

(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
04. Januar 2018 (04.01.2018)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2018/002011 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

G01N 1/28 (2006.01) G01N 21/90 (2006.01)
G01N 21/31 (2006.01) G01V 8/00 (2006.01)
G01N 21/59 (2006.01) G01V 8/10 (2006.01)
G02B 21/32 (2006.01) G01N 35/04 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2017/065788

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. Juni 2017 (27.06.2017)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2016 111 938.5
29. Juni 2016 (29.06.2016) DE

(71) Anmelder: LEICA MICROSYSTEMS CMS GMBH
[DE/DE]; Ernst-Leitz-Str. 17-37, 35578 Wetzlar (DE).

(72) Erfinder: SCHLAUDRAFF, Falk; Taunusstrasse 18a,
35510 Butzbach (DE). LEE, Andrew K.; 608 Pilot Point
Drive, Allen, Texas 75013 (US).

(74) Anwalt: M PATENT GROUP; Postfach 33 04 29, 80064
München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP,
KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: LASER MICRODISSECTION METHOD AND LASER MICRODISSECTION SYSTEMS

(54) Bezeichnung: LASERMIKRODISSEKTIONSVERFAHREN UND LASERMIKRODISSEKTIONSSYSTEME

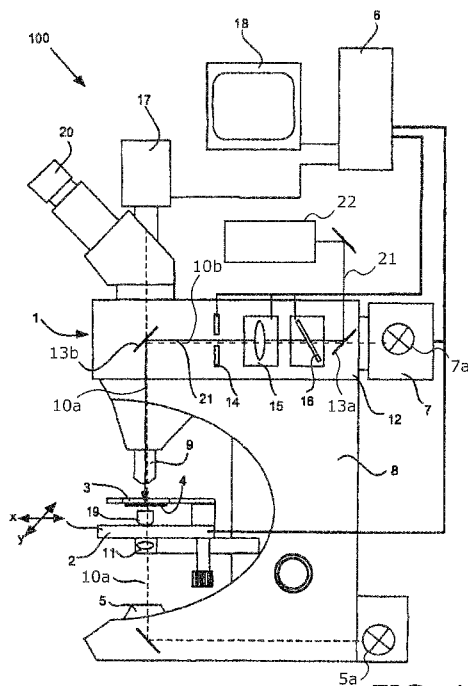


FIG. 1

(57) Abstract: The invention relates to a method for performing laser microdissection in order to cut a dissectate from a specimen (4) using a laser (22), said method having the steps of placing the specimen (4) in a light path (10) of an illumination system (5, 7); illuminating the specimen (4) by means of the illumination system (5, 7); detecting light, emitted from the specimen (4), by means of a detector (17); analysing the light detected by the detector (17); determining, on the basis of the analysis, whether a collecting vessel (19) for collecting the dissectate is provided in a predetermined collecting position in which the dissectate is collected in the collecting vessel (19) after it has been cut from the specimen (4); and initiating the laser-cutting of the dissectate from the specimen (4) only when it has been established that the collecting vessel (19) is located in the predetermined collecting position.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zum Durchführen einer Lasermikrodissektion, um ein Dissektat aus einer Probe (4) unter Verwendung eines Lasers (22) zu schneiden, mit den Schritten der Bereitstellung der Probe (4) in einem Lichtweg (10) eines Beleuchtungssystems (5, 7); der Beleuchtung der Probe (4) mittels des Beleuchtungssystems (5, 7); der Detektion von Licht, das von der Probe (4) ausgeht, mittels eines Detektors (17); der Analyse des durch den Detektor (17) detektierten Lichts; der Bestimmung auf der Basis der Analyse, ob ein Sammelgefäß (19) zum Sammeln des Dissektats in einer vorbestimmten Sammelposition bereitgestellt ist, in der das Dissektat im Sammelgefäß (19) gesammelt wird, nachdem es aus der Probe (4) geschnitten ist; und der Einleitung des Laserschneidens des Dissektats aus der Probe (4) nur dann, wenn festgestellt wird, dass sich das Sammelgefäß (19) in der vorbestimmten Sammelposition befindet.

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

5 **Lasermikrodissektionsverfahren und Lasermikrodissektionssysteme**

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zum Durchführen einer Lasermikrodissektion, um ein Dissektat aus einer Probe unter Verwendung eines Lasers zu schneiden, und auf ein Lasermikrodissektionssystem zum Durchführen
10 einer Lasermikrodissektion.

Stand der Technik

Auf dem Gebiet der Biologie und Medizin bezeichnet die Lasermikrodissektion ein
15 Verfahren, mit dem ein bestimmter Teil einer Probe (beispielsweise individuelle Zellen, Zellencuster oder ein Gewebeabschnitt), ein sogenanntes Dissektat, unter Verwendung eines fokussierten Laserstrahls aus der Probe geschnitten wird. Für diesen Zweck kann die Probe auf einem planaren Träger, beispielsweise einem Glasprobenträger oder einem Polymerfilm, bereitgestellt werden. In typischen An-
20 ordnungen fällt das Dissektat, nachdem es aus der Probe geschnitten ist, in einer Abwärtsrichtung aufgrund der Schwerkraft in ein Sammelgefäß. Das Dissektat steht nach dem Schnitt für weitere biologische oder medizinische (beispielsweise histologische) Untersuchungen zur Verfügung.

25 Wenn jedoch kein Sammelgefäß im Lasermikrodissektionssystem in der Position vorgesehen ist, in der das Dissektat fällt, z. B. da ein Benutzer vergessen hat, das Gefäß vor dem Beginn des Schneidprozesses bereitzustellen, geht das Dissektat sehr wahrscheinlich verloren. Daher ist es erwünscht, Lasermikrodissektionssysteme

- 2 -

me und Lasermikrodissektionsverfahren zu verbessern, so dass dieser Nachteil verhindert werden kann.

Offenbarung der Erfindung

5

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zum Durchführen einer Lasermikrodissektion, um ein Dissektat aus einer Probe unter Verwendung eines Lasers zu schneiden, und auf ein Lasermikrodissektionssystem zum Durchführen einer Lasermikrodissektion mit den Merkmalen der unabhängigen Ansprüche. Weitere Vorteile und Ausführungsformen der Erfindung werden aus der Beschreibung und den beigefügten Figuren ersichtlich.

15

Das Verfahren gemäß der Erfindung umfasst die Schritte des Vorsehens der Probe in einem Lichtweg eines Beleuchtungssystems; der Beleuchtung der Probe mittels des Beleuchtungssystems; der Detektion von Licht, das von der Probe ausgeht, mittels eines Detektors; der Analyse des durch den Detektor detektierten Lichts; der Bestimmung auf der Basis der Analyse, ob ein Sammelgefäß, um das Dissektat zu sammeln, in einer vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist, in der das Dissektat im Sammelgefäß gesammelt wird, nachdem es von der Probe geschnitten ist; und der Einleitung des Laserschneidens des Dissektats aus der Probe nur dann, wenn festgestellt wird, dass das Sammelgefäß sich in der vorbestimmten Sammelposition befindet. Licht, das von der Probe ausgeht, kann insbesondere Licht, das durch die Probe durchgelassen wird, und/oder Licht, das von der Probe reflektiert wird, und/oder Licht, das von der Probe erneut emittiert wird, sein.

25

Die Erfindung schafft folglich die Möglichkeit, zuverlässig, leicht und automatisch zu bestimmen, ob ein Sammelgefäß in der Sammelposition des Lasermikrodissektionssystems vorgesehen ist. Solange kein Sammelgefäß detektiert wird, wird der Laserschneidprozess nicht gestartet. Folglich kann verhindert werden, dass der Laserschneidprozess versehentlich gestartet wird, ohne dass ein Sammelgefäß in der Sammelposition vorgesehen ist, und dass das aus der Probe geschnittene Dissektat

30

- 3 -

folglich verloren geht. Gemäß der Erfindung prüft das entsprechende Lasermikrodissektionssystem automatisch, ob ein Sammelgefäß in der Sammelposition vorgesehen ist, ohne eine zusätzliche Anstrengung durch den Benutzer.

5 Die Bestimmung und die Analyse werden insbesondere durch eine Steuereinheit des Lasermikrodissektionssystems durchgeführt, die zweckmäßigerweise auch den Laser steuert. Die Bestimmung kann folglich leicht in die reguläre Steuerung des Mikrodissektionsprozesses integriert werden. Mittels dieser Steuereinheit kann ein gewünschter Teil der Probe, der als Dissektat geschnitten werden soll, insbesonde-
10 re durch einen Benutzer ausgewählt werden. Die Steuereinheit kann insbesondere auch dazu ausgelegt sein, Parameter zu bestimmen, gemäß denen der Laser gesteuert wird, um das Dissektat aus der Probe zu schneiden.

Das Beleuchtungssystem ist zweckmäßigerweise ein Teil eines Mikroskops, insbesondere eines Durchlichtmikroskops und/oder eines Auflichtmikroskops. Mittels eines solchen Mikroskops kann insbesondere ein vergrößertes Bild der Probe oder eines interessierenden Teils der Probe bestimmt werden. Insbesondere wählt der Benutzer den gewünschten Teil der Probe, der als Dissektat geschnitten werden soll, unter Verwendung eines solchen vergrößerten Bildes aus.

20 Insbesondere ist die vorbestimmte Sammelposition, in der das Sammelgefäß bereitgestellt wird, im Lichtweg des Beleuchtungssystems angeordnet. Wenn das Sammelgefäß in dieser vorbestimmten Sammelposition angeordnet ist, wird folglich das durch den Detektor detektierte Licht in einer speziellen Weise durch das Sam-
25 melgefäß beeinflusst oder auf dieses eingewirkt. Diese Änderung der Lichteigenschaften ist beispielsweise charakteristisch für den speziellen Typ von Sammelgefäß, Beleuchtung und/oder Kontrastverfahren. Folglich kann das durch den Detektor detektierte Licht für eine Bestimmung verwendet werden, ob das Sammelgefäß in der Sammelposition vorgesehen ist. Im Verlauf einer solchen Bestimmung wird das
30 detektierte Licht folglich zweckmäßigerweise hinsichtlich dieser Änderung der Lichteigenschaften, die durch das Sammelgefäß verursacht wird, analysiert.

- 4 -

Nach der Bereitstellung des Sammelgefäßes im Lichtweg des Beleuchtungssystems ist das detektierte Licht beispielsweise insbesondere weniger hell oder heller und/oder weist eine geringere Intensität auf und/oder ist nicht mehr auf den Detektor
5 fokussiert. Eine Änderung des Frequenzspektrums könnte auch beobachtet werden. Durch spezielles Suchen nach irgendwelchen dieser Merkmale oder Unterschiede im detektierten Licht kann folglich effektiv bestimmt werden, ob das Sammelgefäß in der Sammelposition bereitgestellt wurde.

10 Vorzugsweise wird die Probe mittels des Beleuchtungssystems im Verlauf einer Durchlichtbeleuchtung und/oder einer Auflichtbeleuchtung beleuchtet. Mittels Durchlichtbeleuchtung wird die Probe insbesondere von unterhalb (mit Bezug auf den Detektor) beleuchtet. Durch die Probe durchgelassenes Licht wird vorteilhafterweise durch den Detektor detektiert.

15 Im Verlauf der Auflichtbeleuchtung wird die Probe zweckmäßigerweise von oben bzw. oberhalb beleuchtet. Die Probe kann beispielsweise einen Teil des Beleuchtungslichts reflektieren und/oder kann durch das Beleuchtungslicht angeregt werden, so dass die Probe erneut Licht emittiert. Dieses reflektierte oder erneut emittierte Licht wird vorzugsweise mittels des Detektors detektiert.
20

In einer vorteilhaften Ausführungsform umfasst die Analyse einen Vergleich des mittels des Detektors in einem ersten Modus detektierten Lichts, in dem bekannt ist, dass kein Sammelgefäß in der vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist, mit
25 Licht, das mittels des Detektors in einem zweiten Modus detektiert wird, in dem davon ausgegangen bzw. vorausgesetzt wird, dass ein Sammelgefäß in der vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist.

Vorzugsweise wird der Lasermikrodissektionsprozess gemäß der Erfindung wie folgt
30 durchgeführt: In einem ersten Modus wird anfänglich die Probe im Lichtweg des Beleuchtungssystems bereitgestellt. Die Probe wird mittels des Beleuchtungssys-

- 5 -

tems beleuchtet. Durch die Probe durchgelassenes Licht (im Fall einer Durchlichtbeleuchtung) und/oder von der Probe emittiertes Licht (im Fall einer Auflichtbeleuchtung) wird mittels des Detektors detektiert. Zweckmäßigerweise ist noch kein Sammelgefäß vorgesehen, um die Probe effektiv zu beleuchten. Der Benutzer wählt
5 zweckmäßigerweise einen gewünschten Teil der Probe aus, der als Dissekat geschnitten werden soll.

Anschließend wird das Sammelgefäß manuell oder automatisch in der vorbestimmten Sammelposition im Lichtweg des Beleuchtungssystems angeordnet.

10

In einem zweiten Modus wird Licht mittels des Detektors detektiert. Die Bestimmung dessen, ob das Sammelgefäß tatsächlich in der Sammelposition vorgesehen ist, wird dann durch Vergleich des im zweiten Modus detektierten Lichts mit dem im ersten Modus detektierten Licht durchgeführt.

15

Wie vorstehend erläutert, wird durch Vorsehen des Sammelgefäßes im Lichtweg des Beleuchtungssystems das detektierte Licht in einer speziellen Weise beeinflusst, so dass Änderungen von speziellen Merkmalen bestimmt werden können, z. B. eine Änderung der Helligkeit, Frequenz usw. Spezielle Merkmale können beispielsweise im Verlauf eines Kalibrierungsprozesses oder Lernprozesses bestimmt werden. Dieser Kalibrierungsprozess kann beispielsweise im Verlauf eines Herstellungsprozesses des entsprechenden Lasermikrodissektionssystems oder des speziellen Sammelgefäßes durchgeführt werden. Im Verlauf des Kalibrierungsprozesses kann das Sammelgefäß insbesondere untersucht werden und ein spezielles
20 Merkmal des detektierten Lichts kann genau bestimmt werden.

25

In einer bevorzugten Ausführungsform basiert die Bestimmung dessen, ob das Sammelgefäß in der vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist, auf einer Detektion einer Differenz der Helligkeit des mittels des Detektors detektierten Lichts, die verursacht wird, da das Sammelgefäß im Lichtweg des Beleuchtungssystems vorgesehen ist. Vorzugsweise wird bestimmt, dass das Sammelgefäß in der vorbe-
30

- 6 -

stimmten Sammelposition vorgesehen ist, wenn diese Differenz der Helligkeit detektiert wird. Die Helligkeit bildet ein bevorzugtes Beispiel eines speziellen Merkmals, das sich durch Vorsehen des Sammelgefäßes im Lichtweg des Beleuchtungssystems ändert.

5

Im Fall einer Durchlichtbeleuchtung wird die Helligkeit des detektierten Lichts insbesondere um einen speziellen Wert verringert, wenn das Sammelgefäß im Lichtweg des Durchlichtbeleuchtungssystems vorgesehen ist, da das Sammelgefäß insbesondere nicht aus einem vollkommen transparenten Material, beispielsweise einem Kunststoffmaterial, besteht. Folglich wird das von der Probe ausgehende Licht ver-
10 ringert.

Im Fall einer Auflichtbeleuchtung wird die Helligkeit des detektierten Lichts insbesondere erhöht, wenn das Sammelgefäß im Lichtweg des Auflichtbeleuchtungssystems vorgesehen ist, da das Sammelgefäß zweckmäßigerweise Licht reflektiert und/oder Licht erneut emittiert, z. B. aufgrund von Autofluoreszenz. Ein Teil des Lichts vom Beleuchtungssystem kann beispielsweise durch die Probe durchgelassen werden und kann auf das Sammelgefäß auftreffen. Ein Teil dieses Lichts kann durch das Sammelgefäß in der Richtung der Probe reflektiert werden, kann durch
15 die Probe durchgelassen werden und kann durch den Detektor detektiert werden. Dieses Licht geht auch von der Probe aus, wodurch das gesamte Licht, das von der Probe ausgeht, folglich erhöht wird.
20

Es ist möglich, dass die Steuereinheit automatisch das detektierte Licht auf Unterschiede in der Helligkeit analysiert, um eine Belichtungszeit des entsprechenden Detektors einzustellen, beispielsweise während eines Schneidprozesses.
25

Die Erfindung bezieht sich ferner auf ein Lasermikrodissektionssystem zum Durchführen einer Lasermikrodissektion mit einem Laser, der dazu ausgelegt ist, ein Dissektat aus einer Probe zu schneiden; einem Beleuchtungssystem, das dazu
30 ausgelegt ist, Licht entlang eines Lichtweges zu emittieren; einem Detektor, der da-

- 7 -

zu ausgelegt ist, Licht, das von der Probe ausgeht, die im Lichtweg des Beleuchtungssystems vorgesehen ist, zu detektieren; und einer Steuereinheit, die dazu ausgelegt ist, eine Analyse des durch den Detektor detektierten Lichts durchzuführen, dazu ausgelegt ist, eine Bestimmung auf der Basis der Analyse durchzuführen, ob ein Sammelgefäß zum Sammeln des Dissektats in einer vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist, in der das Dissektat im Sammelgefäß gesammelt wird, nachdem es aus der Probe geschnitten ist, und dazu ausgelegt ist, das Laserschneiden des Dissektats aus der Probe nur dann einzuleiten, wenn festgestellt wird, dass das Sammelgefäß sich in der vorbestimmten Sammelposition befindet.

10

Das Lasermikrodissektionssystem gemäß der Erfindung ist insbesondere dazu ausgelegt, das Verfahren gemäß der Erfindung sowie bevorzugte Ausführungsformen dieses Verfahrens durchzuführen.

15

Analog zur obigen Beschreibung der Verfahren gemäß der Erfindung schafft dieses Lasermikrodissektionssystem gemäß der Erfindung die Möglichkeit, leicht und automatisch zu bestimmen, ob ein Sammelgefäß in der vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist. Die Steuereinheit ist insbesondere ferner dazu ausgelegt, den Laser und den Schneidprozess zu steuern. Die Bestimmung kann folglich leicht in die reguläre Steuerung des Mikrodissektionsprozesses eingegliedert werden. Das Beleuchtungssystem ist vorzugsweise ein Durchlichtbeleuchtungssystem und/oder ein Auflichtbeleuchtungssystem.

20

25

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist die Steuereinheit ferner dazu ausgelegt, im Verlauf der Analyse Licht, das mittels des Detektors in einem ersten Modus detektiert wird, in dem bekannt ist, dass kein Sammelgefäß in der vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist, mit Licht, das mittels des Detektors in einem zweiten Modus detektiert wird, in dem vorausgesetzt wird, dass ein Sammelgefäß in der vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist, zu vergleichen.

30

- 8 -

Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform ist die Steuereinheit ferner dazu ausgelegt, die Bestimmung dessen, ob das Sammelgefäß in der vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist, auf der Basis einer Detektion einer Verringerung der Helligkeit des mittels des Detektors detektierten Lichts, die dadurch verursacht wird, dass das Sammelgefäß im Lichtweg des Beleuchtungssystems vorgesehen ist, durchzuführen.

Es sollte beachtet werden, dass die vorher erwähnten Merkmale und die im Folgenden weiter zu beschreibenden Merkmale nicht nur in der jeweils angegebenen Kombination, sondern auch in weiteren Kombinationen oder allein verwendbar sind, ohne vom Schutzbereich der vorliegenden Erfindung abzuweichen.

Die vorliegende Erfindung wird nun beispielhaft mit Bezug auf die begleitenden Zeichnungen weiter beschrieben, in denen

Fig. 1 schematisch eine bevorzugte Ausführungsform eines Lasermikrodissektionssystems gemäß der Erfindung zeigt, das dazu ausgelegt ist, eine bevorzugte Ausführungsform eines Verfahrens gemäß der Erfindung durchzuführen;

Fig. 2 schematisch eine bevorzugte Ausführungsform eines Verfahrens gemäß der Erfindung als Blockdiagramm zeigt; und

Fig. 3 schematisch Elemente einer bevorzugten Ausführungsform eines Lasermikrodissektionssystems gemäß der Erfindung zeigt, das dazu ausgelegt ist, eine bevorzugte Ausführungsform eines Verfahrens gemäß der Erfindung durchzuführen.

Ausführliche Beschreibung

Fig. 1 zeigt schematisch eine bevorzugte Ausführungsform eines Lasermikrodissektionssystems 100 gemäß der Erfindung, das dazu ausgelegt ist, eine bevorzugte
5 Ausführungsform eines Verfahrens gemäß der Erfindung durchzuführen.

Das Lasermikrodissektionssystem 100 ist dazu ausgelegt, eine Lasermikrodissektion durchzuführen, um ein Dissektat unter Verwendung eines Lasers 22 aus einer Probe 4 im Verlauf eines Schneidprozesses zu schneiden. Die Probe 4 wird be-
10 spielsweise auf einer unteren Oberfläche eines Probenhalters 3 angeordnet. Das Lasermikrodissektionssystem 100 umfasst einen x-y-Tisch 2, der durch einen Motor bewegt werden kann. Der Probenhalter 3 und folglich die Probe 4 können auf diesem x-y-Tisch 2 angeordnet werden.

15 Das Lasermikrodissektionssystem 100 umfasst ferner ein Beleuchtungssystem 5 in Form eines Durchlichtbeleuchtungssystems sowie ein Beleuchtungssystem 7 in Form eines Auflichtbeleuchtungssystems. Die Beleuchtungssysteme 5 und 7 sind dazu ausgelegt, Licht von einer Durchlichtquelle 5a bzw. einer Auflichtquelle 7a entlang eines Lichtweges 10a bzw. 10b zu emittieren. Wenn der Probenhalter 3, der
20 die Probe 4 enthält, auf dem x-y-Tisch 2 angeordnet ist, ist die Probe 4 folglich im Lichtweg 10a und 10b der Beleuchtungssysteme 5 und 7 vorgesehen.

Die Probe 4 kann mittels des Durchlichtbeleuchtungssystems 5 und/oder mittels des Auflichtbeleuchtungssystems 7 beleuchtet werden. Licht, das von der Probe 4 ausgeht, wird mittels eines Detektors 17 detektiert. Im Fall der Durchlichtbeleuchtung wird Licht, das durch die Probe 4 durchgelassen wird, insbesondere mittels des Detektors 17 detektiert. Im Fall der Auflichtbeleuchtung wird Licht, das durch die Probe 4 reflektiert und/oder erneut emittiert wird, mittels des Detektors 17 detektiert. Die Beleuchtungssysteme 5 und 7 können ein Teil eines Mikroskops 1 sein, das insbe-
25 sondere als Durch- und/oder Auflichtmikroskop konstruiert sein kann. Mittels dieses Mikroskops 1 kann ein vergrößertes Bild der Probe 4 oder eines Teils der Probe 4
30

- 10 -

erzeugt werden, durch den Detektor 17 detektiert werden und an den Benutzer auf einem Monitor 18 ausgegeben werden.

Das Durchlichtbeleuchtungssystem 5 ist beispielsweise an einem Mikroskopständer 8 unter dem x-y-Tisch 2 und folglich unter der Probe 4 angeordnet. Das Auflichtbeleuchtungssystem 7 kann über dem x-y-Tisch 2 und folglich über der Probe 4 angeordnet sein. Das Mikroskop 1 umfasst mindestens ein Objektiv 9, das über dem x-y-Tisch 2 und folglich über der Probe 4 angeordnet ist. Das Objektiv 9 definiert eine optische Achse, die auf die optische Achse des Durchlichtbeleuchtungssystems 5 und des Auflichtbeleuchtungssystems 7 ausgerichtet ist.

Vom Durchlichtbeleuchtungssystem 5 emittiertes Licht wird von unterhalb eines Kondensors 11 auf den Probenhalter 3, der auf dem x-y-Tisch 2 angeordnet ist, mit der Probe 4 gerichtet. Das die Probe 4 durchdringende Licht verläuft zum Objektiv 9 des Mikroskops 1. Innerhalb des Mikroskops wird das Licht einem Okular 20 über Linsen (nicht dargestellt) und Spiegel und/oder Prismen zugeführt.

Licht, das von der Lichtquelle 7a des Auflichtbeleuchtungssystems 7 emittiert wird, wird in ein optisches System 12 mittels eines ersten Strahlteilers 13a, z. B. eines dichromatischen Teilers, geleitet. Mittels eines zweiten Strahlteilers 13b, z. B. auch ein dichromatischer Teiler, wird das Licht des Beleuchtungssystems 7 in den Lichtweg des Mikroskops 1 eingekoppelt, um die Probe 4 von oben zu beleuchten.

Der Detektor 17 ist mit dem Mikroskop 1 und einer Steuereinheit 6 verbunden. Mittels dieser Steuereinheit 6 wird das vergrößerte Bild der Probe oder eines Teils der Probe auf dem Monitor 18 angezeigt.

Über diesen Monitor 18, der beispielsweise als Berührungsbildschirm vorgesehen sein kann, kann der Benutzer einen gewünschten Teil der Probe 4 auswählen, der als Dissektat im Verlauf des Schneidprozesses geschnitten werden soll. Die Steuer-

- 11 -

einheit 6 kann den Laser 22 dementsprechend steuern, um diesen gewünschten Teil der Probe zu schneiden.

Um ein Dissektat zu empfangen, nachdem es aus der Probe 4 geschnitten wurde, wird ein Sammelgefäß 19 in einer vorbestimmten Sammelposition auf dem x-y-Tisch 2 unterhalb des Probenhalters 3 und folglich unterhalb der Probe 4 bereitgestellt. Wenn sich das Dissektat von der Probe trennt und in einer Abwärtsrichtung aufgrund der Schwerkraft fällt, wird es im Sammelgefäß 19 in der vorbestimmten Sammelposition gesammelt.

Wenn der Schneidprozess ohne Sammelgefäß 19 in der vorbestimmten Sammelposition durchgeführt wird, geht das Dissektat sehr wahrscheinlich verloren. Daher ist das Lasermikrodissektionssystem 100, insbesondere die Steuereinheit 6, dazu ausgelegt, eine bevorzugte Ausführungsform eines Verfahrens gemäß der Erfindung beispielsweise durch Ausführen einer entsprechenden Software durchzuführen. Als Folge davon wird der Schneidprozess nur dann eingeleitet, wenn das Sammelgefäß 19 als in der vorbestimmten Sammelposition vorgesehen detektiert wird, wie nachstehend mit Bezug auf Fig. 2 und Fig. 3 erläutert wird.

Wenn der Schneidprozess eingeleitet wird, wird ein Laserstrahl 21 vom Laser 22 emittiert, der z. B. ein UV-Laser 22 sein kann. Mittels des ersten Strahlteilers 13a wird der Laserstrahl 21 in das optische System 12 geleitet, das optische Elemente 14, 15 und 16 umfasst.

Eine Aperturereinheit 14 kann beispielsweise eine Irisblende oder eine Auswahl aus einer Anzahl von verschiedenen Lochblenden umfassen. Eine Fokussiereinheit 15 kann zum Ausgleichen von verschiedenen Brennpunktpositionen in einem unterschiedlichen Spektralbereich verwendet werden. Die Fokussiereinheit 15 kann auch verwendet werden, um eine spezielle Brennpunktposition oder eine kontinuierliche Veränderung der Brennpunktposition des Laserbrennpunkts während des Schneidvorgangs auszuwählen. Eine Dämpfereinheit 16 kann in der Winkelposition verän-

- 12 -

dert werden und die Dämpfung basiert auf dem Prinzip der Interferenz. Über den Strahlteiler 13b wird der Laserstrahl 21 in den Lichtweg 10a des Mikroskops 1 eingekoppelt.

5 Die Apertureinheit 14, die Fokussiereinheit 15 und die Dämpfungseinheit 16 können in ihrer Position und/oder Größe durch Steuersignale von der Steuereinheit 6 verändert werden. Folglich kann die Steuereinheit 6 den Laserstrahl 21 beeinflussen, um das Dissektat genau aus der Probe 4 zu schneiden. Die Probe 4 wird insbesondere mit Hilfe von individuellen Laserimpulsen geschnitten. Für diesen Zweck kann die
10 Steuereinheit 6 die Laserimpulse mit den Veränderungen der optischen Elemente 14, 15 und 16 und den Bewegungen des x-y-Tischs 2 synchronisieren. Der letzte Laserimpuls des Schneidprozesses kann beispielsweise ein Impuls mit einer relativ breiten Apertur des Laserstrahls 21 sein, um den letzten Teil der Schnittlinie zu schneiden und das Dissektat von der Probe 4 zu trennen, das dann in Richtung des
15 Sammelgefäßes 19 nach unten fällt. Nachdem das Dissektat aus der Probe 4 geschnitten ist, wird es im Sammelgefäß 19 in der vorbestimmten Sammelposition gesammelt.

Fig. 2 zeigt schematisch eine bevorzugte Ausführungsform eines Verfahrens gemäß
20 der Erfindung als Blockdiagramm.

In Schritt 201 wird die Probe 4 im Lichtweg 10a des Beleuchtungssystems 5 bzw. im Lichtweg 10b des Einfallsbeleuchtungssystems 7 vorgesehen. Für diesen Zweck wird der Probenhalter 3 auf dem x-y-Tisch 2 angeordnet.

25

In Schritt 202 wird das Beleuchtungssystem 5 aktiviert. Die Probe 4 wird folglich mittels des Beleuchtungssystems 5 beleuchtet und Licht, das durch die Probe 4 durchgelassen wird, wird mittels des Detektors 17 detektiert. Ein entsprechendes vergrößertes Bild der Probe 4 wird an den Benutzer auf dem Monitor 18 ausgegeben.
30

- 13 -

Alternativ oder zusätzlich kann das Beleuchtungssystem 7 aktiviert werden. Die Probe 4 reflektiert einen Teil des Lichts durch die Beleuchtung 7. Überdies kann die Probe 4 durch einen Teil des Lichts angeregt werden und kann Licht selbst erneut emittieren. Das reflektierte und das erneut emittierte Licht wird mittels des Detektors
5 17 detektiert.

In Schritt 203 wählt der Benutzer den gewünschten Teil der Probe 4 aus, der als Dissektat im Verlauf des Schneidprozesses geschnitten werden soll.

10 Licht, das mittels des Detektors 17 während dieser Schritte 202 und 203 detektiert wird, wird in einem ersten Modus detektiert, in dem bekannt ist, dass kein Sammelgefäß in der vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist. Vorzugsweise wird ein erster Helligkeitswert des detektierten Lichts in diesem ersten Modus festgestellt.

15 Nachdem dieser gewünschte Teil ausgewählt wurde, wird das Sammelgefäß 19 in der vorbestimmten Sammelposition in Schritt 204 automatisch oder manuell angeordnet. Durch Drücken einer speziellen Taste am Berührungsbildschirm 18 kann beispielsweise das Sammelgefäß 19 durch ein entsprechendes Positionierungssystem automatisch bereitgestellt und positioniert werden.

20 Anschließend wird eine Analyse 210 durch die Steuereinheit 6 durchgeführt. Im Verlauf dieser Analyse 210 analysiert die Steuereinheit 6 das durch den Detektor 17 detektierte Licht. Überdies führt die Steuereinheit 6 eine Bestimmung 220 durch, ob das Sammelgefäß 19 in der vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist. Diese
25 Bestimmung 220 wird auf der Basis dieser Analyse 210 durchgeführt.

Im Verlauf der Analyse 210 wird das detektierte Licht auf spezifische Änderungen, vorzugsweise auf eine bestimmte bzw. spezifische Differenz der Helligkeit, die dadurch verursacht wird, dass das Sammelgefäß 19 im Lichtweg des Beleuch-
30 tungssystems 5 oder 7 vorgesehen ist, analysiert.

- 14 -

Für diesen Zweck wird das Licht mittels des Detektors 17 in Schritt 205 in einem zweiten Modus detektiert, in dem vorausgesetzt wird, dass das Sammelgefäß 19 in der vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist. Vorzugsweise wird ein zweiter Helligkeitswert des detektierten Lichts in diesem zweiten Modus festgestellt.

5

In Schritt 206 vergleicht die Steuereinheit 6 das im ersten Modus detektierte Licht mit diesem im zweiten Modus detektierten Licht. Insbesondere wird der erste Helligkeitswert mit dem zweiten Helligkeitswert verglichen. Im Verlauf dieses Vergleichs wird speziell ausgewertet, ob die Helligkeit um einen entsprechenden speziellen Schwellenwert verringert oder erhöht ist.

10

Im Fall der Durchlichtbeleuchtung wird die Helligkeit des Detektionslichts um einen entsprechenden Schwellenwert verringert, wenn das Sammelgefäß 19 in der vorbestimmten Sammelposition im Lichtweg 10a des Beleuchtungssystems 5 vorgesehen ist.

15

Die Helligkeit wird zweckmäßig um einen entsprechenden Schwellenwert erhöht, wenn das Sammelgefäß 19 in der vorbestimmten Sammelposition im Lichtweg 10b des Auflichtbeleuchtungssystems 7 vorgesehen ist.

20

Wenn die spezielle Differenz der Helligkeit in Schritt 206 detektiert wird, wird daher geschlussfolgert, dass ein Sammelgefäß 19 in der vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist, und die Steuereinheit 6 leitet den Laserschneidprozess in Schritt 207 ein. In Schritt 208 steuert die Steuereinheit 6 den Schneidprozess und schneidet das Dissektat aus der Probe 4.

25

In Fig. 3 sind einige Elemente des Lasermikrodissektionssystems gemäß Fig. 1 schematisch gezeigt. In diesem speziellen Beispiel von Fig. 3 wird die Probe 4 mittels des Durchlichtbeleuchtungssystems 5 beleuchtet.

30

- 15 -

Fig. 3a charakterisiert das im ersten Modus detektierte Licht, in dem bekannt ist, dass kein Sammelgefäß 19 in der vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist. Fig. 3b charakterisiert das im zweiten Modus detektierte Licht, in dem das Sammelgefäß 19 in der vorbestimmten Sammelposition im optischen Weg 10a des Durchlichtbeleuchtungssystems 5 vorgesehen ist.

In Fig. 3a ist ein Bild 18a, das durch den Detektor 17 im ersten Modus aufgenommen werden kann, schematisch gezeigt. Das Bild 18a kann auf dem Monitor 18 dem Benutzer gezeigt werden.

10

In Fig. 3b ist ein entsprechendes Bild 18b schematisch gezeigt, das durch den Detektor 17 im zweiten Modus aufgenommen werden kann, wenn durch das montierte Sammelgefäß 19 und durch die Probe 4 durchgelassenes Licht detektiert wird. Wie zu sehen ist, ist die Helligkeit des Bildes 18b aufgrund des montierten Sammelgefäßes 19 in Bezug auf das Bild 18a verringert.

15

Bezugszeichenliste

100	Lasermikrodissektionssystem
20	1 Mikroskop, Durchlichtmikroskop
	2 x-y-Tisch
	3 Probenhalter
	4 Probe
	5 Beleuchtungssystem, Durchlichtbeleuchtungssystem
25	5a Lichtquelle
	6 Steuereinheit
	7 Beleuchtungssystem, Auflichtbeleuchtungssystem
	7a Lichtquelle
	8 Mikroskopständer
30	9 Objektiv
	10a Lichtweg

- 16 -

- 10b Lichtweg
- 11 Kondensor
- 12 optisches System
- 13a Strahlteiler
- 5 13b Strahlteiler
- 13c Strahlteiler
- 14 Aperturereinheit
- 15 Fokussiereinheit
- 16 Dämpfereinheit
- 10 17 Detektor
- 18 Monitor, Berührungsbildschirm
- 18a Vom Detektor im ersten Modus aufgenommenes Bild
- 18b Vom Detektor im zweiten Modus aufgenommenes Bild
- 19 Sammelgefäß
- 15 20 Okular
- 21 Laserstrahl
- 22 Laser

- 201 bis 208 Verfahrensschritte
- 20 210 Analyse
- 220 Bestimmung

Patentansprüche

1. Verfahren zum Durchführen einer Lasermikrodissektion, um ein Dissektat aus einer Probe (4) unter Verwendung eines Lasers (22) zu schneiden, mit den Schritten:
- 5 – Bereitstellen der Probe (4) in einem Lichtweg (10a, 10b) eines Beleuchtungssystems (5, 7);
- Beleuchtung der Probe (4) mittels des Beleuchtungssystems (5, 7);
- Detektion von Licht, das von der Probe (4) ausgeht, mittels eines Detektors (17);
- 10 – Analyse (210) des durch den Detektor (17) detektierten Lichts;
- Bestimmung (220) auf der Basis der Analyse (210), ob ein Sammelgefäß (19) zum Sammeln des Dissektats in einer vorbestimmten Sammelposition bereitgestellt ist, in der das Dissektat im Sammelgefäß (19) gesammelt wird, nachdem
- 15 es aus der Probe (4) geschnitten ist; und
- Einleitung des Laserschneidens des Dissektats aus der Probe (4) nur dann, wenn festgestellt wird, dass das Sammelgefäß (19) sich in der vorbestimmten Sammelposition befindet.
- 20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Analyse (210) einen Vergleich (205) von Licht, das mittels des Detektors (17) in einem ersten Modus detektiert wird, in dem bekannt ist, dass kein Sammelgefäß in der vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist, mit Licht, das mittels des Detektors (17) in einem zweiten Modus detektiert wird, in dem davon ausgegangen wird, dass ein Sammelgefäß (19) in der
- 25 vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist, umfasst.
3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Bestimmung, ob das Sammelgefäß (19) in der vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist, auf einer Detektion einer Differenz der Helligkeit des mittels des Detektors (17) detektierten Lichts, die
- 30 dadurch verursacht wird, dass das Sammelgefäß (19) im Lichtweg des Beleuchtungssystems (5, 7) vorgesehen ist, basiert.

- 18 -

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Probe (4) mittels des Beleuchtungssystems (5, 7) im Verlauf einer Durchlichtbeleuchtung und/oder einer Auflichtbeleuchtung beleuchtet wird.

5

5. Lasermikrodissektionssystem (100) zum Durchführen einer Lasermikrodissektion, das umfasst:

- einen Laser (22), der dazu ausgelegt ist, ein Dissektat aus einer Probe (4) zu schneiden;
- 10 – ein Beleuchtungssystem (5, 7), das dazu ausgelegt ist, Licht entlang eines Lichtweges (10a, 10b) zu emittieren;
- einen Detektor (17), der dazu ausgelegt ist, Licht, das von der Probe (4) ausgeht, die im Lichtweg (10a, 10b) des Beleuchtungssystems (5, 7) vorgesehen ist, zu detektieren; und
- 15 – eine Steuereinheit (6), die dazu ausgelegt ist,
 - eine Analyse (210) des durch den Detektor (17) detektierten Lichts durchzuführen;
 - eine Bestimmung (220) auf der Basis der Analyse (210) durchzuführen, ob ein Sammelgefäß (19) zum Sammeln des Dissektats in einer vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist, in der das Dissektat im Sammelgefäß
- 20 (19) gesammelt wird, nachdem es aus der Probe (4) geschnitten ist; und
 - das Laserschneiden des Dissektats aus der Probe (4) nur dann einzuleiten, wenn festgestellt wird, dass sich das Sammelgefäß (19) in der vorbestimmten Sammelposition befindet.

25

6. Lasermikrodissektionssystem (100) nach Anspruch 5, wobei die Steuereinheit (6) ferner dazu ausgelegt ist, im Verlauf der Analyse (210) Licht, das mittels des Detektors (17) in einem ersten Modus detektiert wird, in dem bekannt ist, dass kein Sammelgefäß in der vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist, mit Licht, das

30 mittels des Detektors (17) in einem zweiten Modus detektiert wird, in dem davon

- 19 -

ausgegangen wird, dass ein Sammelgefäß (19) in der vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist, zu vergleichen.

- 5 7. Lasermikrodissektionssystem (100) nach Anspruch 5, wobei die Steuereinheit (6) ferner dazu ausgelegt ist, die Bestimmung, ob das Sammelgefäß (19) in der vorbestimmten Sammelposition vorgesehen ist, auf der Basis einer Detektion einer Verringerung der Helligkeit des mittels des Detektors (17) detektierten Lichts durchzuführen, die dadurch verursacht wird, dass das Sammelgefäß (19) im Lichtweg des Beleuchtungssystems (5) vorgesehen ist.
- 10 8. Lasermikrodissektionssystem (100) nach Anspruch 5, wobei das Beleuchtungssystem ein Durchlichtbeleuchtungssystem (5) und/oder ein Auflichtbeleuchtungssystem (7) aufweist.

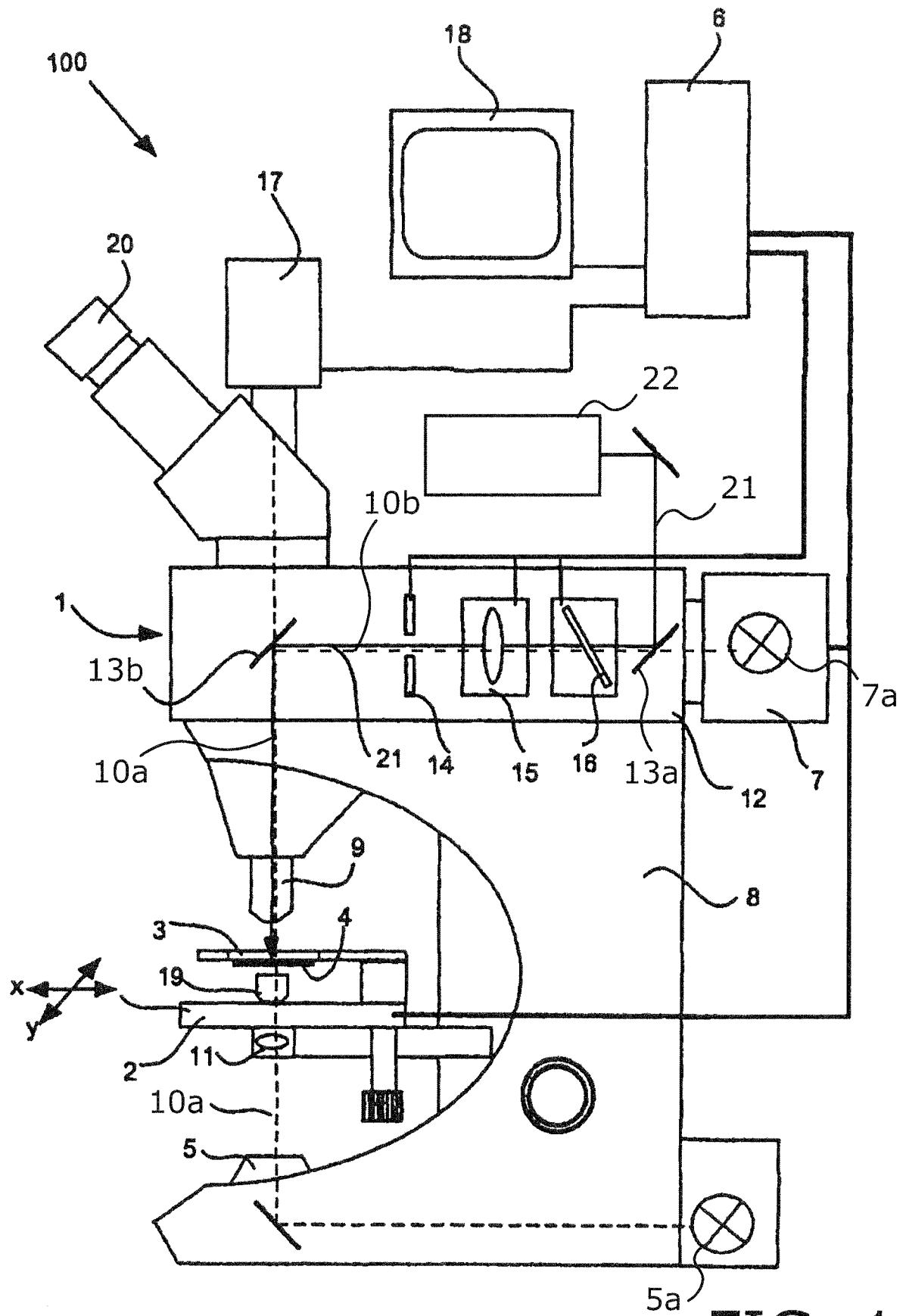


FIG. 1

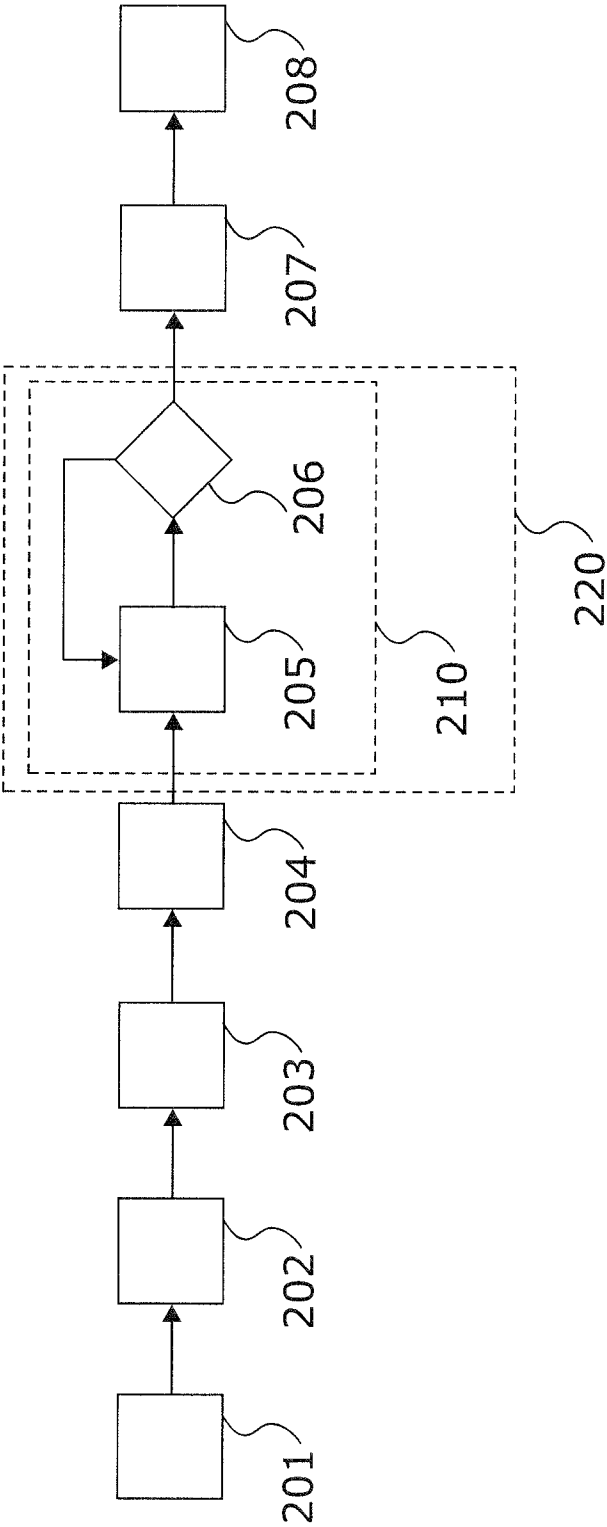


FIG. 2

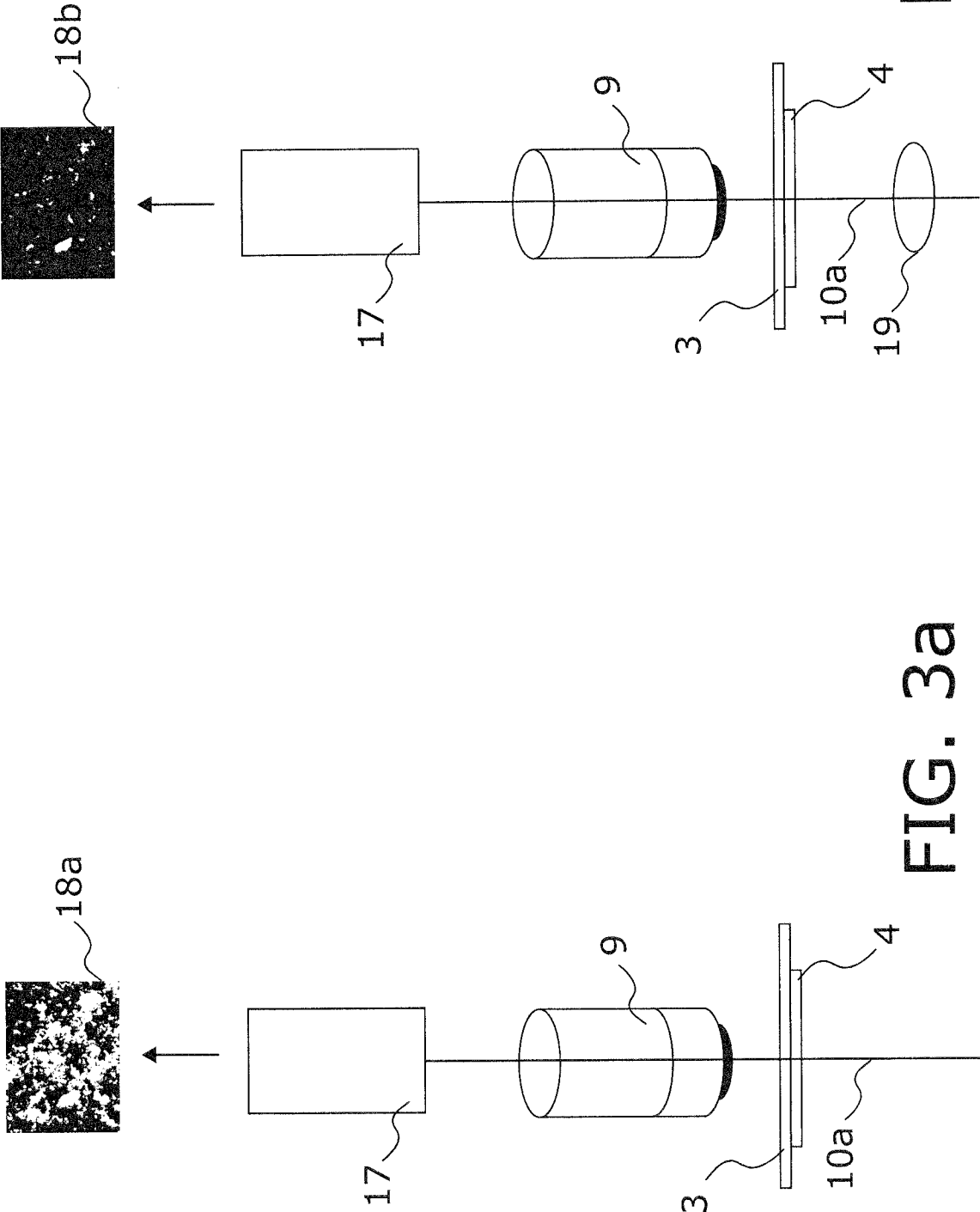


FIG. 3a

FIG. 3b

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/065788

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. G01N1/28 G01N21/31 G01N21/59 G02B21/32 G01N21/90
G01V8/00 G01V8/10
ADD. G01N35/04

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)

G01N G02B G01V

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 100 57 292 A1 (LEICA MICROSYSTEMS [DE]) 25 July 2002 (2002-07-25)	1,2,4-6, 8
Y	paragraph [0022] column 2, line 39 - column 2, line 42 -----	3,7
Y	US 8 722 357 B2 (LIFE TECHNOLOGIES CORPORATION) 13 May 2014 (2014-05-13)	3,7
A	column 9, line 61 - column 10, line 22 -----	1,2,4-6, 8
A	DE 10 2013 209455 A1 (LEICA MICROSYSTEMS CMS GMBH) 28 November 2013 (2013-11-28) paragraph [0001] figure 6 paragraph [0074] ----- -/-	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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 application or patent 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

Date of the actual completion of the international search

29 August 2017

Date of mailing of the international search report

07/09/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mensink, Rob

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/065788

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 10 2004 022484 A1 (PALM MICROLASER TECH GMBH [DE]; SCHUETZE KARIN [DE]; SCHUETZE RAIMUND) 19 January 2006 (2006-01-19) paragraph [0017] -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/065788

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
DE 10057292	A1	25-07-2002	DE 10057292 A1	25-07-2002
		EP 1207392 A1	22-05-2002	
		JP 3641454 B2	20-04-2005	
		JP 2002168740 A	14-06-2002	
		US 2002061261 A1	23-05-2002	

US 8722357	B2	13-05-2014	US 2006139621 A1	29-06-2006
		US 2014335560 A1	13-11-2014	

DE 102013209455	A1	28-11-2013	CN 104321632 A	28-01-2015
		DE 102013209455 A1	28-11-2013	
		JP 6118403 B2	19-04-2017	
		JP 2015517669 A	22-06-2015	
		US 2015125363 A1	07-05-2015	
		WO 2013174862 A1	28-11-2013	

DE 102004022484	A1	19-01-2006	DE 102004022484 A1	19-01-2006
		US 2007153369 A1	05-07-2007	
		WO 2005114104 A1	01-12-2005	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	G01N1/28	G01N21/31
	G01V8/00	G01V8/10
ADD.	G01N35/04	
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
G01N G02B G01V		
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)		
EPO-Internal, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 100 57 292 A1 (LEICA MICROSYSTEMS [DE]) 25. Juli 2002 (2002-07-25)	1,2,4-6, 8
Y	Absatz [0022] Spalte 2, Zeile 39 - Spalte 2, Zeile 42	3,7
Y	US 8 722 357 B2 (LIFE TECHNOLOGIES CORPORATION) 13. Mai 2014 (2014-05-13)	3,7
A	Spalte 9, Zeile 61 - Spalte 10, Zeile 22	1,2,4-6, 8
A	DE 10 2013 209455 A1 (LEICA MICROSYSTEMS CMS GMBH) 28. November 2013 (2013-11-28)	1-8
	Absatz [0001] Abbildung 6 Absatz [0074]	
	-/-	
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ 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" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. 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 Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
29. August 2017		07/09/2017
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Mensink, Rob

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 10 2004 022484 A1 (PALM MICROLASER TECH GMBH [DE]; SCHUETZE KARIN [DE]; SCHUETZE RAIMUND) 19. Januar 2006 (2006-01-19) Absatz [0017] -----	1-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2017/065788

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10057292 A1	25-07-2002	DE 10057292 A1	25-07-2002
		EP 1207392 A1	22-05-2002
		JP 3641454 B2	20-04-2005
		JP 2002168740 A	14-06-2002
		US 2002061261 A1	23-05-2002

US 8722357 B2	13-05-2014	US 2006139621 A1	29-06-2006
		US 2014335560 A1	13-11-2014

DE 102013209455 A1	28-11-2013	CN 104321632 A	28-01-2015
		DE 102013209455 A1	28-11-2013
		JP 6118403 B2	19-04-2017
		JP 2015517669 A	22-06-2015
		US 2015125363 A1	07-05-2015
		WO 2013174862 A1	28-11-2013

DE 102004022484 A1	19-01-2006	DE 102004022484 A1	19-01-2006
		US 2007153369 A1	05-07-2007
		WO 2005114104 A1	01-12-2005
