. Dadurch entfallen lange Wege und die Positionierzeiten des Objektträgers werden minimiert. Nach dem Messvorgang wird der Objektträger wieder in die ursprüngliche Position in der Objektträgerbox zurücksortiert. Dadurch ist die Übersichtlichkeit und die weitere Verwendung der Objektträger gesichert. Die Trennung aller Bewegungen in zeitlich aufeinander folgende Einzelbewegungen hat den Vorteil, dass sich die Ansteuerung der Aktoren gegenüber kombinierten Mehrachsenbewegungen drastisch vereinfacht und sicherer überwacht werden kann.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand eines schematisch in Zeichnungen dargestellten Ausführungsbeispieles näher erläutert.

Es zeigen:

Fig. 1 ein Probenzuführsystem in Gesamtansicht;

Fig. 2 einen Probengreifer in unterschiedlichen Positionen;

Fig. 3 den Probengreifer in Seitenansicht im Schnitt.

Die Figuren 1 bis 3 zeigen das erfindungsgemäße Probenzuführsystem.

Mit einer gabelförmig ausgebildeten Positioniervorrichtung 1 gemäß Figur 1 wird ein ausgewählter Objektträger 2 in einer Objektträgerbox 3 senkrecht ausgerichtet und gleichzeitig über eine Mitnahmevorrichtung 4 an eine Seite

der Objektträgerbox 3 geschoben. In einem nächsten Schritt wird ein Probengreifer 5 mittels einer Verschiebevorrichtung 6, beispielsweise durch einen Spindelantrieb, über den Objektträger 2 positioniert, so dass zwei als Pinzetten 7 ausgebildete Greiferelemente des Probengreifers 5 den Objektträger 2 greifen können, um ihn aus der Objektträgerbox 3 zu entnehmen. Die beiden Pinzetten 7 werden jeweils mit einem Hubmagneten 8 geöffnet bzw. geschlossen. Im stromlosen Zustand wird die Position der Pinzetten 7 mit Hilfe von Federn 9 entsprechend Figur 3 stabil gehalten, d.h. die Hubmagneten 8 arbeiten gegen die Federn 9. Ein an einem beweglich ausgebildeten Pinzettenarm 11 angeordneter Sensor 10 erfasst, ob die Pinzetten 7 geöffnet oder geschlossen sind bzw. ob einer der Objektträger 2 gegriffen wurde oder nicht. Der eingesetzte Sensor 10 ist beispielsweise als Hallsensor oder als Lichtschranken ausgebildet. Der bewegliche Pinzettenarm 11 ist als ein Festkörpergelenk 12 ausgebildet, so dass der Objektträger 2 klemmbar gehalten ist.

Die Zuführung der Objektträger 2 erfolgt in zwei orthogonal zueinander verlaufenden Linearbewegungen. Die erste Linearbewegung ist die Zustellbewegung zur Auswahl bzw. zum Wechsel des Objektträgers 2 in der Objektträgerbox 3. Diese Art der Lagerung der Objektträger 2 in der Objektträgerbox 3 hat den Vorteil, dass es in der gesamten Verfahrenskette von der Präparation bis zur Archivierung oder Entsorgung nicht notwendig ist, durch Umsortieren in eine spezielle Aufnahme, die Objektträger 2 manuell oder durch weitere komplizierte Mechanismen umzusetzen. Die zweite Linearbewegung ist die senkrecht zur optischen Achse verlaufende Zuführbewegung des mit den Pinzetten 7 des Probengreifers 5 gefassten Objektträgers 2 mittels der Verschiebevorrichtung 6. Bevor der Objektträger 2 durch die

Pinzetten 7 übernommen wird, drückt die seitlich gegen einen Anschlag angreifende gabelförmig ausgebildete Positioniervorrichtung 1 den Objektträger 2 in eine ideale Übergabeposition und in dieser wird er gehalten bis die Pinzetten 7 den Objektträger 2 übernommen haben. Das hat den Vorteil, dass die so in der Objektträgerbox 3 ungeordneten Objektträger 2 vorpositioniert werden. Der Weg des Objektträgers 2 ist von der Objektträgerbox 3 bis zur Messposition linear. Damit ergibt sich eine kurze Bewegungsbahn, die durch die einfache Verschiebevorrichtung 6 ausführbar ist. Die Pinzetten 7 sind so gestaltet, dass sie für alle vorkommenden Objektträgergeometrien einen sicheren Halt während der Bewegung garantieren. Sie besitzen einen oberen Anschlag 13, der korrespondierend zur Position eines axialen Anschlages für die Objektträger 2 auf einem Mikroskoptisch 17 in Messposition justiert wird und einen seitlichen Anschlag 14 an einem festen Pinzettenarm 15. Ein beweglich vorgesehener Pinzettenarm 11 hat einen Arbeitsbereich, welcher die Handhabung aller vorkommenden Objektträgerdicken im Allgemeinen von 0,9 bis 1,2 mm gewährleistet und zusätzlich Objektträger 2 mit und ohne Deckglas sicher hält.

Die Messposition des Objektträgers 2 ist reproduzierbar durch den oberen Anschlag 13 und den seitlichen Anschlag 14 der Pinzette 7, sowie durch die definierte axiale Anlage des Objektträgers 2 auf dem Mikroskoptisch 17. Diese axiale Anlage wird in einer Einspannposition 16 durch am Mikroskoptisch 17 angeordnete gefederte Andruckrollen 18 realisiert. Dadurch ist ein Vergleich von wiederholten Messungen möglich und auch Messwerte aus anderen Versuchsanordnungen lassen sich durch Zuordenbarkeit der Messwerte interpretieren. Weil die Messposition des Objektträgers 2 ausschließlich durch entsprechend

dimensionierte federnde Andruckrollen 18 gehalten wird und die Pinzetten 7 von der Bewegung des Mikroskoptisches 17 entkoppelt sind, hat man auf dem Mikroskoptisch 17 eine Objektträgerhalterung mit minimaler Masse, wodurch eine große Beschleunigung und Verfahrgeschwindigkeit, also ein schnelles Abrastern von Proben ermöglicht wird. Da der Probengreifer 5 nahe einer Einspannposition 16 in einer Warteposition 23 oberhalb des Mikroskoptisches 17 während der Vermessung des Objektträgers 2 geparkt wird, entfallen lange Wege und die Positionierzeiten des Objektträgers 2 werden minimiert. Nach dem Messvorgang wird der Objektträger 2 wieder in die ursprüngliche Position in die Objektträgerbox 3 zurücksortiert. Somit ist eine Übersichtlichkeit und weitere Verwendung der Objektträger 2 gesichert. Die Trennung aller Bewegungen in zeitlich aufeinander folgende Einzelbewegungen hat den Vorteil, dass sich die Ansteuerung der Aktoren gegenüber kombinierten Mehrachsenbewegungen drastisch vereinfacht und sicherer überwacht werden kann.

Zwischen der Objektträgerbox 3 und einer Messposition ist ein Preview integriert. Das daraus resultierende Übersichtsbild ermöglicht die Bewertung der Lage der Probe und anhand dieser Vorlage kann der Benutzer den Messbereich einschränken. Dadurch kann die Auswertzeit maßgeblich reduziert werden. Weiterhin ermöglicht eine in diesem Schritt enthaltene Barcode-Erfassung die automatische, eindeutige Identifizierung der Probe. Nach dem Einlegen und Arretieren der Objektträgerbox 3 in die Positioniervorrichtung 1 wird die Objektträgerbox 3 mit der Mitnahmevorrichtung 4, das kann eine Lineareinheit, ein Spindelantrieb oder dergleichen sein, in die Entnahmeposition 18 des Probengreifers 5 gefahren. Mittels der gabelförmigen Positioniervorrichtung 1 wird der

Objektträger 2 gleichzeitig senkrecht ausgerichtet und an die gegenüberliegende Seitenwand der Objektträgerbox 3 geschoben. Die Positioniervorrichtung 1 kann zwei Positionen einnehmen, entweder einen entspannten Zustand oder eine Positionierlage. Die Betätigung der Positioniervorrichtung 1 erfolgt mittels Magnetschalter, Hubmagnet, Schrittmotor oder Drehmagnet. Nach dieser Ausrichtung des Objektträgers 2 zum Probengreifer 5 wird die Übergabe zum Probengreifer 5 durchgeführt. Dazu wird der Probengreifer 5 senkrecht nach unten gefahren. Die Pinzetten 7 sind geöffnet. Die Pinzetten 7 werden insbesondere durch einen elektromagnetischen Mechanismus 8,9 gespannt bzw. entspannt. Zur Kontrolle der Wirkmechanismen sind an jeder Seite im Probengreifer 5 Sensoren 10 integriert, mit denen festgestellt wird, ob der zu vermessende Objektträger 2 korrekt gefasst wurde, die Pinzetten 7 korrekt geöffnet bzw. geschlossen sind und überhaupt ein Objektträger 2 gegriffen wurde. Nach dem Greifen des Objektträgers 2 durch Schließen der Pinzetten 7 wird der Probengreifer 5 vertikal verfahren. Auf einer Previewposition 20 gemäß Figur 2 wird der Probengreifer 5 angehalten. An dieser Position wird ein Übersichtsbild der Probe mit einer Digitalkamera 21 aufgenommen. Die Beleuchtung für das Übersichtsbild erfolgt im Durchlicht oder Auflicht insbesondere mit einer Leuchtfolie oder einer LED-Beleuchtung. Dieses Übersichtsbild fungiert in der Steuerungssoftware als Vorschau- und Auswahlbild zur Weiterverarbeitung der Probe. Nach erfolgreicher Aufnahme des Übersichtsbildes mit der Digitalkamera 21 wird der Probengreifer 5 weiter vertikal in einer Flucht zu dem Mikroskoptisch 17 verfahren. Am Mikroskoptisch 17 sind gemäß Figur 1 Aussparungen 22 vorgesehen, durch die der Probengreifer 5 mit den Pinzetten 7 ohne Kollision

durchfahren kann. Am Mikroskoptisch 17 sind die gefederten Andruckrollen 18 angeordnet. Bei der vertikalen Fahrt des Probengreifers 5 wird der Objektträger 2 hinter diese Andruckrollen 18 geführt. Das geschieht bis zu einem am Mikroskoptisch 17 angeordneten oberen Anschlag. Durch Weiterfahren des Probengreifers 5 und gleichzeitiges Öffnen der Pinzetten 7 werden die Pinzetten 7 vom Objektträger 2 abgestreift. Die Andruckrollen 18 fungieren jetzt als Spannelemente, der Anschlag als Lageposition. Das Probengreifersystem fährt nach Abstreifen des Objektträgers 2 vertikal in die Warteposition 23 oberhalb des Mikroskoptisches 17. Der motorisierte Mikroskoptisch 17 mit dem Objektträger 2 kann sich jetzt unabhängig vom Probengreifersystem frei bewegen. Anschließend erfolgt der eigentliche Messvorgang, der darin besteht, den Objektträger 2 abzurastern. Der Mikroskoptisch 17 wird dazu motorisch in x- und y-Richtung mäanderförmig relativ zum nicht dargestellten Mikroskopobjektiv verfahren, wobei hier die Objektivachse die z-Achse ist. Im Falle einer flächigen Detektion mittels einer 2D-Kamera wird der Mikroskoptisch 17 in Schritten verfahren, die vorzugsweise der Breite eines optisch erfassbaren Objektfeldes entsprechen. Im Falle einer linienförmigen Detektion mittels einer Zeilenkamera kann der Mikroskoptisch 17 in entsprechend kleinen Schritten oder auch kontinuierlich verfahren werden.

Nach durchgeführter Vermessung des Objektträgers 2 erfolgt die Rückführung des Objektträgers 2 in die Objektträgerbox 3. Der Mikroskoptisch 17 wird dazu in eine Nullposition gefahren, in der die Übergabe des Objektträgers 2 an den Probengreifer 5 erfolgen kann. Der Probengreifer 5 fährt dazu vertikal aus der Warteposition 23 zur Einspannposition 19 des Objektträgers 2. Die Pinzetten 7 sind geöffnet.

Sobald sich der Objektträger 2 in den Pinzetten 7 befindet, greifen die Pinzetten 7 zu. Durch das Weiterfahren des Probengreifers 5 wird der Objektträger 2 aus den gefederten Andruckrollen 18 herausgefahren und die Klemmung des Objektträgers 2 am Mikroskoptisch 17 gelöst. Mit dem in den Pinzetten 7 des Probengreifers 5 geklemmten Objektträger 2 fährt der Probengreifer 5 vertikal nach unten bis in die Entnahmeposition 19 und übergibt den Objektträger 2 an die Objektträgerbox 3, indem sich die Pinzetten 7 öffnen. Anschließend wird der Probengreifer 5 mit den Pinzetten 7 so weit nach oben verfahren, dass die darunter befindliche Objektträgerbox 3 horizontal in die nächste Position gefahren werden kann.

Bezugszeichenliste

- 1 Gabelförmige Positioniervorrichtung
- 2 Objektträger
- 3 Objektträgerbox
- 4 Mitnahmevorrichtung
- 5 Probengreifer
- 6 Verschiebevorrichtung
- 7 Pinzette
- 8 Hubmagnet
- 9 Feder
- 10 Sensor
- 11 beweglicher Pinzettenarm
- 12 Festkörpergelenk
- 13 oberer Anschlag
- 14 seitlicher Anschlag
- 15 fester Pinzettenarm
- 16 Einspannposition
- 17 Mikroskoptisch
- 18 gefederte Andruckrolle
- 19 Entnahmeposition
- 20 Previewposition
- 21 Digitalkamera
- 22 Aussparung im Mikroskoptisch
- 23 Warteposition

Patentansprüche

1. Verfahren zur automatischen Probenzuführung für mikroskopartige Mess- oder Präparationsgeräte oder dergleichen optische Geräte sowie für optische und nichtoptische Kontrastverfahren, bei dem plattenförmige, insbesondere als Objektträger in einer Objektträgerbox vorgesehene Proben automatisch einer an einem Mikroskoptisch vorgesehenen Halterung zugeführt werden, um die Objektträger optisch im Durchlicht oder durch Auswertung von Fluoreszenzstrahlung zu vermessen und nach einer Vermessung wieder in einer Objektträgerbox abzulegen, **dadurch gekennzeichnet,** **dass** in einem ersten Schritt eine Positionierung der in einer Objektträgerbox (3) angeordneten Objektträger (2) mittels einer Mitnahmevorrichtung (4) durchgeführt wird, um die Objektträger (2) in die gewünschte Position für eine Übergabe an einen Probengreifer (5) zu bringen, dass nach dem Greifen des ausgewählten Objektträgers (2) der Probengreifer (5) an eine Previewposition (20) verfahren wird, in der eine Aufnahme eines Übersichtsbildes mittels einer Digitalkamera (21) als Vorschau- und Auswahlbild zur Weiterverarbeitung einer zu untersuchenden Probe durchgeführt wird, dass anschließend der Probengreifer (5) zu einer auf einem Mikroskoptisch (17) vorgesehenen Objektträgerhalterung (18) verfahren wird und nach dem Abstreifen des Objektträgers (2) an dieser

Objektträgerhalterung (18) in einer Warteposition (23) oberhalb des Mikroskoptisches (17) verbleibt, so dass der Mikroskoptisch (17) mit dem Objektträger (2) zur optischen Vermessung frei bewegbar ist, dass in einem weiteren Verfahrensschritt der Mikroskoptisch (17) in unterschiedliche Richtungen verfahren wird, um durch Abrastern des Objektträgers (2) die optische Vermessung vorzunehmen und dass nach der durchgeführten optischen Vermessung des Objektträgers (2) eine Übergabe des Objektträgers (2) an den Probengreifer (5) in einer Einspannposition (16) erfolgt, so dass der Probengreifer (5) den Objektträger (2) in einem abschließenden Verfahrensschritt zur Wiederablage in die Objektträgerbox (3) zurückfährt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zuführung der Objektträger (2) in zwei orthogonal zueinander verlaufenden Linearbewegungen erfolgt, wobei die erste Linearbewegung die Zustellbewegung zur Auswahl bzw. zum Wechsel eines Objektträgers (2) in der Objektträgerbox (3) und die zweite Linearbewegung die senkrecht zur optischen Achse verlaufende Zuführungsbewegung zu den als Pinzetten (7) ausgebildeten Greiferelementen des Probengreifers (5) zum Fassen des Objektträgers (2) ist.
3. Einrichtung zur automatischen Probenzuführung für mikroskopartige Mess- oder Präparationsgeräte oder dergleichen optische Geräte, umfassend plattenförmige als Objektträger (2) ausgebildete und in einer

Objektträgerbox (3) vorgesehene Proben und Mittel mit denen die Objektträger (2) automatisch positioniert und ausgerichtet, von dem Probengreifer (5) aufgenommen und der auf dem Mikroskoptisch (17) vorgesehenen Halterung zur Vermessung zugeführt und nach einer Vermessung wieder entnommen werden, **dadurch gekennzeichnet,** **dass** die in der Objektträgerbox (3) angeordneten Objektträger (2) durch die Mitnahmevorrichtung (4) bewegbar und durch eine Positioniervorrichtung (1) positionierbar vorgesehen sind, wobei die Objektträger (2) von dem steuerbaren Probengreifer (5) aufgenommenen und mittels einer Verschiebevorrichtung (6) der an dem Mikroskoptisch (17) vorgesehenen Objektträgerhalterung (18) zur Vermessung in festgelegten Lagepositionen zuführbar sind, wobei vor der Ablage der Objektträger (2) auf dem Mikroskoptisch (17) ein Übersichtsbild mittels einer Digitalkamera (21) vorgesehen ist und wobei zur Vermessung der Objektträger (2) der Mikroskoptisch (17) motorisch schrittweise und kontinuierlich in vorgegebene Sollpositionen verfahrbar vorgesehen ist.

4. Einrichtung nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet,** **dass** nach dem Einlegen und Arretieren der Objektträgerbox (3) in ein Positioniersystem, das insbesondere als eine Lineareinheit oder als die Mitnahmevorrichtung (4) ausgebildet ist, die Objektträgerbox (3) mit der Mitnahmevorrichtung (4) in eine Entnahmeposition (19) des Probengreifers (5) verfahrbar vorgesehen ist.

5. Einrichtung nach Anspruch 3 und 4,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Objektträger (2) mittels der insbesondere gabelförmig ausgebildeten Positioniervorrichtung (1) vor der Aufnahme durch den Probengreifer (5) in der Objektträgerbox (3) positionierbar ist.
6. Einrichtung nach Anspruch 5,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Betätigung der Positioniervorrichtung (1) mittels eines Hub- oder Drehmagneten oder eines Magnetschalters vorgesehen ist.
7. Einrichtung nach einem der Ansprüche 3 bis 6,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Objektträger (2) bei der Aufnahme durch den Probengreifer (5) senkrecht in der Objektträgerbox (3) stehend vorgesehen ist.
8. Einrichtung nach einem der Ansprüche 3 bis 6,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Objektträger (2) bei der Aufnahme durch den Probengreifer (5) waagrecht in der Objektträgerbox (3) liegend vorgesehen ist.
9. Einrichtung nach einem der Ansprüche 3 bis 8,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Probengreifer (5) insbesondere zwei als Pinzetten (7) ausgebildete Greiferelemente aufweist, wobei insbesondere ein Pinzettenarm (11) beweglich und ein Pinzettenarm (15) fest ausgebildet ist.

10. Einrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Pinzettenarm (11) des Probengreifers (5) mittels eines Festkörpergelenks (12) beweglich ausgebildet ist.
11. Einrichtung nach einem der Ansprüche 3 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die pinzettenförmig ausgebildeten Greiferelemente des Probengreifers (5) insbesondere durch Aktoren (8) zu öffnen und insbesondere mittels Federn (9) verschließbar vorgesehen sind.
12. Einrichtung nach einem der Ansprüche 3 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Sensor (10) an jeder Seite im Probengreifer (5) zur Kontrolle der Öffnungs- und Schließfunktion der Pinzetten (7) und für die Aufnahme der Objektträger (2) vorgesehen ist.
13. Einrichtung nach einem der Ansprüche 3 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Objektträger (2) in dem Probengreifer (5) mittels eines an der Pinzette (7) angeordneten oberen justierbaren Anschlages (13) und eines seitlich angeordneten Anschlages (14) positionierbar vorgesehen ist.
14. Einrichtung nach einem der Ansprüche 3 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass eine definierte axiale Anlage des Objektträgers (2) in der Einspannposition (16) auf dem Mikroskoptisch (17) durch an dem Mikroskoptisch (17)

angeordnete, gefedert ausgebildete Andruckrollen (18) und einen Anschlag vorgesehen ist.

15. Einrichtung nach einem der Ansprüche 3 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass eine Linearbewegung des Probengreifers (5) in die Einspannposition (16), die Entnahmeposition (19), die Previewposition (20) und in die Warteposition (23) mittels der Verschiebevorrichtung (6) erfolgt.
16. Einrichtung nach einem der Ansprüche 3 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Mikroskopoptisch (17) Aussparungen (22) zum Durchfahren des Probengreifers (5) aufweist.
17. Einrichtung nach einem der Ansprüche 3 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass als Beleuchtung für das Übersichtsbild im Durch- oder Auflicht insbesondere eine Leuchtfolie oder eine LED vorgesehen ist.
18. Einrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche , dadurch gekennzeichnet, dass die gesamte automatisierte Probenzuführung als Bestandteil eines Messgerätes zur Erfassung von Gewebeschnitten oder Biochips ausgebildet ist.

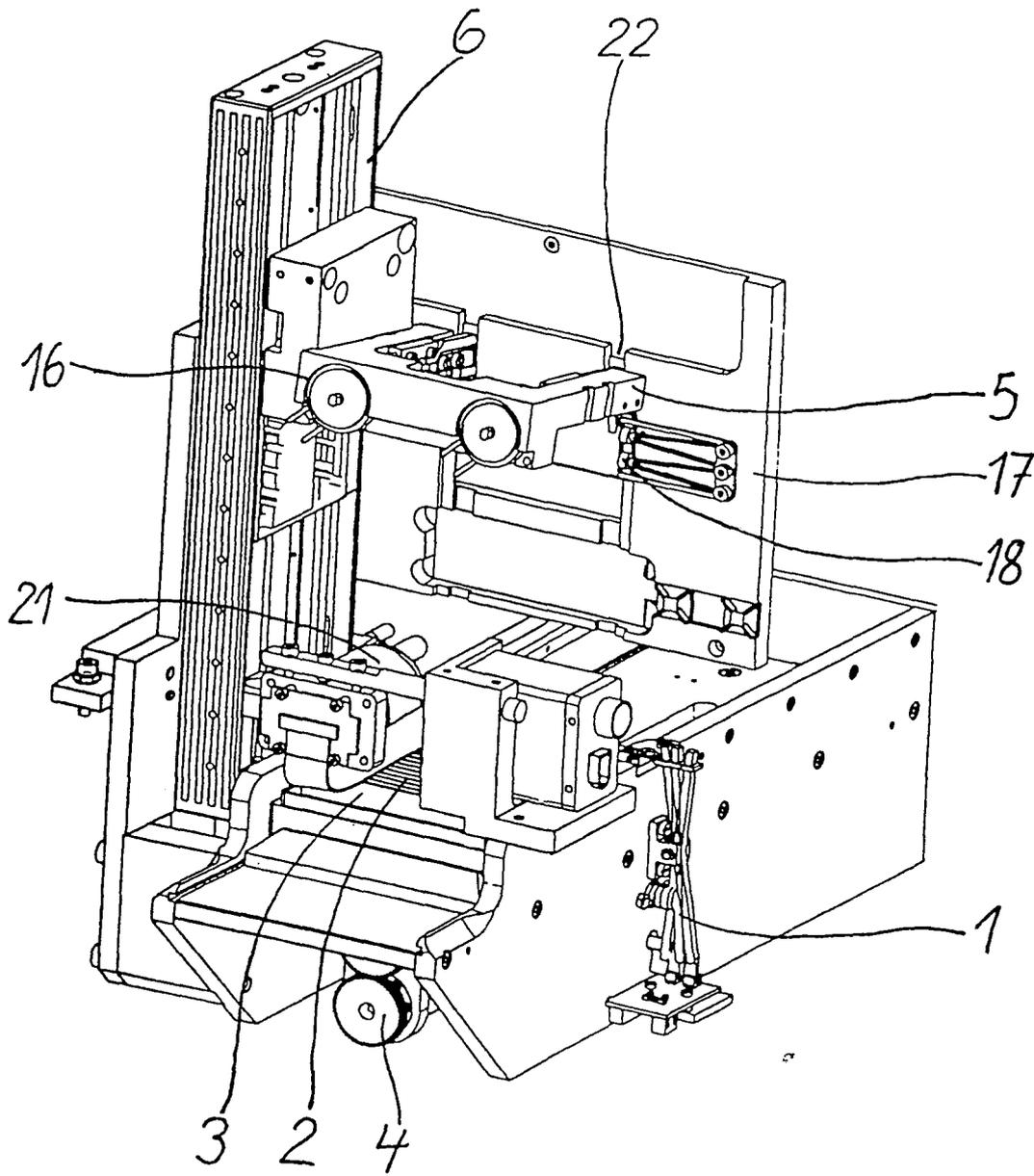


Fig. 1

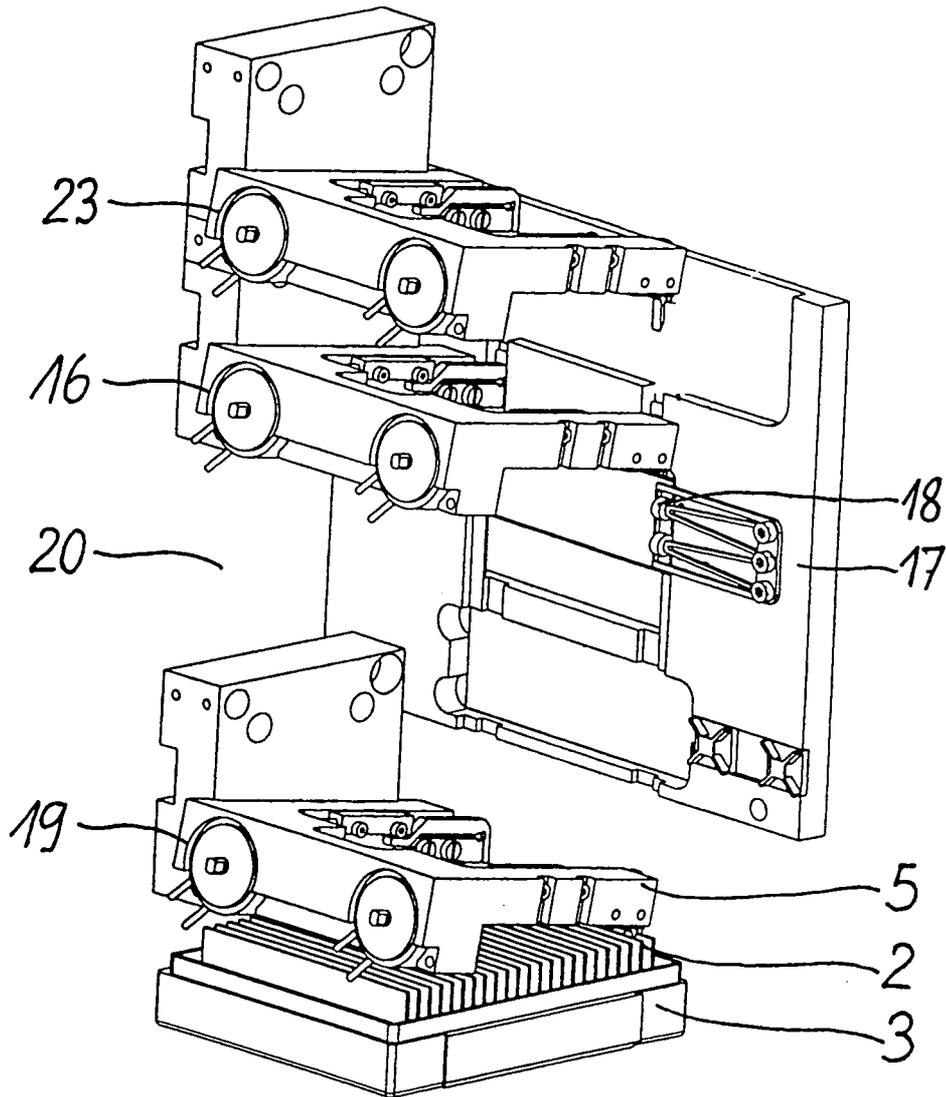


Fig. 2

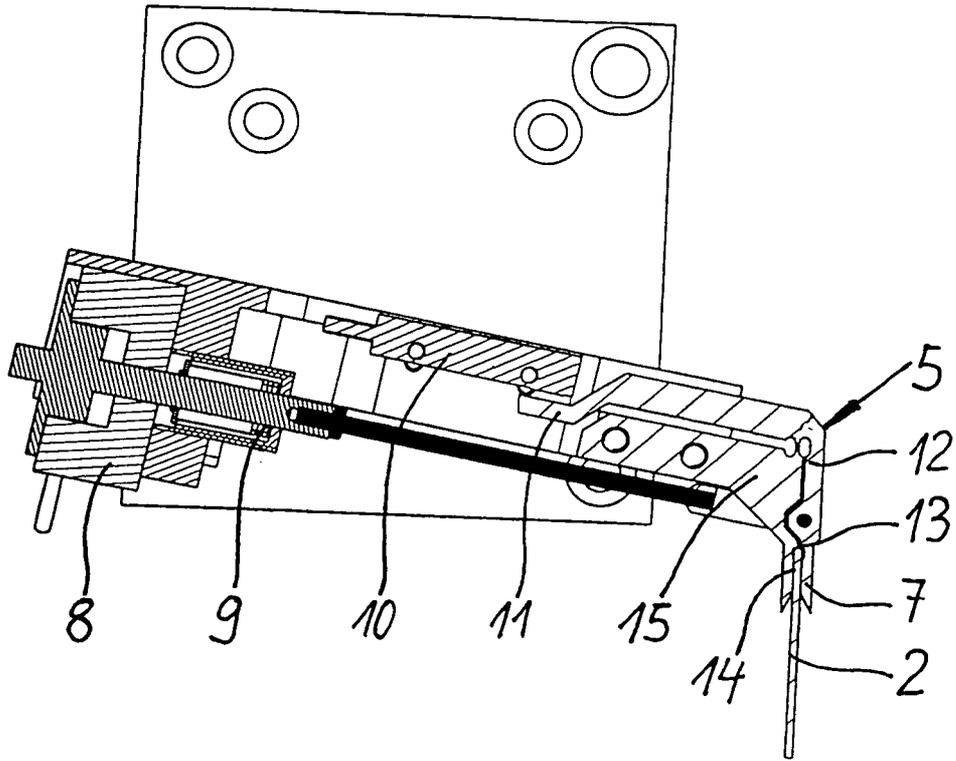


Fig.3