

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6632523号
(P6632523)

(45) 発行日 令和2年1月22日 (2020.1.22)

(24) 登録日 令和1年12月20日 (2019.12.20)

(51) Int. Cl. F I
GO 2 B 21/34 (2006.01) GO 2 B 21/34
GO 2 B 21/06 (2006.01) GO 2 B 21/06

請求項の数 28 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2016-520481 (P2016-520481)
 (86) (22) 出願日 平成26年6月18日 (2014.6.18)
 (65) 公表番号 特表2016-535861 (P2016-535861A)
 (43) 公表日 平成28年11月17日 (2016.11.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/062907
 (87) 国際公開番号 W02014/202704
 (87) 国際公開日 平成26年12月24日 (2014.12.24)
 審査請求日 平成29年6月19日 (2017.6.19)
 (31) 優先権主張番号 102013211426.5
 (32) 優先日 平成25年6月18日 (2013.6.18)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 ドイツ (DE)

前置審査

(73) 特許権者 511079735
 ライカ マイクロシステムズ シーエムエ
 ス ゲゼルシャフト ミット ベシュレン
 クテル ハフツング
 Leica Microsystems
 CMS GmbH
 ドイツ連邦共和国 ヴェッツラー エルン
 ストーライツシュトラッセ 17-37
 Ernst-Leitz-Strasse
 17-37, D-35578 Wet
 zlar, Germany
 (74) 代理人 100114890
 弁理士 アインゼル・フェリックス＝ライ
 ンハルト

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 顕微鏡で複数のサンプルを検査するための光学装置および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

複数のサンプルを顕微鏡で検査するための方法であって、以下の手順、

a. サンプルの少なくとも一つが、それぞれ連続的にサンプル照明位置に位置決め可能であるように、前記サンプル照明位置に対して、相対的に電動式または自動で移動可能なサンプルホルダにサンプルを配置し、偏向手段のための隙間が、現在、前記サンプル照明位置に位置しているサンプルに隣接しており、

b. 照明対物レンズによって線状光の焦点を合わせ、

c. 前記線状光が前記照明対物レンズを通過した後に、前記偏向手段によって、前記線状光が前記照明対物レンズの光軸に対してゼロ度とは異なる角度、または10度よりも大
 10
 きい角度で、または直角で伝播し、前記サンプル照明位置に焦点を有するように前記線状光を偏向し、

d. 前記サンプルホルダに保持されたサンプルを、前記サンプル照明位置に連続的に位置決めし、前記サンプル照明位置にそれぞれ位置されるサンプルから出される検出光を検出し、

e. 前記サンプルを、少なくとも一つの直列に、前記サンプルホルダに保持し、または、

f. 前記サンプルを、環状の列若しくは湾曲した列で、前記サンプルホルダに保持し、

g. 前記サンプルホルダを、3つの異なる方向または、互いに直交する方向に変位させ

それぞれ使用される前記サンプルホルダの種類は、自動的に認識され、
前記サンプル照明位置における前記サンプルの連続的な位置決めは、前記認識されたサ
ンプルホルダの種類を考慮して、および/または前記認識されたサンプルホルダの種類に
関連付けられた、および/またはソフトウェアのメモリに記憶されている位置変更ルーチ
ンを使用して達成される、

ことを特徴とする方法。

【請求項 2】

a. 前記サンプルは、マトリクス状に、および/または、共通の平面内において、前記サンプルホルダにより保持されている

ことを特徴とする請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 3】

a. 前記サンプルの 1 つまたは複数は、前記サンプルホルダのサブホルダに保持されている、または、

b. 前記サンプルホルダは、少なくとも一つのサンプルがそれぞれ保持されている複数のサブホルダを含んでいる、または、

c. 前記サンプルホルダは、少なくとも一つのサンプルが、またはサンプルの列が、それぞれ保持されている少なくとも一つの鎖状のサブホルダを含んでいる、または、

d. 前記サンプルホルダは、共通の平面および/または互いに平行に配向された複数の鎖状のサブホルダを含んでいる、または、

e. 前記サンプルホルダは、前記サンプルの少なくとも一つがそれぞれ保持されている複数の立方体形状のサブホルダを含んでいる、または、

20

f. 前記サンプルホルダは、少なくとも一つのサンプルがそれぞれ配置されている受け皿として具現化されるサブホルダを含んでいる、または、

g. 前記サンプルホルダは、前記サンプルの少なくとも一つが保持されているか、または前記サンプルの複数個が配置されているまたは並列させられている管を含んでいる、または、

h. 前記サンプル照明位置は、前記照明対物レンズの外側に配置されているが、前記照明対物レンズの延長された光軸上に配置されている、

ことを特徴とする請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 4】

30

少なくとも一つのサブホルダは、埋め込み媒体またはアガロース、または、ゲル状の透明媒体を含んでおり、その中に、前記サブホルダによって保持されている一つまたは複数のサンプルが埋め込まれている、ことを特徴とする請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

a. 既に検査されて、既に前記サンプル照明位置から遠ざけられている前記サンプルが、前記サンプルホルダから取り除かれる、または、

b. 既に検査されて、既に前記サンプル照明位置から遠ざけられている前記サンプルが、前記サンプルホルダから取り除かれ、そして、検査すべき更なるサンプルが前記サンプルホルダに、または、空となった前記サンプルホルダの位置に引き渡される、

ことを特徴とする請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 6】

a. 前記サンプルホルダは、検査すべき次のサンプルを、前記サンプル照明位置に、それぞれ位置決めするために回転される、または、

b. 前記サンプルホルダは、検査すべき次のサンプルを、前記サンプル照明位置に、それぞれ位置決めするために、前記照明対物レンズの光軸の周りに、または前記照明対物レンズの光軸に平行な軸の周りに回転される、または、

c. 前記サンプルホルダは、検査すべき次のサンプルを、前記サンプル照明位置に、それぞれ位置決めするために、前記サンプル照明位置に対して相対的に少なくとも一つの方向に直線的に変位される、または、

d. 前記サンプルホルダを 2 つの異なる方向または、互いに直交する方向に変位可能な

50

変位装置が存在している、

ことを特徴とする請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

a. 前記偏向手段と前記サンプル照明位置に位置している前記サンプルは、共通の平面内に配置され、前記偏向手段は、前記サンプル照明位置に位置されている前記サンプルを、この平面において片側においてまたは相対する 2 つの側において覆っている、または、

b. 前記サンプル照明位置と前記偏向手段が配置されている平面の中に、サンプルを前記サンプル照明位置に搬送して、そこから遠ざけることができる少なくとも一つの領域の余地がある、

ことを特徴とする請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

検査すべき前記サンプルは、前記サンプルホルダにおよび / または前記サンプルホルダのサブホルダに自動的に配置される、ことを特徴とする請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記線状光は、線状光平面で前後に連続的に移動される光束で構成される擬似の線状光である、ことを特徴とする請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記線状光は、前記照明対物レンズを介して偏心して進行するように、前記照明対物レンズの中に結合される、ことを特徴とする請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記サンプルから出る前記検出光は、また前記照明対物レンズを介して進行、および / または、前記照明対物レンズにコリメートされる、ことを特徴とする請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記サンプルから出る前記検出光は、検出対物レンズを介して進行、および / または、検出対物レンズにコリメートされる、ことを特徴とする請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記照明対物レンズの光軸と前記検出対物レンズの光軸は、平行な態様で、および / または互いに共線上に配向している、ことを特徴とする請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

a. 前記照明対物レンズと前記偏向手段は、互いに相対的に移動可能に配置されている、または、

b. 前記偏向手段は、前記照明対物レンズに移動可能に取り付けられている、または、

c. 前記偏向手段は、前記検出対物レンズに移動可能に取り付けられている、

ことを特徴とする請求項 12 又は 13 に記載の方法。

【請求項 15】

複数のサンプルを保持しており、サンプルの少なくとも一つがそれぞれ、サンプル照明位置に連続的に位置決め可能であるようにサンプル照明位置に対して、相対的に電動式および / または自動で、移動可能に支持されているまたは移動可能であるサンプルホルダと

線状光の焦点を合わせて出る照明対物レンズと、

前記線状光を前記サンプルに向けて偏向する偏向手段と、

を備えた光学装置であって、

前記偏向手段のための隙間が、現在、前記サンプル照明位置に位置しているサンプルにそれぞれ隣接して存在しており、

前記偏向手段は、前記線状光が、前記照明対物レンズの光軸に対してゼロ度とは異なる角度、または直角で伝播するように、前記照明対物レンズから出される前記線状光を偏向

10

20

30

40

50

するものであり、前記サンプル照明位置にそれぞれ位置されるサンプルから出される検出光を検出する検出器を備え、

前記サンプルホルダは、前記サンプルを少なくとも一つの直列に、または環状の列若しくは湾曲した列で保持しており、

前記サンプルホルダを3つの異なる方向または、互いに直交する方向に変位させる変位装置を備えており、

それぞれ使用されるサンプルホルダの種類を、自動的に認識する制御装置を備え、

前記サンプル照明位置における前記サンプルの連続的な位置決めを、前記認識されたサンプルホルダの種類を考慮して、および/または前記認識されたサンプルホルダの種類に関連付けられた、および/またはソフトウェアのメモリに記憶されている位置変更ルーチンを使用して達成する

10

ことを特徴とする光学装置。

【請求項16】

a. 前記サンプルは、マトリクス状に、および/または、共通の平面内において、前記サンプルホルダにより保持されている

ことを特徴とする請求項15に記載の光学装置。

【請求項17】

a. 前記サンプルの1つまたは複数は、サンプルホルダのサブホルダに保持されている、または、

b. 前記サンプルホルダは、少なくとも一つのサンプルがそれぞれ保持されている複数のサブホルダを含んでいる、または、

20

c. 前記サンプルホルダは、少なくとも一つのサンプルが、または、サンプルの列が、それぞれ保持されている少なくとも一つの鎖状のサブホルダを含んでいる、または、

d. 前記サンプルホルダは、共通の平面および/または互いに平行に配向された複数の鎖状のサブホルダを含んでいる、または、

e. 前記サンプルホルダは、前記サンプルの少なくとも一つがそれぞれ保持されている複数の立方体形状のサブホルダを含んでいる、または、

f. 前記サンプルホルダは、少なくとも一つのサンプルがそれぞれ配置されている受け皿として具現化されるサブホルダを含んでいる、または、

g. 前記サンプルホルダは、前記サンプルの少なくとも一つが保持されているか、または前記サンプルの複数個が配置されているまたは並列させられている管を含んでいる、または、

30

h. 前記サンプル照明位置は、前記照明対物レンズの外側に配置されているが、前記照明対物レンズの延長された光軸上に配置されている

ことを特徴とする請求項15または16に記載の光学装置。

【請求項18】

少なくとも一つのサブホルダは、埋め込み媒体またはアガロース、またはゲル状の透明媒体を含んでおり、その中に、前記サンプルまたは前記サブホルダによって保持されている一つまたは複数のサンプルが埋め込まれている、ことを特徴とする請求項17記載の光学装置。

40

【請求項19】

a. 既に検査されて、既に前記サンプル照明位置から遠ざけられている前記サンプルを、前記サンプルホルダから取り除くハンドリング装置を備える、または、

b. 既に検査されて、既に前記サンプル照明位置から遠ざけられている前記サンプルを、前記サンプルホルダから取り除き、そして、検査すべき更なるサンプルを前記サンプルホルダに、または、空となった前記サンプルホルダの位置に引き渡すハンドリング装置を備える、

ことを特徴とする請求項17から18のいずれか一項に記載の光学装置。

【請求項20】

a. 検査すべき次のサンプルを、前記サンプル照明位置に、それぞれ位置決めするため

50

に、回転可能に支持された前記サンプルホルダを回転させる制御装置を備える、または、
b. 検査すべき次のサンプルを、前記サンプル照明位置に、それぞれ位置決めするために、前記照明対物レンズの光軸の周りに、または前記照明対物レンズの光軸に平行な軸の周りに、前記サンプルホルダを、回転させる制御装置を備える、または、

c. 検査すべき次のサンプルを、前記サンプル照明位置に、それぞれ位置決めするために、前記サンプル照明位置に対して相対的に少なくとも一つの方向に変位する前記サンプルホルダを、変位装置によって直線的に変位させる制御装置を備える、または、

d. 前記サンプルホルダが、2つの異なる方向または、互いに直交する方向に変位させることができる変位装置を備える

ことを特徴とする請求項 1 5 から 1 9 のいずれか一項に記載の光学装置。

10

【請求項 2 1】

a. 前記偏向手段と前記サンプル照明位置に位置している前記サンプルは、共通の平面内に配置され、前記偏向手段は、前記サンプル照明位置に位置されている前記サンプルを、この平面において片側においてまたは相対する2つの側において覆っている。

または、

b. 前記サンプル照明位置と前記偏向手段が配置されている平面の中に、サンプルが前記サンプル照明位置に搬送されて、そこから遠ざけることができる少なくとも一つの領域の余地がある

ことを特徴とする請求項 1 5 から 2 0 のいずれか一項に記載の光学装置。

20

【請求項 2 2】

検査すべき前記サンプルを、前記サンプルホルダに、または前記サンプルホルダのサブホルダに自動的に配置し、または、既に検査されたサンプルを、前記サンプルホルダから取り除くハンドリング装置を備える、ことを特徴とする請求項 1 5 から 2 1 のいずれか一項に記載の光学装置。

【請求項 2 3】

前記線状光は、線光状平面で、ビーム偏向装置で、前後に連続的に移動される光束で構成される擬似の線状光である、ことを特徴とする請求項 1 5 から 2 2 のいずれか一項に記載の光学装置。

【請求項 2 4】

前記線状光は、前記照明対物レンズを介して偏心して進行する、ことを特徴とする請求項 1 5 から 2 3 のいずれか一項に記載の光学装置。

30

【請求項 2 5】

前記サンプルから出る前記検出光は、前記照明対物レンズを介して進行、および/または、前記照明対物レンズにコリメートされる、ことを特徴とする請求項 1 5 から 2 4 のいずれか一項に記載の光学装置。

【請求項 2 6】

前記検出光を前記検出器に導く検出対物レンズを備え、

前記サンプルから出る前記検出光は、前記検出対物レンズを介して進行、および/または、検出対物レンズにコリメートされる、請求項 1 5 から 2 5 のいずれか一項に記載の光学装置。

40

【請求項 2 7】

前記照明対物レンズの光軸と前記検出対物レンズの光軸は、互いに平行な態様で、および/または互いに共線上に配向している、ことを特徴とする請求項 2 6 に記載の光学装置。

【請求項 2 8】

a. 前記照明対物レンズと前記偏向手段は、互いに相対的に移動可能に配置されている、または、

b. 前記偏向手段は、前記照明対物レンズに移動可能に取り付けられている、または、

c. 前記偏向手段は、前記検出対物レンズに移動可能に取り付けられている、

ことを特徴とする請求項 2 6 又は 2 7 に記載の光学装置。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、複数のサンプルを顕微鏡で検査するための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明はさらに、複数のサンプルを保持しており、サンプルの少なくとも一つがそれぞれ、サンプル照明位置に連続的に配置されるようにサンプル照明位置に対して、特に電動式および/または自動で、移動可能に支持されているサンプルホルダを備えた、複数のサンプルの顕微鏡的検査のための光学装置に関するものである。

10

【0003】

特定の連続的な調査や統計的な検査のために、顕微鏡で多数のサンプルを、連続して、迅速に、好ましくは自動的に検査することの要請が、いくつかのアプリケーションにおいて存在する。

【0004】

例えばDE 1 995 022 5 A 1は、 22×60 mmのキャリア上に格子状に分布している多数の特定の検出領域を、共焦点走査型顕微鏡を用いて走査することを許容するための特定の構成が開示されている。この文献の教示によると、キャリアは、通常の走査型顕微鏡の対物視野よりも実質的に大きいという問題が、光学部品の一部を搬送するキャリアに平行な平面において回転可能なアームを用いることで、解決される。

20

【0005】

このような解決策は、非常に複雑だけでなく、複数のサンプルの三次元画像化が、未だに非常に長い時間を要するという欠点を有している。このことは、特に、通常のライムタイムが制限され、光に敏感なサンプルでは、受け入れ難い。

【0006】

顕微鏡で検査すべき多数のサンプルは、限られたライフタイムを有している。このような条件の理由は、特に、多くの場合、それらの光感受性である。

【0007】

スキャン動作は非常に長い処理時間を要し、現在関連しているスキャンポイントの外側に位置するサンプル領域は、またそれぞれ、スキャン動作中に照明光によって影響を受けて、それによって損傷を受けるために、例えば、走査顕微鏡を用いた、例えば標本スライド上にマトリクス状に配置されたサンプルの三次元のスキャニングは、実際に、この点で問題である。

30

【0008】

サンプルがレイヤーで照明される完全に異なる技術は、原則的に、サンプルにあまり影響を与えずに、画像データのより迅速な取得を可能にするが、これまでのところ、サンプルの迅速な大量の検査には適していない。なぜならば必要とされる光学装置は、技術的に非常に複雑となり、サンプルを別々に個別に特定の装置に配置する必要があり、観測装置はサンプル毎に個別に苦心して構成する必要があるためである。この方法は、単一平面照明顕微鏡(S P I M)として特に知られている。

40

【0009】

S P I Mの方法で動作する顕微鏡は、DE 1 025 742 3 A 1に記載されている。観察が照明線状光の平面に対して垂直に行われている間、この顕微鏡では、サンプルは、薄い線状光で照射される。

【0010】

照明および検出は、2つの独立した光学システムを有し、特に、2つの別々の、相互に垂直な対物レンズを有することで、2つの別々の光ビームの経路を介して、ここで発生する。線状光は、照明対物レンズとそれに先行するシリンドリカル光学素子によって生成される。画像取得のために、サンプルは、蛍光および/または散乱光をレイヤーで平面検出器により取得するために、検出器に対して固定された線状光を介して移動される。これに

50

よって得られたレイヤーの画像データは、サンプルの三次元画像に対応するデータセットの中に集められる。

【0011】

特に、この方法は、原則として、標準的な顕微鏡スタンドを伴う従来の顕微鏡の構成を有する装置を用いて実装することができない。これらの技術を実施するために、複雑で高価な特別な配置が、代わりに、必要とされる。

【0012】

DE102004034957A1は、その筐体の光ガイドが、サンプルへの照明光のために、レンズ部の外側に設けられている顕微鏡対物レンズを介してサンプルを顕微鏡観察するための装置を開示している。

10

【0013】

照明光は、最初に光ガイドの内部に対物レンズの光軸に平行に進行し、対物レンズハウジングに取り付けられた小さな開口部の環状の反射器に、遭遇する。小さな開口部の環状の反射器は、サンプルの中に、追加の撮像素子を用いて、顕微鏡の対物レンズの光軸に対して垂直に、そして観察方向に対して垂直に、照明光を集光する。

【0014】

ここでも、サンプルがSPIMの原理を利用したやり方で領域内に照射される。この具体例では、環状の反射器の内部にサンプルを配置することが特に問題となる。したがって、この種の装置は、複数のサンプルの連続的な検査のための自動化された方法を利用するためには適さない。

20

【0015】

また、特に水生生物の検査にとって、サンプルホルダにサンプルを保持しない代わりに光シートで透照されたガラス毛细管を介してそれらを吸引することが、知られている。この種の手順は、バーンズらによる論文「光シートベースの蛍光顕微鏡検査における三次元細胞培養物の調製戦略と照明」("Preparation strategy and illumination of three-dimensional cell cultures in light sheet-based fluorescence microscopy,") (生物医学光学誌 (Journal of Biomedical Optics)、Vol. 17(19), 101518 (Oct. 2012)が、例えば、知られている。この種の手順は、複数のサンプルの構造的に体系化された目標を定めた顕微鏡での調査には、不向きである。

【0016】

30

ヤニックらの記事、「顕微鏡操作、イメージング、および表現型小型無脊椎動物と脊椎動物のための技術」("Technologies for Micro manipulating, Imaging, and Phenotyping Small Invertebrates and Vertebrates,") (Annu. Rev. Biomed. Eng. 2011; 13:185-217)は、また、サンプルが毛细管を通してポンピングされる方法を開示している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

したがって、本発明の目的は、複数のサンプルの顕微鏡での検査を、効率的に、正確に、そして好ましくは、自動化された方法で、サンプルに低影響で行うことを可能にする方法を説明することである。

40

【課題を解決するための手段】

【0018】

したがって、その目的は、以下のステップによって特徴付けられる方法によって達成される。

a. サンプルの少なくとも一つが、それぞれ連続的にサンプル照明位置に位置決めされるように、前記サンプル照明位置に対して、特に相対的に電動式および/または自動で、移動可能なサンプルホルダにサンプルを配置するものであって、偏向手段のための隙間が、現在、前記サンプル照明位置に位置しているサンプルに隣接している。

b. 照明対物レンズによって線状光の焦点を合わせる。

c. 前記線状光が、前記照明対物レンズを通過した後に、前記偏向手段によって、前記

50

線状光が前記照明対物レンズの光軸に対してゼロ度とは異なる角度、特に10度よりも大きい角度で、特に望ましくは直角で伝播し、前記サンプル照明位置に焦点を有するように前記線状光を偏向する。

d. 前記サンプルホルダに保持されたサンプルを、前記サンプル照明位置に連続的に位置決めし、前記サンプル照明位置にそれぞれ位置されるサンプルから出される検出光を検出する。

【0019】

本発明のさらなる目的は、複数のサンプルの顕微鏡での検査を、効率的に、正確に、そして好ましくは、自動化された方法で、サンプルに低影響で行うことを可能にする装置を説明することである。

【0020】

この目的は、

偏向手段のための隙間が、現在、前記サンプル照明位置に位置しているサンプルにそれぞれ隣接して存在しており、

前記偏向手段は、線状光が、照明対物レンズの光軸に対してゼロ度とは異なる角度、特に直角で伝播するように、前記照明対物レンズから出される前記線状光を偏向するものであり、前記サンプル照明位置にそれぞれ位置されるサンプルから出される検出光を検出する検出器を備えていることによって特徴とする装置によって達成される。

【0021】

本発明は、たとえば皮膚細胞の組織培養物としての生体細胞凝集物、および脊椎動物の胚発生といった、光に敏感なサンプルの大量の検査を、高画像コントラストで、低い光毒性で、実行することを可能にする。

【0022】

単位時間当たりのサンプルの高スループットは、上記のパラメータの点で、劣化を受け入れる必要なしに可能となる。

【0023】

特に、本発明は、有利には、サンプルホルダの配置と使用と、サンプルに対する相対的な特別のビーム案内とを併せたSPIM技術の本発明に従った利用によって、特に援助されることで、自動的に大量の検査が行われることが可能になる。

【0024】

例えば、サンプルは、マトリクス状に、および/または、共通の平面内で、サンプルホルダにより保持される。この種のサンプルの配置は、単純な変位運動を用いて、サンプル照明位置にサンプルを迅速かつ正確に連続してスイッチングすることを可能にする。

【0025】

代替的にまたは付加的に、供給は、少なくとも1つの直線状の列で、サンプルホルダによって保持されているサンプルに対して行うこともできる。この種の実施形態では、単一方向の変位運動は、サンプル照明位置に連続的にサンプルを搬送するのに十分である。

【0026】

代替的に、サンプルは、湾曲した列で、特に環状の列で、サンプルホルダによって保持される。供給は、サンプルホルダが、回転タレットとして具現化されていることで、行われる。これらの実施形態では、サンプルは、連続的にそれぞれ回転運動が実行されることにより、サンプル照明位置に搬送される。

【0027】

特定の実施形態では、サンプルの1つまたは複数は、サンプルホルダの少なくとも一つのサブホルダに保持されている。供給は、サンプルホルダが、複数の特定の鎖状のサブホルダで構成されることにより、行われる。

【0028】

サブホルダは、有利には、特に上部が開放している容器内に配置され、容器は、サンプルおよび/またはサブホルダが水没され、好ましくは、完全に浸漬液で満たされているよ

10

20

30

40

50

うに、浸漬液で満たされている。

【0029】

サンプルの検査の際に、特に、また、偏向手段を搬送できるようにする検出対物レンズは、浸漬液の中に浸漬するか、または液浸液の中に、少なくともフロントレンズを浸漬することができる。好ましくは、偏向手段は、例えば1つまたは複数の偏向ミラーは、また検査操作中に浸漬液に浸漬される。

【0030】

供給は、サンプルホルダが、少なくとも一つのサンプルを、特にサンプルの列を、それぞれ保持している、少なくとも一つの鎖状のサブホルダを含んで、行われる。このような実施形態の利点は、サンプル照明位置にサンプルを連続して搬送する間に、偏向手段は、サブホルダに沿って外側方向に移動し、および/または、鎖状のサブホルダが偏向手段、例えば偏向ミラーを、リニアな運動で、通り越して移動するということである。

10

【0031】

特に、供給は、有利には、サンプル照明位置にサンプルを連続的に搬送する間に、鎖状のサブホルダは、2つの偏向手段、例えば、互いに対向して配置された偏向ミラーの間を通過して移動されることで、行われる。

【0032】

特定の実施形態では、サンプルホルダは、少なくとも一つのサンプルが、特にサンプルの列において、それぞれ保持されている複数の鎖状のサブホルダを含んでいる。代替的に、または付加的には、供給は、サンプルホルダが、共通の平面および/または互いに平行に配向された複数の鎖状のサブホルダを含むことによって行われ、および/または、サンプルホルダが、サンプルの少なくとも一つがそれぞれ保持されている複数の立方体形状のサブホルダを含むことによって行われる。

20

【0033】

別の実施形態では、サンプルホルダは、少なくとも一つのサンプルがそれぞれ配置されている受け皿として具現化されるサブホルダを含んでいる。供給は、また、サンプルホルダが、サンプルの少なくとも一つが保持されているか、またはサンプルのいくつか、特に並んで配置されている、特に円筒管を含むことによって行われる。

【0034】

この種の実施形態は、また、サンプル照明位置に個々のサンプルの迅速かつ正確な搬送を可能にする。

30

【0035】

特定の実施形態では、サンプル照明位置は、照明対物レンズの外側に配置されているが、照明対物レンズの延長された光軸上に配置されている。

【0036】

これは、各場合において、少なくとも1つのサンプルの効率的で正確な、省スペースの照明を可能にする。このような構成は、さらに、特に機械的に堅牢な実施形態を可能にする。理由は、特に、光学部品を保持するための長い、破壊的に振動するキャリアアームが、回避されるということである。特に、供給は、有利には、照明光が照明対物レンズを介して偏心して案内されることによって、行われる。

40

【0037】

特に有利な実施形態において、少なくとも一つのサブホルダは、埋め込み媒体、特にアガロースまたは（好ましくは類似の）ゲル状の透明媒体、および/または、同類似のゼラチン状の透明マトリックスを含んでおり、その中に、サンプルまたはサブホルダによって保持されているサンプルが埋め込まれている。

【0038】

この種の実施形態では、各サンプルが不透明な保持コンポーネントによって、影なしで観察することができるという特定の利点を有している。加えて、サンプルの保存に良好で保護される環境は、埋め込み媒体によって生成することができる。

【0039】

50

特定の実施形態では、供給は、既に検査されて、既に前記サンプル照明位置から移動されているサンプルを、特に自動的に、サンプルホルダから取り除くことによって行われる。特に、供給は、付加的に、検査すべき更なるサンプルをサンプルホルダに、特に、空となったサンプルホルダの位置に搬送することによって行われる。

【0040】

これは、有利には、サンプルを連続的に、中断することなく、連続的に検査することができる連続的な検査プロセスを可能にする。

【0041】

既に述べたように、供給は、検査すべき次のサンプルを、照明位置に、それぞれ位置させるために、サンプルホルダが回転されることによって行われる。

10

【0042】

供給は、特に、検査すべき次のサンプルを、照明位置に、それぞれ位置させるために、照明対物レンズの光軸の周りに、または照明対物レンズの光軸に平行な軸の周りに、サンプルホルダが、回転されることによって行われる。

【0043】

サンプルが、サンプルホルダに環状に配置されている場合に、この種の手順は、特に有利に適合する。

【0044】

代替的にまたは付加的に、供給は、検査すべき次のサンプルを、照明位置に、それぞれ位置させるために、照明位置に向けて少なくとも一つの方向に関してサンプルホルダが、直線的に変位されることによって行われる。および/または、供給は、サンプルホルダが、特に自動的に、2つの異なる、特に互いに直交する方向に変位可能に変位装置が存在していることによって行われる。および/または、供給は、サンプルホルダが、特に自動的に、3つの異なる、特に互いに直交する方向に変位可能に変位装置が存在していることによって行われる。

20

【0045】

特定の実施形態では、偏向手段と照明位置に位置しているサンプルは、共通の平面内に配置され、偏向手段は、照明位置に位置されているサンプルを、この平面で、不完全にのみ、特に片面のみまたは両側を覆っている。好ましくは、照明位置と偏向手段が配置されている平面の中に、サンプルが照明位置に搬送されて、そこから移動することができる少なくとも一つの領域の余地がある。

30

【0046】

この種の実施形態では、サンプルが上記平面内でサンプルホルダによって格納されるという特別な利点を有している。そしてサンプルは、それぞれ、サンプル照明位置に搬送され、また、サンプルの1つまたは複数の変位の動きを介して、そこから、照明平面とすることができる上記共通の平面内で排他的に除去される。そこでは、上記共通の平面に対して垂直方向への位置決め動作を必要とはしない。

【0047】

極めて特に有利な実施形態では、それぞれ使用されるサンプルホルダの種類を、特にソフトウェア制御された様式で、自動的に認識し、照明位置における前記サンプルの連続的な位置決めを、特に自動的に、認識されたサンプルホルダの種類を考慮して、および/または認識されたサンプルホルダの種類に関連付けられた、特にソフトウェアのメモリに記憶されている位置変更ルーチンを使用して達成する。

40

【0048】

したがって、この文脈では、一度に現在のタイプの光学装置に適合する、異なるタイプのサンプルホルダ、例えば、鎖状またはターレット状のサンプルホルダを使用することが可能になる。

【0049】

有利には、供給は、検査すべきサンプルを、サンプルホルダにおよび/またはサンプルホルダのサブホルダに自動的に、たとえば自動ローダを使用することによって、配置する

50

ことで可能になる。供給は、さらに有利には、サンプルが、顕微鏡での検査の点でサンプルホルダ内に、好ましくは自動的に配置されることで行われる。

【0050】

線状光は、断面が円形の光束、たとえばレーザから、シリンдриカル光学素子によって生成される。代替的には、線状光が、線状光面の前後で連続的に移動される光束で構成された擬似線状光であることも可能である。

【0051】

光学装置は、この目的のために、たとえば、線状光が照明面で事実上、存在している照明面で、光束が好ましくは、十分に迅速に、移動可能となるビーム偏向装置を含ませることができる。および/または、照明は、サンプルから射出される光の検出のために設けられた検出器において、および顕微鏡の下流の評価装置において、たとえばシリンдриカル光学素子で発生した連続した線状光と識別することはできない。および/または取得された画像データは、連続する線状光による照明の状況によって生成されるデータと、異ならないか、または実質的に異なる。

10

【0052】

好ましくは、偏向された線状光が伝播する線状光面は、照明対物レンズの光軸および/または、検出対物の光軸に対して垂直に配向されている。

【0053】

特定の実施形態では、供給は、サンプルから出る前記検出光が、照明対物レンズを介して進行、および/または、照明対物レンズにコリメートされることによって行われる。

20

【0054】

しかしながら、代替的に、サンプルから出る検出光が、検出対物レンズを介して進行、および/または、検出対物レンズにコリメートされることも可能である。供給は、ここでは、特に、照明対物レンズの光軸と前記検出対物レンズの光軸が、平行な態様で、および/または互いに共線上に配向して、行われる。

【0055】

この種の実施形態は、光学装置が、特にコンパクトで堅牢な方法で実施することができる特別な利点を有しており、サンプル照明領域は、特に容易にアクセス可能であり、したがってサンプル照明領域内のサンプルの迅速かつ正確な連続的な搬送を可能にするという特別な利点を有している。

30

【0056】

供給は、特に、有利には、線状光が、最初に照明対物レンズを介して垂直方向に進んで、それから、サンプルの層を照射するために、偏向手段で水平方向に偏向されることによって行われる。照明されたレイヤーから出される光、特に蛍光灯は、好ましくは、検出対物レンズを介して垂直方向に進行する。この種の構成は、本発明に係る光学装置を製造するために、標準的な直立または倒立の顕微鏡スタンドの使用を、許容する。

【0057】

偏向装置は、例えば、一つまたは複数の偏向ミラーを含むことができ、有利には、特に移動可能に、照明対物レンズに、および/または検出対物レンズに実装される。倒立顕微鏡スタンドが、本発明に係る光学装置を製造するために使用される場合には、特に頑強でコンパクトな実施形態は、偏向手段が検出対物レンズの上に保持されているという事実によって可能になり、それは、倒立顕微鏡スタンドのコンデンサ位置に、コンデンサの代わりに配置されている。

40

【0058】

サンプル照明位置に位置されるそれぞれのサンプルへの照明方向および/または照明位置の信頼性のある調節の利益のために、供給は、有利には、照明対物レンズ及び偏向装置が互いに移動可能に配置され、および/または偏向装置は、照明対物に移動可能に取り付けられ、および/または偏向装置は、検出対物レンズに移動可能に取り付けられていることによって行われる。

【0059】

50

この種の実施形態はさらに有利には、検査すべきサンプルが、照明対物レンズの画像フィールドよりも大きい場合でも、高い開口数を有する照明対物レンズを使用することを可能にする。高い開口数の照明対物レンズの使用は、サンプルに当たる線状光または擬似線状光を、特に薄く構成することができ、それは解像度を増加させることになるという特定の利点を有している。

【0060】

検出対物レンズの移動は、好ましくは、唯一の規定の領域内で生じるという事実を、以下に説明する。

【0061】

検出対物レンズに関するサンプルまたはサンプルホルダの運動は、偏向手段の左右へのそれぞれの外方向配置の結果として、制限される。サンプルとの可能性のある衝突を回避するために、安全装置は、規定の領域内でのみ、検出対物レンズに関連するサンプルステージあるいはサンプルホルダの位置決め/移動を許可することが必要とされる。これらの規定の領域は、制御ソフトウェアを介して、そして機械的および電子的スイッチを介してそれらの両方によって定義することができる。

【0062】

偏向手段がサンプルと衝突しないことを確実にするために、十分に大きな隙間がサンプルと偏向手段との間に存在しなければならない。

【0063】

この隙間は、線状光の中心でサンプル内の関心部位を位置決めするのに使用される。

【0064】

特に、運動制限の（好ましくは、ソフトウェアベースの）定義に関しては、事前に定義された領域が特定される。

a) 特別なサンプルチャンバまたは特別なサンプルホルダにおける複数のサンプルまたはサブホルダの配置は、正確に定義されており、制御ソフトウェアに格納されているという事実による。これは、手動で、特別なサンプルホルダの挿入時に検出/読み出しによって、例えば自動的に、または手動で、必要に応じてロードされる。特別なサンプルホルダの例示の実施形態は、図8に示されている。および/または、

b) サンプルホルダに含まれるサンプルまたはサブホルダが、画像生成方法を用いて、予め検査されるという事実による。およびサンプル/サブホルダの位置または配置は、取得した画像の自動画像解析により算出されるという事実による。

【0065】

様々な顕微鏡検査法は、例えば、共焦点、透過光、位相コントラスト、多光子、反射、落射蛍光顕微鏡検査のために使用することができる。個々の方法またはいくつかの方法の組み合わせを用いることにより、偏向手段とサンプルとの間の衝突が発生することなくサンプルステージが移動することができるそれらの領域を同定することが可能である。加えて、サンプルチャンバ、特に、この目的のために生成された埋め込まれたメディアは、例えば、蛍光マーカの使用のおかげで、より正確にサンプル空間を特徴付けることに寄与する。

【0066】

様々な光学的方法は、偏向手段とサンプルとの間の衝突なしに偏向手段とサンプルホルダとの間の相対運動が可能となる隙間または定義可能な領域を検出することに使用される。

【0067】

一方では、照明対物レンズを介して照明光を共焦点反射測定することにより、サンプルホルダのカバーガラスや透明基材からサンプル領域への移行を確認することが考えられる。

【0068】

典型的には、サンプルの屈折率は、水性メディウムの屈折率よりも高いために、サンプルを、カバースリップ上に配置した場合に、遷移における反射は減少する。カバーガラス

10

20

30

40

50

とメディア/サンプルとの間の屈折率の差が大きくなればなるほど、遷移に於ける反射は同様に大きくなる。したがって、サンプルが置かれ、隣接するサンプル領域の間の隙間を特定することが可能となる。

【0069】

サンプルの吸収を利用する方法は、クリアランスを識別するための更なる可能性がある。広視野顕微鏡法および走査型顕微鏡法の両方を使用して、サンプルの輪郭、したがって、種々のサンプルの間のクリアランスを示す画像を取得することが可能である。

【0070】

サンプルの吸収挙動が低い場合には、さらに造影法、例えば微分干渉コントラスト(DIC)または位相コントラストが、優れた輪郭を描くために使用される。

10

【0071】

その支持体、または埋め込み媒体が検出することができるように、少なくとも部分的に、サンプル支持媒体(例えば寒天、ヒドロゲル)に染料を追加することも考えられる。この染料色素は、吸収するとともに、蛍光を発することができる。この染料、ひいてはサンプル領域は、広視野顕微鏡または共焦点/多光子顕微鏡法の両方を用いて同定することができる。

【0072】

本発明の一般的で、特に独立したものでは、サンプルホルダは以下のように具現化される。

【0073】

20

サンプルホルダは、偏向手段を有する検出対物レンズが制限された運動領域の周囲で運動できるように寸法決めされている十分な寸法安全領域(安全ボーダー)を包含する。検出対物レンズまたは偏向手段レンズとの衝突を引き起こすサンプルおよび/またはサブホルダの形で「障害無し」は、この安全ボーダーには存在しません。加えて、サンプルホルダは、個々のサンプル又はサブホルダを配置することができる制限された運動領域を含むことができる。好ましくは、これらの任意の配置のサンプルまたはサブホルダはそれぞれ、検出対物レンズや偏向手段によってサンプルが破壊されることなくサンプルのスキャンまたはイメージングを可能とするために、隣接するサンプルまたはサブホルダに対して定義可能か、必要な間隔を有している。

【0074】

30

サンプル又はサブホルダが実質的に平行に、適切な間隔をおいて配置されているときに、一方向のみのサンプル又はサブホルダの走査が特に可能である。適切な間隔は、偏向手段の寸法に依存する。

【0075】

サンプルホルダは、好ましくは、制限された運動領域において、特に、配置することができるマーキングを備えている。したがって隣接するサブホルダまたはサンプル列の間の必要な間隔を遵守できるように、サンプルホルダ上のサンプルの正確な配置は、オペレータのために容易になる。

【0076】

本発明の主題は、概略的に図面に示され、同じ参照符号で示された要素の機能は同じであるとして、図面を参照して以下に説明する。

40

【図面の簡単な説明】

【0077】

【図1】図1は、本発明による方法の可能な実施形態を説明するための図で、本発明に係る光学装置の例示の実施形態の詳細図である。

【図2】図2は、本発明による方法の別の可能な実施形態を説明するための図で、本発明に係る光学装置の別の例示の実施形態の詳細図である。

【図3】図3は、本発明による方法の更なる可能な実施形態を説明するための図で、本発明による光学装置のさらなる例示の実施形態の詳細図である。

【図4】図4は、本発明の可能な光学装置の例示実施形態を示す図である。

50

【図 5】図 5 は、本発明の改良された光学装置の例示実施形態を示す図である。

【図 6】図 6 は、本発明の可能な光学装置の別の例示の実施形態を示す図である。

【図 7】図 7 は、線状光の可能な経路を示す図です。

【図 8】図 8 は、特別なサンプルホルダの例示の実施形態を示す平面図である。

【図 9】図 9 は、サブホルダを有するサンプルホルダの例示実施形態の斜視図である。

【図 10】図 10 は、サブホルダを有するサンプルホルダのさらなる例示の実施形態の斜視図である。

【発明を実施するための形態】

【0078】

図 1 は、本発明による方法の可能な実施形態を説明するために、多数のサンプル 1 の顕微鏡での調査のための本発明に係る光学装置の例示の実施形態の詳細図を示している。

【0079】

光学装置は、検査すべきサンプル 1 が、サンプルホルダ 2 の複数のサブホルダ 3 内に保持されているサンプルホルダ 2 を含んで構成されている。サブホルダ 3 はそれぞれ、鎖状の直方体として具現化される。

【0080】

各サブホルダ 3 は、寸法的に安定する埋め込み媒体から作られており、例えばアガロースまたは、（好ましくは、類似の）ゲル状の透明媒体から作られており、各サブホルダ 3 によって保持されたサンプル 1 がその中に埋め込まれている。

【0081】

サブホルダ 3 は、浸漬液（図示せず）で満たされているサンプルホルダ 2 の透明な受け皿内で、一般的には、好ましくは、水平面内に配置され、そして、互いに平行である。

【0082】

サンプルホルダ 2 の特別な実施例と、保持されているサンプル 1 の特別な配置の結果として、検出対物レンズ 8 によって保持されている 2 つの偏向ミラー 7 を備えている偏向手段 6 にとって、個別の隙間が、サンプル 1 の両側に、有利には存在する。

【0083】

検出対物レンズ 8 は、サンプル 1 のうちの 1 つが、顕微鏡で検査中に、浸漬液（図示せず）に浸漬されている。検出対物レンズ 8 が取り付けられている偏向手段 6 は、顕微鏡での検査中に、浸漬液中に位置している。

【0084】

偏向手段 6 は、線状光 11 が照明対物レンズ 10 から射出して、照明位置 5 に向けて、照明対物レンズ 10 の光軸に対してゼロ度とは異なる角度で、特に望ましくは直角で伝播するように、線状光 11 を偏向することを提供する。このように、照明位置 5 に位置されたサンプル 1 のレイヤーは、照明対物レンズ 10 によって焦点が合わせられた線状光 11 によって照明される。

【0085】

より明確にするために、線状光 11 は、図 1 では、部分的にしか、および概略的にしか示されていない。そして図 2 から図 6 および図 7 では、線状光 11 の経路の多少なりとも、より正確な描写が含まれている。

【0086】

照明されたレイヤーから射出される、検出光、特に蛍光は、検出対物レンズ 8 を介して検出器（図 1 には示されていない）に導かれる。検出器は、2次元画像を取得するためのセンサ、例えば、CCDセンサを含むことができる。

【0087】

照明されたレイヤーに関する所望の画像情報が取得されると、サンプルホルダ 2 と、照明位置 5 に個別に位置されているサンプル 1 は、さらにサンプル 1 の異なるレイヤーを照明して、そして顕微鏡で検査するために、偏向された線状光 11 の平面に対して垂直に、および/または、照明対物レンズ 10 の光軸に対して平行に、互いに相対的に変位される。

。

10

20

30

40

50

【0088】

代わりに、偏向された線状光11で、サンプル1の異なるレイヤーを照明するためには、偏向手段6および/または、照明対物レンズ10を移動させることも可能である。例えば、照明対物レンズ10は、照明されるレイヤーを変更するために、その光軸方向に移動される。

【0089】

代わりに又は付加的には、例えば、偏向された線状光11で、サンプル1の異なるレイヤーを照明するために、偏向された線状光11の平面に対して平行に、および/または、照明対物レンズ10の光軸に対して垂直に偏向手段6を変位させることも可能である。

【0090】

複数のレイヤーを順次走査することによって、サンプル照明位置5に存在している個別のサンプル1の3次元画像を取得すること、あるいは、サンプル照明位置5に位置している個別のサンプル1の3次元画像を可能にする画像データを取得することが可能となる。

【0091】

サンプル1を保持するサンプルホルダ2は、好ましくは、サンプル1の少なくとも一つがそれぞれ、サンプル照明位置5に連続的に位置されるようにサンプル照明位置に対して、特に電動式および/または自動で、移動可能に支持されている。

【0092】

サンプルホルダ2は、好ましくは、サブホルダ3の長手方向の一方で、2つの相互に垂直な方向に、変位装置により、案内移動可能となるように配置されています。これは、二つの矢印9によって、示されている。

【0093】

偏向手段6のための十分な隙間が、サブホルダ3の間に、外側に並んでいるために、次のサンプルが、照明位置5の中に、それぞれ搬送されていき、そして、照明対物レンズ10に対し相対的に、サンプルホルダ2を、特に水平でリニアに運動させる簡単な手段によって、顕微鏡での検査が行われる。

【0094】

有利には、同じサブホルダ3の1つのサンプル1から次のサンプル1への切り替えは、単に、排他的に、照明対物レンズ10に対して相対的なサンプルホルダ2の単一でリニアな運動を必要とするだけであり、それは、二つの矢印12によって示されている。

【0095】

偏向手段6と一緒に検出対物レンズ8の相対運動は、付加的に、垂直方向に、2つの矢印13によって図示されるように、1つのサブホルダ3からつぎのサブホルダ3へ切り替えるためにのみ必要とされる。

【0096】

図2は、本発明に係る光学装置の別の例示の実施形態の詳細図を示している。

【0097】

本実施形態では、サンプルホルダ2のサブホルダ3は、図1に示す実施形態のように、透明な受け皿4に配置されている。しかし、図1に示した実施形態とは異なり、サンプルホルダ2のサブホルダ3は、それぞれの中に少なくとも一つのサンプル1が配置されている、透明で、好ましくは液体の、埋め込み媒体が充填された、更なる受け皿として具現化される。更なる受け皿は、一つの共通面内でマトリクス状に、透明受け皿4内に配置されている。

【0098】

照明位置5にサンプル1を位置決めするために、偏向手段6と一緒に検出対物レンズ8は、それぞれ、上方から、更なる受け皿の中に導入される。これは図において、湾曲した2つの矢印13によって図示されている。この実施形態では、サンプルホルダ2は、2つの相互に垂直な方向に、変位装置（図示せず）によって、案内移動可能に配置されている。これは、図面において、二つの矢印9によって示されている。

【0099】

図 3 は、本発明による光学装置のさらなる例示の実施形態の詳細図を示している。

【 0 1 0 0 】

サンプルホルダ 2 は、サブホルダ 3 によってそれぞれのサンプル 1 が保持された多数のサンプル 1 を搬送する回転タレット 1 4 を含んで構成されている。

【 0 1 0 1 】

サブホルダ 3 は立方体状の構成であるが、このような形状に限定されるものではない。他の幾何学的形状も代わりに可能である。サブホルダ 3 は、それぞれ、寸法的に安定する埋め込み媒体から作られており、例えばアガロース、または、（好ましくは、類似の）ゲル状の透明媒体から作られており、少なくとも 1 つのサンプル 1 がそれぞれその中に埋め込まれている。

10

【 0 1 0 2 】

サンプル 1 は、順次、照明位置 5 に搬送され、タレット 1 4 が回転することにより、顕微鏡により検査される。

【 0 1 0 3 】

図 3 に示される例示の実施形態は、さらに、検査されるべきサンプル 1 を有するサブホルダ 3 を自動的にタレット 1 4 に配置し、すでに検査されたサンプル 1 を、このサンプル 1 のサブホルダ 3 と一緒に、タレット 1 4 から取り除くハンドリング装置 1 5 を備えている。

【 0 1 0 4 】

好ましくは、既に検査され、タレット 1 4 の回転によってサンプル照明位置 5 から既に移動されたサンプル 1 を、タレット 1 4 から自動的に取り除き、そして、さらに、まだ検査されていないサンプル 1 を、サブホルダ 3 と一緒に、タレット 1 4 に、特に、既に検査が行われたサンプル 1 が取り除かれて空になった位置に向けて搬送するハンドリング装置 1 5 が、ここでは、特に有利な態様で、供給を行う。

20

【 0 1 0 5 】

このようなやり方が有利に達成されることにより、サンプル 1 が連続的に、かつ継続して、絶え間なく検査されて、連続的な検査がなされる。

【 0 1 0 6 】

より明確にするために、既に述べたように、線状光 1 1 が、図 3 に、一部のみ、概略的に示されている。加えて、より明確にするために、照明領域 5 におけるサブホルダ 3 のいくつかの輪郭線は、描かれていないか、または、部分的にのみ描かれている。

30

【 0 1 0 7 】

図 4 は、図 1 に示したサンプルキャリアと同様に構成されているサンプルキャリア 2 を有する、本発明の可能な光学装置の例示の実施形態を示している。しかし、サンプルキャリア 2 は、ただ一つのサブキャリア 3 を含んでいる。

【 0 1 0 8 】

光学装置は、レーザとして具現化され、実質的に断面が円形の光束 1 7 を発光する光源 1 6 を備えている。光束 1 7 は、シリンдриカル光学素子 1 8 を用いて線状光 1 1 に整形して、照明対物レンズ 1 0 に進行する。光学要素 1 9、例えばミラーやレンズは、光束 1 7 および線状光 1 1 を案内し、整形するために存在する。図 1 に示す実施形態を参照して上述したように、照明操作が実行される。

40

【 0 1 0 9 】

サンプル 1 から射出される検出光 2 0 は、さらに光学素子 2 1 を介して検出器 2 2 に向けて進行する。

【 0 1 1 0 】

図 5 は、図 4 に示された実施形態に対する変形例の例示の実施形態を示している。

【 0 1 1 1 】

本実施形態では、断面が円形であって、光源 1 6 によって生成される光束 1 7 は、例えば、ガルバノミラーを含むことができるビーム偏向装置 2 3 の助けを借りて平面内で十分に迅速に偏向される。線状光 1 1 は、照明面で事実上、存在する。および/または前記照

50

明は、サンプル 1 から射出される光の検出のために設けられた検出器 22 において、および顕微鏡の下流の評価装置において、シリンドリカル光学素子で発生した線状光 11 と識別することはできない。および/または取得された画像データは、連続する線状光 11 による照明の状況によって生成されるデータと、異ならないか、または実質的に異ならない。

【0112】

図 6 は、本発明の可能な光学装置の別の例示の実施形態を示している。

【0113】

本例示実施形態では、サンプルホルダ 2 は、アガロースまたは類似の媒体からなる直方体のサブホルダ 3 を搬送する透明なサンプルキャリアプレート 24 で構成されている。

10

【0114】

検査すべきサンプル 1 は、直方体の中に埋め込まれている。検査すべき個々のサンプル 1 を順次照明位置 5 に搬送するために、サンプルホルダ 2 は、サブホルダ 3 の長手方向の延長方向に段階的に移動される。

【0115】

一つの特別な特徴は、サブホルダ 3 は、検査プロセスの過程で生成されるという事実である。整形手段 26 を備えたサブホルダ生成手段 25 は、このために存在している。

【0116】

サブホルダ生成手段 25 は、第 1 の供給管 27 を介して、アガロースまたは同様の透明な媒体を供給する一方で、埋め込むべきサンプル 1 を、第 2 の供給導管 28 を介して、供給する。

20

【0117】

また、光源 30 と、第 2 の供給導管 28 を介して配送されるサンプル 1 の連続性を検出する受光部 31 を有する光バリア装置 29 が備えられる。

【0118】

成形手段 26 は、照明対物レンズ 10 に対して、固定した態様で相対配置され、サンプルキャリアプレート 24 に沿って移動することはない。

【0119】

図 7 は、線状光 11 の可能な経路を図示している。この実施形態では、線状光 11 は、光束 33 が連続的に前後にビーム偏向装置（図示せず）により移動しているという事実によって生成される。これは湾曲した 2 つの矢印によって図面内で示されている。

30

【0120】

より明確にするために、図面は、この目的のみのために、簡単な「スナップショット」を示している。

【0121】

照明対物レンズ 10 から出る光束 33 は、前後に連続的に移動して、照明対物レンズ 10 によって焦点が合わせられて、偏向ミラー 7 に進行して、照明対物レンズ 10 の光軸に対してゼロ度とは異なる角度、現在の例では、90°で伝播するように、偏向ミラー 7 によって偏向される。

【0122】

光束 33 は、照明位置 5 に焦点 32 を有している。高速の前後の移動によって生成された擬似の線状光 11 は、結果的に、照明対物レンズ 10 の光軸に対して垂直な平面内に位置される。

40

【0123】

照明位置 5 にそれぞれ位置されるサンプル 1 を、偏向後に好ましくは全てが同じ偏向面を伝播する複数の線状光 11 を用いて、別の方向（同時または連続的に）から照明することもまた可能であるが必ずしも必須ではない。しかし、より明確にするために、この場合は、図面には示されていない。

【0124】

図 8 は、特殊なサンプルホルダの例示の実施形態を示している。

50

【0125】

参照番号34は、偏向手段6または偏向ミラー7とサンプルストリップまたはサブホルダ3との間で衝突が発生しないための検出対物レンズ8（概略的にのみ示す）の移動方向を示している。

【0126】

サンプルストリップは、例えば、寒天から構成されており、1から複数のサンプルを含むことができる。描かれている点線35は、偏向ミラー7の移動経路を示している。

【0127】

偏向ミラー7は、サンプルストリップまたはサブホルダ3と衝突することなく、隙間または定義可能な領域に移動させることができる。原理的には、隙間または定義可能な領域は、2つの偏向ミラー7の間隔およびサンプルストリップまたはサブホルダ3の寸法に依存している。

10

【0128】

加えて、2つの隣接するサブホルダ3の間隔は、サブホルダ3と、偏向手段6または偏向ミラー7または他の検出対物レンズ8上に配置されている他のコンポーネントとの間の衝突を回避するのに十分でなければならない。

【0129】

中央の点線36は、検出対物レンズ8が、サンプルストリップまたはサブホルダ3と交差することなく移動することができる安全領域38内で可能な移動経路を示している。

【0130】

20

サンプルストリップまたはサンプルホルダ3が位置することを許容する、制限された運動領域38は、灰色の背景で示されている。

【0131】

制限された運動領域38では、サンプルホルダ2と、検出対物レンズ8との間の相対運動は、とりわけ、サンプル又はサブホルダ3が、検出対物レンズ8によって損傷することがないことを常に保証するように、サブホルダ3に平行な特定の運動軌道にのみ生じることが許容する。

【0132】

サンプルホルダ2は、統合されたキャリブレーションオブジェクトまたはマーカ39を含んでおり、それは、定義された位置での顕著なポイント、または蛍光ドット、または蛍光パターン（ビーズの房）、または顕微鏡での透過光モードにおける可視的な微細構造を備えている。

30

【0133】

この種の統合されたマーカ39は、また、特に、キャリブレーションの目的を提供する。これは、照明対物レンズ10及び/又は検出対物レンズ8とサンプルホルダ2との間の相対的な位置の決定を、例えば、許容するためである。

【0134】

図9は、受け皿4内で、概略長い構成のサブホルダ3を有するサンプルホルダ2の例示実施形態を示す斜視図である。サブホルダ3は、互いに実質的に平行に配置されている。

【0135】

40

検出対物レンズ（図9には図示せず）の運動軌跡37は、蛇行形状を有するか、またはサンプルホルダ2の長手方向側および横側に沿った安全領域に延びている。特別なサンプルホルダ2と一緒に、サブホルダ3の位置は、事前に定義することができる。このサブホルダ3の位置は、サンプルが特別なサンプルホルダ2上で検出されたことをシステムが認識したときに、メモリから読み出される。

【0136】

図10は、受け皿4内で、サブホルダ3を有するサンプルホルダ2のさらなる例示実施形態を示す斜視図である。

【0137】

サブホルダ3は、異なる長さを有することができ、互いに実質的に平行に配置されてい

50

る。しかしながら、サブホルダ 3 の長手方向は、他の方向（図示せず）に配向することができ、また、平行でない態様で配置することもできる。

【 0 1 3 8 】

図 10 は、検出対物レンズ 8（図 10 では示せず）の最適化された様式で算出された運動経路 37 を示している。これは、検出対物レンズ 8 /偏向手段 6 とサンプル 1 との間の衝突を回避するようにしながらも、検出対物レンズ 8 の最短の運動経路および/または最短の検出期間とすることができる。

【 0 1 3 9 】

例えば、1つのサブホルダ 3 の終点 40 と、つぎのサブホルダ 3 の出発点 41 との間の最短の運動経路は、制限された運動領域 38 内に確認される。終点 42 が、制限された運動領域 38 の端部の近くに位置されている場合は、次のサブホルダ 3 は、安全領域 37 を介して移動される。

10

【 図 1 】

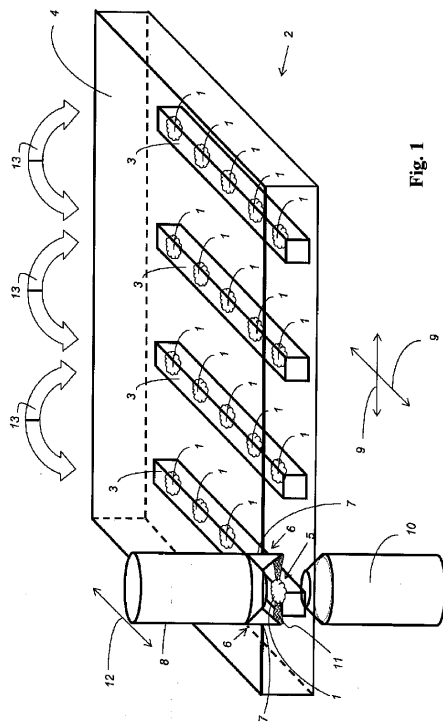


Fig. 1

【 図 2 】

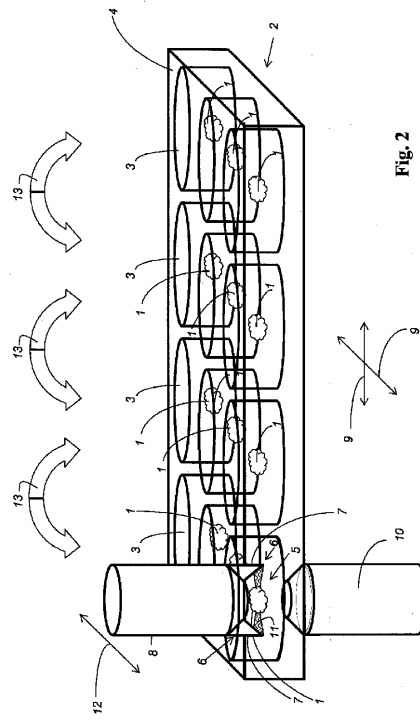


Fig. 2

【図 3】

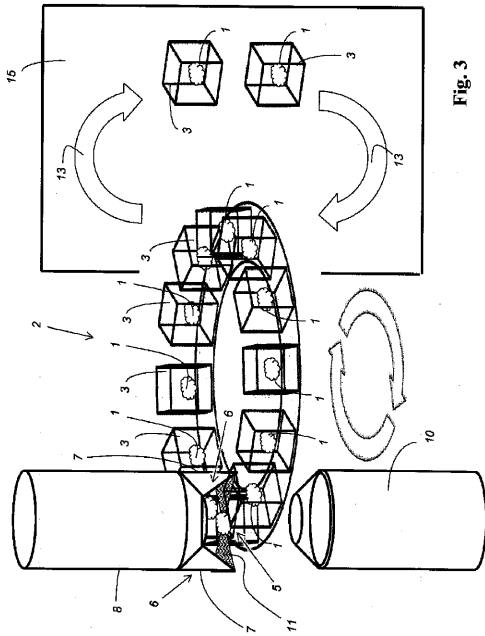


Fig. 3

【図 4】

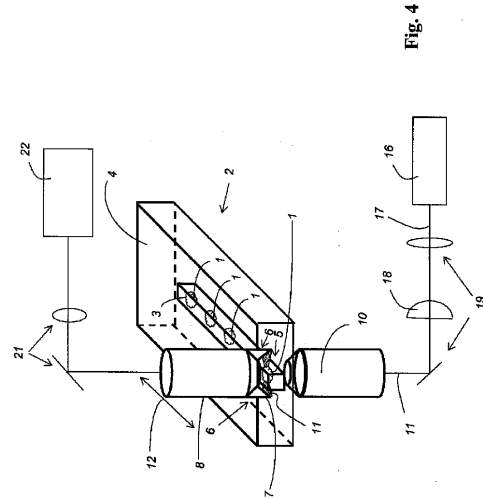


Fig. 4

【図 5】

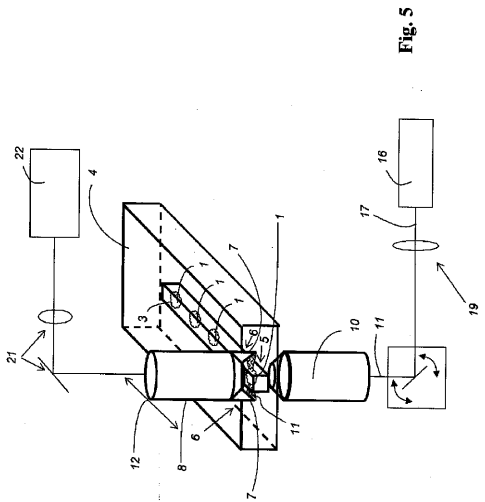


Fig. 5

【図 6】

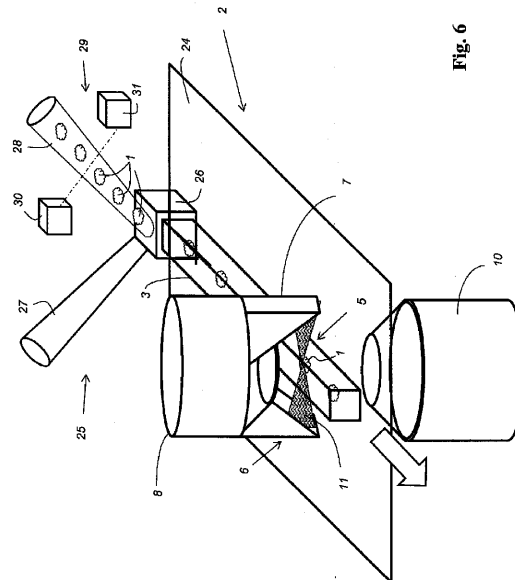


Fig. 6

【図 7】

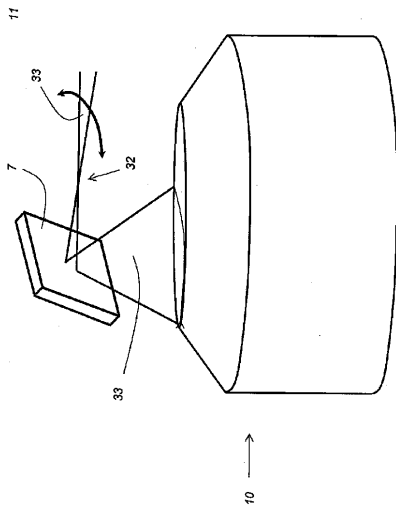


Fig. 7

【図 8】

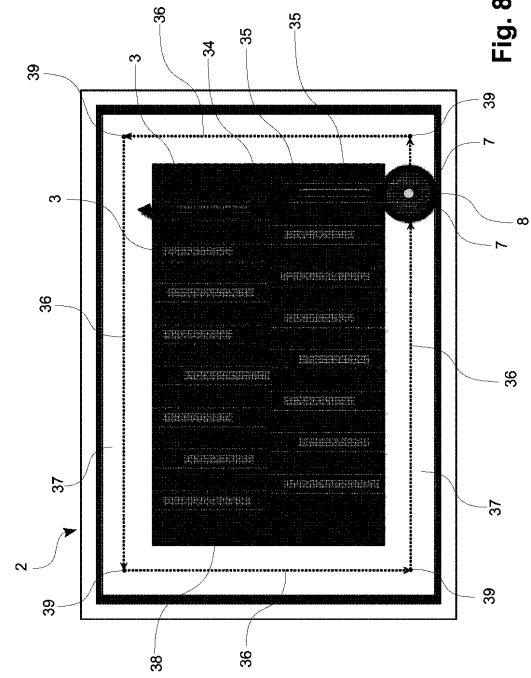


Fig. 8

【図 9】

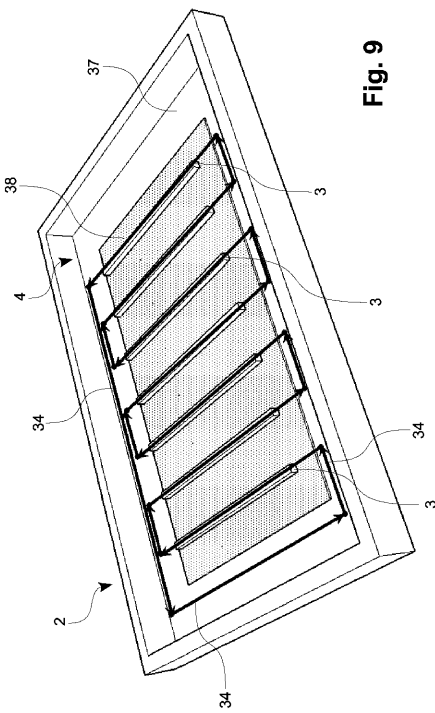


Fig. 9

【図 10】

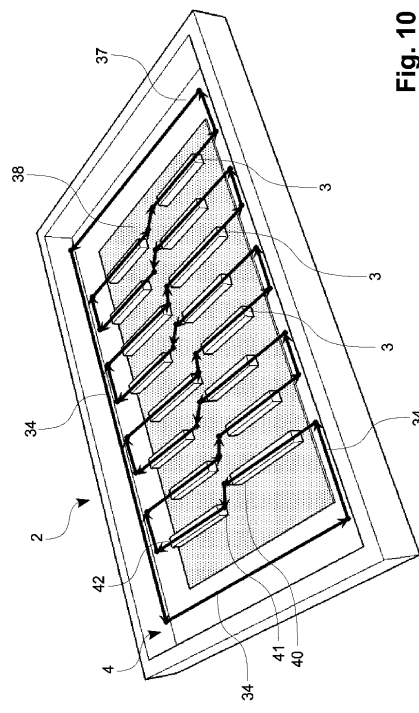


Fig. 10

フロントページの続き

(74)代理人 100098501

弁理士 森田 拓

(74)代理人 100116403

弁理士 前川 純一

(74)代理人 100135633

弁理士 二宮 浩康

(74)代理人 100162880

弁理士 上島 類

(72)発明者 クネーベル、ヴェルナー

ドイツ、クロ ナウ 7 6 7 0 9、ヘーベルシュトラッセ 1 7 / 1

(72)発明者 フーケ、ヴェルンヘル

ドイツ、マンハイム 6 8 1 6 7、フェアシャッフェルトシュトラッセ 2 6

(72)発明者 シエックマン、フランク

ドイツ、ボーフム 4 4 8 7 9、ヘルスターホルツ 1 デー

審査官 森内 正明

(56)参考文献 特開 2 0 1 3 - 9 7 3 8 0 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 1 1 4 5 3 6 (U S , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

G 0 2 B 2 1 / 0 0 - 2 1 / 3 6