



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109313329 B

(45) 授权公告日 2021.11.09

(21) 申请号 201780038518.6

达尼洛·孔代洛

(22) 申请日 2017.12.22

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109313329 A

代理人 李慧慧 杨明钊

(43) 申请公布日 2019.02.05

(51) Int.Cl.

G02B 21/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

1704770.5 2017.03.24 GB

62/442,947 2017.01.05 US

(56) 对比文件

CN 103592754 A, 2014.02.19

CN 103592754 A, 2014.02.19

US 2015130920 A1, 2015.05.14

CN 101685239 A, 2010.03.31

CN 105301865 A, 2016.02.03

CN 106030241 A, 2016.10.12

CN 105008975 A, 2015.10.28

US 2015130920 A1, 2015.05.14

CN 102639989 A, 2012.08.15

CN 103399397 A, 2013.11.20

US 2016131887 A1, 2016.05.12

CN 105378538 A, 2016.03.02

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.12.20

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2017/058383 2017.12.22

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/127769 EN 2018.07.12

(73) 专利权人 伊鲁米那股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州

审查员 赵毓静

(72) 发明人 阿什肯·阿里安普尔 约翰·贝利
达斯汀·布莱尔 陈项岭(史蒂夫)
斯坦利·S·洪 西蒙·普林斯
莫瑞克·C·萧 周春宏(艾伦)

权利要求书3页 说明书14页 附图9页

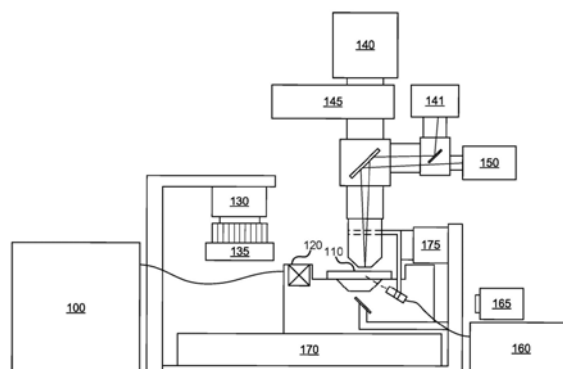
(54) 发明名称

预测性聚焦追踪装置和方法

一样品部位的经判定的聚焦设定之间的差异来判定的。

(57) 摘要

本申请提供一种成像系统,其可包括:样品台,其包含用以支撑样品容器的表面,该样品容器具有多个样品部位;光学台,其具有物镜,该光学台可相对于该样品台定位以对该样品部位处的样品成像;致动器,其物理上耦接至该样品台及该光学台中的至少一者以相对于该光学台移动该样品台,从而将该光学台聚焦至当前样品部位上;及驱动电路,其用以判定用于下一样品部位的聚焦设定且在该光学台经定位以对该下一样品部位处的样品成像之前将驱动信号提供至该致动器,其中该驱动信号的至少一个参数是使用用于该当前样品部位的聚焦设定与用于该下



1. 一种成像系统,其包含:

样品台,其包含用以支撑样品容器的表面,所述样品容器具有多个样品部位;

光学台,其具有物镜,所述光学台相对于所述样品台是可定位的以对所述多个样品部位处的样品成像;

第一光源,其用于照明所述多个样品部位中的当前样品部位;

聚焦激光器,其用于在所述第一光源照明所述当前样品部位时将一对光点投射到所述多个样品部位中的下一样品部位上;

致动器,其物理上耦接至所述样品台及所述光学台中的至少一者以相对于所述光学台移动所述样品台,从而将所述光学台聚焦至所述当前样品部位上;及

驱动电路,其用以响应于由图像传感器对所述一对光点的差分测量来判定用于所述下一样品部位的聚焦设定且在所述光学台经定位以对所述下一样品部位处的样品成像之前将驱动信号提供至所述致动器,其中所述驱动信号的至少一个参数是使用用于所述当前样品部位的聚焦设定与用于所述下一样品部位的经判定的聚焦设定之间的差异来判定的。

2. 如权利要求1所述的成像系统,其中所述致动器物理上耦接至所述样品台以移动所述样品台,从而调整所述样品台与所述光学台之间的距离。

3. 如权利要求1所述的成像系统,其还包含物理上耦接至所述样品台以调整所述样品台的倾斜的多个致动器。

4. 如权利要求1所述的成像系统,其中所述致动器物理上耦接至所述光学台以移动所述光学台,从而调整所述样品台与所述光学台之间的距离。

5. 如权利要求1所述的成像系统,其中所述致动器包含压电装置、音圈及驱动马达中的至少一者。

6. 如权利要求1所述的成像系统,其中用于所述下一样品部位的所述聚焦设定是使用历史文件来判定的,所述历史文件针对所述多个样品部位中的每一者包含预定聚焦设定。

7. 如权利要求6所述的成像系统,其中所述历史文件是藉由在先前成像操作期间测量至所述多个样品部位中的每一者的焦距来建立的。

8. 如权利要求1所述的成像系统,其中所述聚焦激光器是离轴聚焦系统的一部分,所述离轴聚焦系统用以在所述光学台及所述样品台中的至少一者经定位以对所述下一样品部位处的所述样品成像之前发射光束以照射在所述下一样品部位上。

9. 如权利要求8所述的成像系统,其中所述离轴聚焦系统还包含用以将自所述聚焦激光器发射的光分裂以用于离轴成像的差分分裂窗。

10. 如权利要求8所述的成像系统,其中所述离轴聚焦系统还包含被定位于自所述聚焦激光器发射的光的路径中用以将光分裂成所述一对光点的针孔光罩以及用以将自所述聚焦激光器发射的所述光分裂以用于离轴成像的差分分裂窗。

11. 如权利要求8所述的成像系统,其中所述离轴聚焦系统产生多个光点对,所述多个光点对包括在所述多个样品部位中的所述下一样品部位上的所述一对光点以及在所述多个样品部位中的所述当前样品部位上的一对光点。

12. 如权利要求11所述的成像系统,其还包含用以使所述多个光点对的反射重新被引导于图像传感器上的所要区域内的减缩光楔。

13. 如权利要求1所述的成像系统,其中所述样品容器包含流动池或滑槽。

14. 如权利要求1所述的成像系统,其中所述驱动信号的所述至少一个参数包含电流、电压及占空比中的至少一者。

15. 一种聚焦追踪方法,其包含:

针对样品容器上的正被扫描的当前样品部位判定样品台的第一聚焦位置;

使用第一光源照明所述当前样品部位;

在所述第一光源照明所述当前样品部位时,使用第二光源产生一对光点用以投射在待扫描的下一样品部位上;

使用投射在所述下一样品部位上的所述一对光点来判定针对所述下一样品部位的所述样品台的第二聚焦位置;

计算所述第一聚焦位置与所述第二聚焦位置之间的差异;及

将驱动信号发送至致动器以在所述样品台经定位以在所述下一样品部位处成像之前的时间 t 处相对于光学台将所述样品台自所述第一聚焦位置移动至所述第二聚焦位置,其中所述驱动信号的至少一个参数是使用所述第一聚焦位置与所述第二聚焦位置之间的差异来判定的。

16. 如权利要求15所述的方法,还包含通过查询历史文件来判定所述样品台的第三聚焦位置,所述历史文件针对所述样品容器上的多个坐标集合中的每一者包含预定聚焦设定。

17. 如权利要求16所述的方法,其中所述历史文件是藉由在先前成像操作期间测量至所述样品容器上的所述多个坐标集合中的每一者的焦距来建立的。

18. 如权利要求15所述的方法,其还包含基于所述第一聚焦位置与所述第二聚焦位置之间的差异来计算所述样品容器的斜度,其中所述驱动信号的所述至少一个参数是使用所述斜度来判定的。

19. 如权利要求18所述的方法,其还包含针对先前扫描的样品部位判定所述样品台的第三聚焦位置。

20. 如权利要求19所述的方法,其中所述样品容器的所述斜度是使用所述第一聚焦位置、所述第二聚焦位置及所述第三聚焦位置来判定的。

21. 如权利要求15所述的方法,其中产生所述一对光点包含在所述光学台及所述样品台内的至少一者经定位以对所述下一样品部位处的样品成像之前使用离轴聚焦系统发射所述一对光点以照射在所述下一样品部位上。

22. 如权利要求15所述的方法,其中相对于所述光学台将所述样品台自所述第一聚焦位置移动至所述第二聚焦位置包含移动所述样品台以调整样品与所述光学台之间的距离。

23. 如权利要求15所述的方法,其中相对于所述光学台将所述样品台自所述第一聚焦位置移动至所述第二聚焦位置包含移动所述光学台以调整样品与所述光学台之间的距离。

24. 如权利要求15所述的方法,其中所述时间 t 是使用所述第一聚焦位置与所述第二聚焦位置之间的差异来判定的。

25. 如权利要求15所述的方法,其中所述致动器包含音圈且所述方法还包含判定能够施加至所述音圈的驱动输出的最大量及使用所述驱动输出的最大量限制所述驱动信号中的电流的量。

26. 如权利要求15所述的方法,其中所述驱动信号的所述至少一个参数包含电流、电压

及占空比中的至少一者。

27. 一种聚焦追踪方法,其包含:

针对样品容器上的正被扫描的当前样品部位判定样品台的第一聚焦位置;

使用第一光源照明所述当前样品部位;

在所述第一光源照明所述当前样品部位时,使用第二光源产生一对光点用以投射在待扫描的下一样品部位上;

使用投射在所述下一样品部位上的所述一对光点来判定针对所述下一样品部位的所述样品台的第二聚焦位置;

使用所述第一聚焦位置及所述第二聚焦位置计算所述样品容器的斜度;及

将驱动信号发送至致动器以相对于光学台移动所述样品台,其中所述驱动信号是使用所述样品容器的所述斜度产生的。

28. 如权利要求27所述的方法,其还包含针对经扫描的先前样品部位判定所述样品台的第三聚焦位置,且其中所述斜度是使用所述第一聚焦位置、所述第二聚焦位置及所述第三聚焦位置来判定的。

29. 如权利要求27所述的方法,还包含通过查询历史文件来判定第三聚焦位置,所述历史文件针对所述样品容器上的多个坐标集合中的每一者包含预定聚焦设定。

30. 如权利要求29所述的方法,其中所述历史文件是藉由在先前成像操作期间测量至所述样品容器上的所述多个坐标集合中的每一者的焦距来建立的。

31. 如权利要求27所述的方法,其中产生所述一对光点包含在所述光学台及所述样品台至少一者经定位以对所述下一样品部位处的样品成像之前使用离轴聚焦系统发射所述一对光点以照射在所述下一样品部位上。

32. 如权利要求29或30所述的方法,其中所述斜度是使用所述第一聚焦位置、所述第二聚焦位置及所述第三聚焦位置来判定的。

预测性聚焦追踪装置和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请案要求2017年1月5日申请且题为“Predictive Focus Tracking Apparatus and Methods”的美国临时专利申请案第62/442,947号的权益,该美国临时专利申请案以全文引用的方式并入本文中。本申请案亦要求2017年3月24日申请且题为“Predictive Focus Tracking Apparatus and Methods”的英国专利申请案第1704770.5号的权益,该英国专利申请案要求2017年1月5日申请且题为“Predictive Focus Tracking Apparatus and Methods”的美国临时专利申请案第62/442,947号的优先权。

[0003] 背景

[0004] 生物学领域中的众多发展已受益于改良的成像系统及技术,诸如用于光学显微镜及扫描仪中的成像系统及技术。在使用这些成像系统进行成像期间维持准确聚焦对于成功的成像操作可以是重要的。因此,常常在使用系统之前校准系统的焦平面。然而,在例如较大样品容器的情况下,此校准可能不足以考虑跨越一个或多个样品的区域的变化。举例而言,考虑样品容器具有在由一组坐标界定的各个样品部位处的多个样品的状况。由于弯曲或翘曲或由于热改变或引起跨越样品容器的不规则性的其他因素,这些样品部位可在不同焦平面中。结果,当沿样品容器在各个样品部位处执行扫描操作时,一些系统执行实时聚焦。然而,存在与使系统重新聚焦于每一样品部位处相关联的延迟。此延迟影响可对样品容器内的各个样品成像的速度。

[0005] 概述

[0006] 在本文的实例中,提供生物分析仪器。更特定而言,各种实例描述用于在分析生物样品时使用的仪器的聚焦追踪系统及方法。

[0007] 本文中所揭示的技术的各种实例提供用于减少与光学扫描仪中的聚焦追踪相关联的延迟的系统及方法。在一些实例中,提供在到达样品部位之前导出这些样品部位的聚焦追踪误差信号信息的系统及方法。举例而言,此可藉由以下操作实现:将额外点添加至可用以预看从而获得在待检查的未来样品部位的一个或多个方向上的一个或更多个样品部位的聚焦信息的光学系统视场。在其他实例中,可针对样品容器产生及维持历史文件,其包括跨越该样品容器的多个样品部位的聚焦信息。当该样品容器经装载以用于成像操作时,其相关联的历史文件亦可经安装以提供所识别的样品部位中的每一者处的聚焦信息。在另外其他实例中,改良的致动器可用以增加实现聚焦的速度。

[0008] 在一些实例中,一种成像系统可包括:样品台,其包含用以支撑样品容器的表面,该样品容器具有多个样品部位;光学台,其具有物镜,该光学台可相对于该样品台定位以对该样品部位处的样品成像;致动器,其物理上耦接至该样品台及该光学台至少一者以相对于该光学台移动该样品台,从而将该光学台聚焦至当前样品部位上;及驱动电路,其用以判定用于下一样品部位的聚焦设定且在该光学台经定位以对该下一样品部位处的样品成像之前将驱动信号提供至该致动器,其中该驱动信号的至少一个参数是使用用于该当前样品部位的聚焦设定与用于该下一样品部位的经判定的聚焦设定之间的差异来判定的。

[0009] 在另外其他实例中,一种聚焦追踪方法可包括:针对样品容器上的正被扫描的当

前样品部位判定样品台的第一聚焦位置;针对待扫描的下一样品部位判定该样品台的第二聚焦位置;计算该第一聚焦位置与该第二聚焦位置之间的差异;及将驱动信号发送至台致动器以在该台经定位以在该下一样品部位处成像之前的时间 t 处相对于光学台将该样品台自该第一聚焦位置移动至该第二聚焦位置,其中该驱动信号的至少一个参数是使用该第一聚焦位置与该第二聚焦位置之间的该差异来判定的。

[0010] 在另外其他实例中,一种聚焦追踪方法包括:针对样品容器上的正被扫描的当前样品部位判定样品台的第一聚焦位置;针对待扫描的下一样品部位判定该台的第二聚焦位置;使用该第一聚焦位置及该第二聚焦位置计算该样品容器的斜度;及将驱动信号发送至台致动器以相对于光学台移动该样品台,其中该驱动信号是使用该样品容器的该斜度来产生的。

[0011] 应理解,如本文中所描述的本发明的实例中的每一者的任何各别特征/实例可按任何组合一起实施,且来自这些实例中的任何一者或更多者的任何特征/实例可按任何组合与如本文中所描述的其他方面的特征中的任一者一起实施。

附图说明

[0012] 根据一个或更多个实例,参看以下诸图详细地描述本文中所揭示的技术。提供这些图以促进读者对所揭示技术的理解,且并不意欲为详尽的或将揭示内容限于所揭示的精确形式。实际上,诸图中的图式仅出于说明的目的而提供,且仅描绘所揭示技术的典型或实例。此外应注意,出于说明清楚及容易起见,诸图中的组件未必已按比例绘制。

[0013] 图1说明图像扫描系统的一个实例的简化方块图,本文中所揭示的系统及方法可藉由该图像扫描系统实施。

[0014] 图2是说明根据本文中所揭示的系统及方法的一个实例的用于预测性聚焦追踪的示例性过程的图。

[0015] 图3是说明根据本文中所描述的系统及方法的一个实例的用于预测性聚焦追踪的示例性光学设计的图。

[0016] 图4A是说明根据本文中所描述的系统及方法的一个实例的用于预测性聚焦追踪的另一示例性光学设计的图。

[0017] 图4B是说明图4A中所展示的光学系统的一部分的替代视图的图。

[0018] 图5是说明用于使用诸如图3中所展示的光学系统的光学系统进行预测性聚焦的示例性过程的图。

[0019] 图6是说明根据本文中所描述的系统及方法的一个实例的用于使用所储存信息进行预测性聚焦追踪的示例性过程的图。

[0020] 图7是说明根据本文中所描述的系统及方法的一个实例的用于聚焦追踪的示例性聚焦控制系统的方块图。

[0021] 图8是说明根据本文中所描述的系统及方法的一个实例的 z 台控制器的示例性架构的图。

[0022] 图9是说明根据本文中所描述的系统及方法的一个实例的 z 台控制器的另一示例性架构的图。

[0023] 应理解,所揭示技术可在具有修改及更改的情况下实践,且所揭示技术仅由权利

要求及其等效物来限制。

具体实施方式

[0024] 本文中所揭示的技术的各种实例提供用于减少与光学扫描仪中的聚焦追踪相关联的延迟的系统及方法。在一些实例中,提供在到达样品部位之前导出这些样品部位的聚焦追踪误差信号信息的系统及方法。举例而言,此可藉由以下操作实现:将额外点添加至可用以预看从而获得在待检查的未来样品部位的一个或多个方向上的一个或多个样品部位的聚焦信息的光学系统视场。在其他实例中,可针对样品容器产生及维持历史文件,其包括跨越该样品容器的多个样品部位的聚焦信息。当该样品容器经装载以用于成像操作时,其相关联的历史文件亦可经安装以提供所识别的样品部位中的每一者处的聚焦信息。在另外其他实例中,改良的致动器可用以增加实现聚焦的速度。

[0025] 本文中所揭示的系统及方法的各种实例可提供预测性聚焦追踪系统及改良的聚焦致动器,其相较于常规解决方案允许增加扫描速度且改良聚焦控制。举例而言,该系统可经实施以允许以高扫描速度进行均匀的衍射限制成像,从而产生高数据采集速率。作为另一实例,一些实施可允许4倍扫描速度,从而引起扫描约120Gb/小时的数据。预测性聚焦技术及改良的致动器技术,诸如本文中所描述的这些技术可用以减少延迟且藉此有助于达成此类增加的扫描速度以及达成纳米尺度的聚焦精确度。

[0026] 在描述各种例示性系统及方法之前,描述可实施该系统及方法的示例性环境是有用的。一个此示例性环境是图像扫描系统的示例性环境,诸如图1中所说明的图像扫描系统的环境。示例性成像扫描系统可包括用于获得或产生区域的图像的装置。图1中所概述的实例展示背光设计的示例性成像配置。

[0027] 如在图1的实例中可看出,受试样品位于样品容器110上,该样品容器定位于样品台170上处于物镜142下方。光源160及相关联的光学件将诸如激光的光束引导至样品容器110上的所选样品部位。该样品发荧光且所得光由物镜142收集且被引导至光检测器140以检测荧光。样品台170相对于物镜142移动以将样品容器110上的下一样品部位定位于物镜142的焦点处。样品台110相对于物镜142的移动可藉由移动样品台本身、物镜、整个光学台或前述各者的任何组合来达成。其他实例亦可包括在静止样品上方移动整个成像系统。

[0028] 流体递送模块或装置100将试剂(例如,荧光核苷酸、缓冲剂、酶、切割试剂等)流引导至(及通过)样品容器110及废料阀120。在一些应用中,样品容器110可实施为流动池,其包括在样品容器110上的多个样品部位处的核酸序列簇。待定序的样品可衔接至流动池的基板以及其他可选组件。

[0029] 该系统亦包含温度站致动器130及加热器/冷却器135,该两者可视情况调节样品容器110内的流体的温度条件。可包括摄影机系统140以监视及追踪样品容器110的定序。摄影机系统140可例如实施为CCD摄影机,其可与滤光片切换组件145内的各种滤光片、物镜142及聚焦激光器/聚焦激光器组件150互动。摄影机系统140不限于CCD摄影机,且可使用其他摄影机及图像传感器技术。

[0030] 可包括光源160(例如,视情况包含多个激光器的组件内的激发激光器)或其他光源以经由穿过光纤接口161(其可视情况包含一个或多个重新成像透镜、光纤装设件等)的照明来照明样品内的荧光定序反应。低瓦灯165、聚焦激光器150及反向二向色件185亦呈

现于所展示的实例中。在一些应用中,聚焦激光器150可在成像期间关闭。在其他应用中,替代聚焦配置可包括第二聚焦摄影机(图中未示),其可是象限检测器、位置敏感检测器(PSD)或用以与数据收集并行地测量自表面反射的散射光束的部位的类似检测器。

[0031] 尽管说明为背光装置,但其他实例可包括来自激光器或其他光源的光,该光经引导穿过物镜142到达样品容器110上的样品上。样品容器110可最终装设于样品台170上,以提供样品容器110相对于物镜142的移动及对准。样品台可具有一个或更多个致动器以允许样品台在三个维度中的任一者中移动。举例而言,就笛卡尔坐标系而言,可提供致动器以允许该台相对于物镜在X、Y及Z方向上移动。这可允许样品容器110上的一个或更多个样品部位定位成与物镜142光学对准。

[0032] 聚焦(z轴)部件175在此实例中展示为经包括以控制光学部件在聚焦方向(通常被称作z轴或z方向)上相对于样品容器110的定位。聚焦部件175可包括一个或更多个致动器,其物理上耦接至光学台或样品台或其两者以相对于光学部件(例如,物镜142)移动样品台170上的样品容器110,从而为成像操作提供适当聚焦。举例而言,致动器可诸如藉由与各别台直接或间接地进行机械、磁性、流体或其他附接或接触而物理上耦接至该台。该一个或更多个致动器可经配置以使台在z方向上移动,同时将样品台维持在同一平面中(例如,维持垂直于光轴的高度或水平姿态)。该一个或更多个致动器亦可经配置以使台倾斜。举例而言,可进行此倾斜,使得可动态地调平样品容器110以考虑其表面中的任何斜度。

[0033] 系统的聚焦一般指使物镜的焦平面与所选样品部位处待成像的样品对准。然而,聚焦亦可指对系统进行调整以获得样品的表示的所要特性,诸如测试样品的图像的所要等级的清晰度或对比度。因为物镜的焦平面的有用场深度通常极小(有时约 $1\mu\text{m}$ 或小于 $1\mu\text{m}$),所以聚焦部件175紧密地遵循正被成像的表面。因为样品容器并非完全平整地固定在仪器中,所以聚焦部件175在沿扫描方向(通常被称作y轴)移动时可遵循此轮廓进行设置。

[0034] 可将自正被成像的样品部位处的测试样品发出的光引导至一个或更多个检测器140。检测器可包括例如CCD摄影机。可包括及定位光圈以仅允许自聚焦区域发出的光传递至检测器。可包括光圈以藉由滤出自在该聚焦区域外的区域发出的光分量来改良图像质量。可在滤光片切换组件145中包括发射滤光片,可选择该发射滤光片以记录确定的发射波长且切除任何杂散的激光。

[0035] 在各种实例中,样品容器110可包括一个或更多个基板,其上提供有样品。举例而言,在系统要分析大量不同的核酸序列的状况下,样品容器110可包括一个或更多个基板,待定序的核酸结合、附接或关联于该一个或更多个基板上。在各种实例中,基板可包括核酸可附接至的任何惰性基板或基质,诸如玻璃表面、塑料表面、乳胶、聚葡萄糖、聚苯乙烯表面、聚丙烯表面、聚丙烯酰胺凝胶、金表面及硅晶圆。在一些应用中,基板在跨越样品容器110以矩阵或阵列形成的多个部位处的通道或其他区域内。

[0036] 尽管未说明,但可提供控制器以控制扫描系统的操作。可实施控制器以控制系统操作的方面,诸如聚焦、台移动及成像操作。在各种应用中,可使用硬件、软件或前述各者的组合来实施控制器。举例而言,在一些实施中,控制器可包括一个或更多个CPU或处理器以及相关联的内存。作为另一实例,控制器可包含硬件或其他电路以控制操作。举例而言,此电路可包括以下中的一者或更多者:现场可编程门阵列(FPGA)、特殊应用集成电路(ASIC)、可编程逻辑设备(PLD)、复杂可编程逻辑设备(CPLD)、可编程逻辑阵列(PLA)、可编程阵列逻

辑 (PAL) 或其他类似的处理装置或电路。作为又一实例,控制器可包含此电路与一个或更多个处理器的组合。

[0037] 尽管本文中可在此示例性系统之上下文不时地描述系统及方法,但此仅是可实施这些系统及方法的一个实例。在阅读本说明书之后,本领域的普通技术人员将理解,可如何藉由此及其他扫描仪、显微镜及其他成像系统来实施本文中所描述的系统及方法。

[0038] 本文中所揭示的技术的实例提供用于进行预测性聚焦追踪以减少聚焦的延迟的系统及方法。图2是说明根据本文中所揭示的系统及方法的一个实例的用于预测性聚焦追踪的过程的图。现参看图2,在操作212处,系统判定当前聚焦设定。举例而言,系统可经配置以判定用于样品容器上的当前样品部位处的当前成像操作的聚焦设定。在各种实例中,可预先判定用于当前样品部位的此聚焦设定(例如,使用本文中所描述的预测性方法)。

[0039] 一般而言,在操作中,由聚焦激光器产生的聚焦光束被反射离开样品部位以测量所需聚焦,且样品台相对于光学台移动以将光学台聚焦至当前样品部位上。一般将样品台相对于光学台移动以用于聚焦描述为沿Z轴或在z方向上移动。术语“z轴”及“z方向”意欲与其一般在显微镜及成像系统技术中的使用一致地来使用,在显微镜及成像系统技术中,z轴是指焦轴。因此,z轴平移引起焦轴的长度增加或减小。可例如藉由相对于光学台移动样品台(例如,藉由移动样品台或光学元件或其两者)来进行z轴平移。因而,可藉由驱动物镜、光学台或样品台或前述各者的组合来进行z轴平移,前述各者中的任一者可藉致动与物镜或样品台或其两者功能性通信的一个或更多个服务器或马达或其他致动器来驱动。在各种实例中,致动器可经配置以使样品台相对于光学台倾斜以例如有效地调平垂直于光学成像轴线的平面上的样品容器。在执行此动态倾斜以有效地调平样品容器上的样品部位的情况下,此可允许样品容器在x及y方向上移动以用于扫描而在z轴上需极少移动或不需要移动。

[0040] 在操作216处,系统判定光学台将经定位以用于成像的下一样品部位。此下一样品部位可例如藉由用以相对于光学台移动样品台(例如,在x及y方向上)的扫描算法来判定。举例而言,在一些应用中,系统自一个样品部位移动至下一邻近样品部位直至所有所要样品部位被成像。在其他应用中,可实施其他扫描图案。

[0041] 系统接着判定用于此下一样品部位的聚焦设定。此说明于操作220处。作为预测性聚焦的部分,在定位物镜以用于下一样品部位处的成像操作之前判定用于此下一样品部位的聚焦设定。因此,在一些实例中,例如在系统正对当前样品部位成像时或在定位系统以对当前样品部位成像之前,可判定用于下一样品部位的聚焦设定。可一般使用数种不同的预测性聚焦技术中的任一者来判定用于下一样品部位的聚焦设定。举例而言,可藉由使用经引导至下一部位以预先判定下一部位的一个或更多个离轴预看聚焦光束来判定用于下一样品部位的聚焦设定。作为预测性聚焦的另一实例,可将一个或更多个光束引导至下一或其他未来样品部位、先前样品部位(例如,在反向扫描方向上)、在当前样品部位旁侧(相对于扫描行进方向(无论是垂直于行进方向抑或成其他角度)的旁侧)的样品部位,以除用于下一紧接样品部位的聚焦设定外或替代该聚焦设定,亦搜集用于各点的聚焦信息。

[0042] 作为预测性聚焦的又一实例,可在当前扫描操作之前判定用于样品载体上的多个样品部位的聚焦设定。可将用于多个样品部位中的每一者的这些聚焦设定以电子方式储存于用于给定样品容器的历史文件中,且在将样品容器重新装载至成像系统中以用于扫描操作时取回该聚焦设定。可在设置运行中进行用于样品载体的样品部位聚焦设定的预判定,

该设置运行可在例如无任何样品处于适当位置中的情况下运行。替代地,可在样品载体中的样品的操作性扫描运行期间进行预判定,且将其储存于历史文件以用于未来扫描操作。在各种实例中,可检查来自先前运行的图像质量且将其用以扩增或更新用于系统的先前所储存聚焦模型。在来自先前运行的图像质量是高的情况下,此信息可用以对历史文件评级或以相对较高的信赖等级对历史文件上的点评级。

[0043] 在操作226处,系统判定当前聚焦设定与下一聚焦设定之间的差异。此差异指示针对下一样品部位使系统聚焦将需要的光学台与样品台之间的距离的改变量。在操作230处,系统使用此信息计算聚焦改变设定。从当前样品部位至下一样品部位的聚焦设定的此差异提供用以判定控制输出的误差信号,该控制输出用以控制聚焦部件175中的聚焦致动器。

[0044] 举例而言,可实施系统以判定驱动信号的参数,该驱动信号将施加至致动器以相对于样品台移动光学台以用于下一采样操作。一般而言,对于较大 z 距离平移或较大斜度,将指定较大控制输出(例如,一个或更多个参数,诸如较大驱动电流、较大电压及较大占空比)。同样地,对于较小平移距离或较小斜度,将指定较小控制输出(例如,较小驱动电流、较低电压及较小占空比)。可例如藉由调整施加至致动器的电流或电压来调整控制输出。另外,在一些实例中,可基于聚焦改变所需的 z 距离平移量而调整将驱动信号施加至致动器的时间。举例而言,在所需距离较大的情况下,可较早施加驱动信号。然而,在其他实例中,无关于聚焦设定的差异,在当前部位处的采样完成之后尽可能早地施加驱动信号。在其他实例中,可将驱动信号以不同输出水平供应至多个致动器,从而替代沿 z 轴移动整个样品或除沿 z 轴移动整个样品外,亦使样品倾斜。

[0045] 可基于致动器类型及驱动要求而判定驱动信号的参数及施加驱动信号的时间。举例而言,一些致动器呈现电容式负载且要求在致动器被致动之前累积到某一水平的电荷。此致动器的实例包括压电致动器。诸如音圈致动器的其他致动器例如可呈现更多电感负载。此类致动器具有规定驱动信号参数的要求的不同特性。

[0046] 在操作232处,将经判定的驱动信号施加至致动器以执行聚焦校正。在各种实例中,将具有经判定参数的驱动信号提供至致动器以驱动该致动器,从而相对于样品台移动光学台以使系统聚焦。在一些实例中,可将经应用以使样品聚焦的实际聚焦调整与预测性聚焦模型比较以确保模型准确。同样地,图像质量可用以计量预测性聚焦模型的准确度。这些技术可例如用以确保系统中的噪声不影响测量。这些技术亦可用以改进预测性聚焦算法。在噪声或其他条件正影响预测性聚焦模型的完整性的情况下,可临时停用此特征直至条件被校正。

[0047] 如上文所提到,在一些实例中,可将诸如激光束的离轴光束引导至样品容器(例如,样品容器110)以判定用于样品容器的除正被采样的当前样品部位外的部位的聚焦设定。举例而言,可在当前样品部位之前(亦即,在扫描方向上)引导聚焦光束以测量用于除当前样品部位外的一个或更多个部位的所要聚焦设定。在其他实例中,可在前向、反向或侧向方向上引导一个或更多个光束,以搜集用于各个点的除用于下一紧接样品部位的聚焦设定外或替代该聚焦设定的聚焦信息。这些额外离轴光束可用以判定用于样品容器上的多个位置(例如,用于其他样品部位)的聚焦设定,且此信息可经储存且用于预测性聚焦判定。

[0048] 图3是说明根据本文中所描述的系统及方法的一个实例的用于预测性聚焦追踪的示例性光学设计的图。现参看图3,此示例性系统包括:样品容器110,其在此实例中是流动

池;及物镜142,其用以聚焦光以用于成像且用于聚焦至样品容器110的所要部位上。此实例中亦包括针孔光罩252、图像传感器254、重新成像透镜256、差分减缩光楔(differential reducing wedge)258、差分分裂窗(differential splitting window)260及聚焦投影透镜262。

[0049] 包含图4A及图4B的图4说明用于预测性聚焦追踪的另一示例性光学系统,其作为图3中所呈现的光学系统的替代物。特定而言,图4A说明用于预测性聚焦追踪的另一示例性光学设计。图4B是说明图4A中所展示的光学系统的一部分的替代视图的图。为避免混乱且促进读者的理解,在单一光束的情况下说明图4A中所展示的实例,该光束在此状况下是中心光束。本领域的普通技术人员将了解此系统在多于一个光束的情况下,诸如在3个光束(如图3中)的情况下将如何操作。如所描述,三光束系统可提供预看及后看聚焦追踪。

[0050] 现参看图4,激光器270产生用于聚焦光束的光且光学耦合至系统中。来自激光器270的光可例如经由光纤耦合至光束分光器棱镜272,诸如横向位移光束分光器。可视需要包括滤光片诸如用于源选择。棱镜272将传输光束分裂成大致具有相等强度的两个实质上平行的光点。可包括此棱镜以在聚焦模型中提供差分测量。

[0051] 衍射光栅274产生输入光束的多个复本。在其他实例中,光束分光器立方体或多个激光器源可用以产生多个光束。在三光束系统的状况下,衍射光栅274可针对两个输入光束中的每一者产生三个输出光束。针对一个输入光束的此情形的实例展示于图4B处。因为衍射光栅可产生发散的光束(亦如图4B中所展示),所以平顶或达夫(dove)棱镜276重新引导多个光束。在一些实例中,棱镜经配置使得光束会聚于物镜142的光瞳处,因此样品容器处的光束正交于样品容器。针对三输出光束配置的此情形的实例展示于图4B处。自样品容器接收到的信号经由光束分光器277返回且反射离开镜面279。因为每一光束对发散,所以接收棱镜280及282将光点合并至图像传感器284的焦平面上。在一些实例中,这些棱镜可实施为达夫棱镜及屋脊棱镜以折射及瞄准离开显微镜对象的射线以适配于图像传感器阵列上。屋脊棱镜可用以折射返回光束从而使光点对内的光点合并至图像传感器的焦平面上,且达夫棱镜用以折射前/后光点对从而使所有光点对合并至焦平面上。在三束预看的情况下,3个光束穿过屋脊棱镜的两个棱镜半部中的每一者。然而,在其他轴线上,光束发散,这是包括达夫棱镜以校正这些发散光束的原因。

[0052] 在上文参看图3及图4所描述的各种实例中,使用棱镜实施各种光学部件。可使用透镜实施这些部件中的一些或全部,然而,由于棱镜相较于其透镜对应物一般对未对准较不敏感,因此可需要这些部件。因为棱镜一般较小型且包括较少元件,所以相比透镜系统,棱镜亦可更合乎需要。

[0053] 图3及图4的实例中的物镜142提供样品容器上的大体圆形视场。在一个实例中,视场的中心是正被成像的当前样品部位。该视场内的扫描方向通常是x或y轴。出于论述的目的,将假定扫描方向在y方向上。诸如LED或激光源(未说明)的光源产生聚焦光束。在所说明的实例中,三个光束用以提供三点差分离轴预测性聚焦估计,一个光束用于当前样品部位且两个额外光束用于预看及后看聚焦追踪。这两个额外光束用以判定光学台与样品容器上的样品部位之间的沿z轴的焦距。

[0054] 在一个实例中,将一个光束朝向当前样品部位引导。如上文所提到,在此实例中,当前正成像的样品的样品部位大致在物镜142的视场的中心处。在两个额外聚焦光束中,在

扫描操作之前沿y轴(亦即,在+y方向上)引导一个光束,且在当前部位后方沿y轴(亦即,在-y方向上)引导另一光束。在一个实例中,将两个额外光束引导于在当前样品部位之前或后方某距离处的部位处,该距离是自视场的中心至边缘的距离的大约三分之一。在其他实例中,可提供除该两个光束外的数个额外聚焦光束。举例而言,如上文所指示,除中心光束外,亦可在+x、-x、+y、-y方向中之一或更多者上以及在+x、+y, +x、-y, -x、+y, -x、-y方向上引导一个或更多个光束。

[0055] 来自这些光束的信息可用以搜集关于样品容器(例如,样品容器110)上的多个部位的信息。举例而言,此信息可用以搜集及储存在多个样品部位处的用于样品容器上的样品部位的聚焦设定。使用这些额外聚焦光束获得的聚焦信息亦可用以计算区域中的样品容器的斜度,其指示沿样品容器的焦距的改变速率。举例而言,在三光束系统的状况下,系统使用已知扫描方向判定额外光束中的哪一者正在预看及哪一者正后看。来自该两个光束及来自中心光束的聚焦信息提供三个点,自该三个点可计算此区域内的样品容器的斜度。若包括额外光束且将其引导至旁侧,则可判定x及y方向上的斜度。系统可使用该斜度预测前向方向上的聚焦改变,且使用此信息判定待应用以驱动致动器的驱动信号的一个或更多个参数。举例而言,控制输出可与该区域中检测到的斜度成比例。在斜度较大的情况下,例如可施加较高水平的电流以允许z台更快速地移动至用于下一样品部位的位置中。无论样品部位是沿连续样品的部位抑或在样品容器上的离散部位,关于在系统经定位以扫描下一样品部位之前的聚焦距离的此信息允许以预测方式执行聚焦操作。

[0056] 在其他实例中,斜度信息可进一步用以相对于光学台调平样品容器。这可例如藉由使样品台倾斜来进行。在相对于光学台调平样品台的情况下,扫描可在x及y方向上进行而在z方向上具有极少进一步调整或无进一步调整。因为样品容器跨越其区域可能并不均匀,所以在扫描进行时,此调平可在连续或规则基础上进行以向成像系统呈现相对水平的样品表面。在各种实例中,可藉由提供三个或大于三个致动器来实现调平,这些致动器各自被独立地驱动以允许样品台相对于光学台倾斜。

[0057] 图5是说明用于使用诸如图3中所展示的光学系统的光学系统进行预测性聚焦的示例性过程的图。在图3的背景下及在具有中心聚焦光束、预看光束及后看光束的示例性三点离轴配置的背景描述图5中所说明的过程。在操作320处,光源(例如,激光器或LED光源)产生将用于预测性聚焦操作的聚焦光。在一些应用中,来自激光器的光耦合至光纤中且光纤的输出经准直。在操作322处,背面照明针孔光罩252(在图3的状况下)。在图3中所说明的实例中,对应于示例性三点离轴预测性聚焦系统,提供三个针孔。

[0058] 在一些成像系统中,将聚焦光束分裂成两个光束且使这些光束穿过物镜142的边缘可以是有利的。在此配置中,在样品容器110移动且聚焦光束自样品容器110反射离开时,其角度改变。因为此配置提供较长杆臂,所以样品容器110的运动引起摄影机上的图像的较大移动。因此,可更易于在图像传感器上检测到z方向上的改变。因此,在操作324处,将三个聚焦光束分裂成六个光束。在图3中所说明的实例中,聚焦投影透镜262将三个光束投影至差分分裂窗260上,且差分分裂窗260将其分裂成六个光束,两个用于中心光束,且两者用于预看光束及两者用于后看光束。因此,在一些实例中,可将聚焦光束及额外预看/后看/旁视光束各自分裂成两个光束。在存在一个中心光束、一个预看光束及一个后看光束的以上实例中,该三个光束将分裂成六个单独光束。

[0059] 在操作324处,将针孔成像至样品容器110上。在图3中所说明的实例中,这些光束各自藉由差分分裂窗260分裂成两个光束,从而产生总计六个光束。差分分裂窗260可实施为衍射光栅以分裂每一聚焦光束,藉此针对每一聚焦光束产生多个光束。因为来自衍射光栅的光束通常发散,所以可包括横向位移棱镜(图3中未说明)以使这些光束会聚在物镜142的入射光瞳处。物镜142将这些光束成像至样品容器110上。如上文所描述,该光束可成像为中心光束、预看光束及后看光束。

[0060] 在操作326处,将来自这些光束的反射成像至图像传感器上。因为这些光束可发散且因此不落在图像传感器的区域内,所以可提供差分减缩光楔258及重新成像透镜256以将光点聚焦及置放至图像传感器上。

[0061] 在操作328处,可自成像至输入传感器上的光束计算聚焦校正量。如上文所提到,可计算来自物镜的视场内的点的聚焦信息且将其用以判定聚焦校正量。举例而言,来自三个光束的聚焦信息可用以计算沿样品部位的样品容器的斜度。该斜度可用以计算一个或更多个驱动信号参数(例如,电流水平、电压水平、占空比、接通时间等)以驱动致动器,从而相对于光学台调整样品台以用于下一样品部位。在操作330处,藉由将经判定的一个或更多个驱动信号参数以适当水平提供至致动器来执行聚焦校正。

[0062] 尽管图3或图4中未说明,但本领域的普通技术人员在阅读本说明书之后将了解,可包括控制器以控制预测性聚焦追踪的操作。在一些实例中,可使用处理器系统,其具有执行程序代码以控制系统的操作的一个或更多个处理器。然而,对于高速系统,使用硬件解决方案以控制系统的操作可以是有利的,诸如藉由使用以下各者中之一或更多者:FPGA、ASIC、PLD、CPLD、PLA、PAL或其他类似电路。

[0063] 如上文所提到,预测性聚焦追踪的又一方法使用关于给定样品容器的聚焦设定的所储存信息以控制在实时操作期间系统的聚焦。举例而言,可扫描样品容器且针对样品容器上的多个样品部位中的每一者判定聚焦设定。图6是说明根据本文中所描述的系统及方法的一个实例的用于使用所储存信息进行预测性聚焦追踪的示例性过程的图。现参看图6,在操作360处,扫描样品容器(例如,样品容器110)。在此扫描操作期间,测量用于样品容器上的多个样品部位中的每一者的聚焦设定。对于具有离散样品部位的样品容器,可在这些离散部位中的每一者处测量聚焦量。对于具有连续样品的样品容器,可在跨越容器的多个部位中的每一者处测量聚焦设定,其中可基于样品扫描所要的分辨率而判定部位的数量以及这些部位之间的间隔。在操作362处,储存用于样品容器的聚焦设定。可将这些聚焦设定以电子方式储存于内存中的历史文件中,使得可在扫描操作期间取回该设定以供稍后使用。可将历史文件或其中的信息标记为经识别成含有用于该特定样品容器的聚焦信息。

[0064] 在操作364处,将样品容器装载至扫描系统中以用于扫描操作。对于实际成像操作,样品容器将包括待成像的一个或多个样品。样品容器可包括用以唯一地识别样品容器的识别符。在一些实例中,可按类别来识别样品容器,而在其他实例中,可个别地识别样品容器。可藉由使用者将样品容器标识符键入至系统中,或可在将样品容器装载至系统中时以光学方式或以电子方式检测样品容器标识符。

[0065] 在操作366处,获取用于经识别的样品容器的所储存聚焦设定。在此操作中,样品容器的标识符可用以识别含有用于该样品容器的所储存聚焦设定的文件。在已识别适当历史文件的情况下,在操作368处,可使用含于该文件中的所储存设定为正对该样品容器进行

的扫描执行预测性聚焦操作。举例而言,可使用储存于历史文件中的聚焦设定计算斜度信息,且可使用此斜度信息判定在成像操作期间施加至致动器的驱动信号的参数。

[0066] 在上文所描述的实例中,使用预测性聚焦信息判定用于当前样品部位的聚焦设定与用于未来部位的聚焦设定之间的差异。可呈误差信号形式的此差异用以产生驱动致动器的具有适当信号参数的驱动信号,该致动器移动至正被驱动的台。图7是说明根据本文中所描述的系统及方法的一个实例的用于聚焦追踪的示例性聚焦控制系统的方块图。此示例性聚焦控制系统包括聚焦追踪电路432,其经配置以判定当前及预看聚焦设定,这些设定用以产生驱动z台434中的聚焦追踪反馈回路的驱动信号。如图7的实例中所说明,将基于聚焦设定差异的命令452馈入至z台434。

[0067] 在此实例中,z台434经配置以移动物镜446(例如,物镜142)。致动器444响应于由Z台放大器438提供的驱动信号而移动光学台,且特定而言,移动物镜446。如上文所提到,致动器444可包括压电致动器、音圈致动器、马达或其他类似致动器。编码器442提供关于致动器位置及其移动的信息。此编码器信息454可经由z台控制器436反馈回至聚焦追踪电路432且可用于判定误差信号。

[0068] 图8是说明根据本文中所描述的系统及方法的一个实例的z台控制器的示例性架构的图。此示例性控制器并有前馈及反馈控制两者以产生控制台致动器的驱动信号。在其他实例中,此可实施为控制系统的误差信号及前馈控制分支两者的比例积分微分(PID)控制。如此实例中所说明,计算目标聚焦设定与实际聚焦设定之间的差异且将其馈入至控制块488。亦经由前馈路径476发送位置信息且将其添加至控制块488的输出信号。来自控制块488内的驱动电路的此输出信号提供控制输出信号,其用以驱动致动器490。如所展示,经由前馈路径476提供目标聚焦位置与当前实际位置之间的差异的量值以调整控制输出信号。

[0069] 图9是说明根据本文中所描述的系统及方法的一个实例的z台控制器的另一示例性架构的图。此实例亦并有反馈及前馈控制。在操作中,目标聚焦设定(例如,目标z位置570)用以命令台的位置。将目标z位置570提供至控制器588,该控制器判定命令致动器590定位该台所需的驱动信号。控制器588亦可包括产生驱动信号的驱动电路。使用目标聚焦设定(目标z位置570)与可由例如致动器590提供的当前聚焦设定(实际z位置572)之间的差异的量值来进行驱动信号判定。在此实例中以及在先前实例中,藉由来自前馈控制路径576的信号来调整用以驱动致动器的驱动信号。然而,在图9的实例中,由聚焦追踪电路592产生所测量的聚焦校正信号578。可例如使用预看预测性聚焦追踪或基于如上文所描述的历史数据的预测性聚焦追踪或使用其他预测性聚焦追踪技术来判定校正信息。将校正信息添加至所命令的台位置以根据用于扫描操作的聚焦设定的改变的斜率而调整驱动信号。

[0070] 如上文所提到,在各种实例中,致动器可用以藉由重新定位样品台或光学台(或其部分)或其两者来相对于光学台定位样品台,以达成所要聚焦设定。在一些实例中,压电致动器可用以移动所要台。在其他实例中,音圈致动器可用以移动所要台。在一些应用中,音圈致动器的使用相较于其压电对应物可提供减少的聚焦延迟。在使用音圈致动器的情况下,线圈大小可选择为提供所要移动所必要的最小线圈大小,使得线圈中的电感亦可减至最小。限制线圈大小且因此限制其电感提供更快的反应时间且需要较小电压来驱动致动器。

[0071] 如上文所描述,无关于所使用的致动器,来自除当前样品部位外的点的聚焦信息

可用以判定用于扫描操作的聚焦设定的改变的斜率或量值。此信息可用以判定是否较早地将驱动信号馈入至致动器及如何设定驱动信号的参数。另外,在一些实例中,系统可经预校准以允许针对致动器判定驱动阈值。举例而言,系统可经配置以将驱动信号以不同水平的控制输出供应至致动器,从而判定致动器可承受而不会变得不稳定的控制输出的最高量(例如,驱动电流的最大量)。这可允许系统判定待施加至致动器的最大控制输出量。

[0072] 虽然上文已描述了所揭示技术的各种实例,但应理解,该实例已仅藉由实例呈现且并非限制性的。同样地,各种图可描绘所揭示技术的示例性架构或其他配置,进行此描绘以辅助理解可包括于所揭示技术中的特征及功能性。所揭示技术不限于所说明的示例性架构或配置,但所要特征可使用多种替代架构及配置来实施。实际上,对本领域技术人员将明显的是可如何实施替代功能性、逻辑或物理分割及配置以实施本文中所揭示的技术的所要特征。并且,除本文中所描绘的名称外的众多不同构成模块名称可应用于各种分区。另外,关于流程图、操作描述及方法权利要求,除非上下文另外规定,否则步骤在本文中呈现的次序不应要求各种实例被实施为以相同次序执行所叙述的功能性。

[0073] 尽管上文关于各种实例及实施对所揭示技术进行了描述,但应理解,在个别实例中的一者或更多者中所描述的各种特征、方面及功能性在其适用性上不限于对其进行描述时所涉及的特定具体实例,而是可单独或以各种组合应用于所揭示技术的其他实例中的一者或更多者,无论这些实例是否进行了描述以及这些特征是否作为所描述实例的一部分而呈现。因此,本文中所揭示的技术的广度及范围应不由上述实例中的任一者来限制。应了解,前述概念的所有组合(限制条件为这些概念并不相互矛盾)预期为本文中所揭示的本发明主题的部分。特定而言,在本发明所附的所主张主题的所有组合预期为本文中所揭示的本发明主题的部分。

[0074] 除非另外明确地陈述,否则本文档中所使用的术语及词组及其变体应解释为与限制性相反的开放式。作为前述内容的实例:术语“包括”应理解为意谓“包括但不限于”或其类似者;术语“实例”用以提供所论述的项目的实例例项,而非该项目的详尽或限制性清单;术语“一(a或an)”应理解为意谓“至少一个”、“一个或更多个”或其类似者;且诸如“习知”、“传统”、“常规”、“标准”、“已知”及具有类似含义的术语的形容词不应解释为将所描述项目限于给定时间段或限于截至给定时间可获得的项目,而是应理解为涵盖现在或在未来的任何时间可获得或已知的习知、传统、常规或标准技术。术语包含(comprising)在本文中意欲为开放式的,不仅包括所叙述要素,而且包括任何其他要素。同样地,在本文档提及本领域技术人员将明显或已知的技术时,这些技术涵盖现在或在未来的任何时间对熟练技术人员明显或已知的技术。

[0075] 术语“耦接”指直接或间接的接合、连接、紧固、接触或链接,且可指各种形式的耦接,诸如物理、光学、电、流体、机械、化学、磁性、电磁、通信或其他耦接,或前述各者的组合。在指定一种形式的耦接的情况下,此并不暗示排除其他形式的耦接。举例而言,一个部件物理地耦接至另一部件可指该两个部件的物理附接或其间的接触(直接地或间接地),但不排除该部件之间的其他形式的耦接,诸如通信链路(例如,RF或光学链路)亦以通信方式耦接该两个部件。同样地,各种术语本身并不意欲相互排斥。举例而言,流体耦接、磁性耦接或机械耦接以及其他耦接可以是一种形式的物理耦接。

[0076] 在一些情况下,拓宽词语及词组,诸如“一个或更多个”、“至少”、“但不限于”或其

他类似词组的存在不应理解为意谓在可能不存在这些拓宽词组的情况下预期或需要较狭窄状况。术语“部件”的使用并不暗示描述或主张作为部件的部分的元件或功能性全部配置在共同封装中。实际上，部件的各种元件（包括结构元件）中的任一者或全部可组合于单一封装中或单独地维持，且可进一步分散于多个分组或封装中。

[0077] 另外，关于实例图及其他说明来描述本文中所阐述的各种实例。如本领域技术的普通人员在阅读本文档之后将变得明显，可实施所说明的实例及其各种替代例而不限于所说明的实例。举例而言，方块图及其随附描述不应被视为要求特定架构或配置。

[0078] 应了解，前述概念及下文更详细论述的额外概念的所有组合（限制条件为这些概念并不相互矛盾）预期为本文中所揭示的本发明主题的部分。特定而言，在本发明所附的所主张主题的所有组合预期为本文中所揭示的本发明主题的部分。

[0079] 本公开提供了以下方面：

[0080] 1) 一种成像系统，其包含：

[0081] 样品台，其包含用以支撑样品容器的表面，所述样品容器具有多个样品部位；

[0082] 光学台，其具有物镜，所述光学台相对于所述样品台是可定位的以对所述样品部位处的样品成像；

[0083] 致动器，其物理上耦接至所述样品台及所述光学台至少一者以相对于所述光学台移动所述样品台，从而将所述光学台聚焦至当前样品部位上；及

[0084] 驱动电路，其用以判定用于下一样品部位的聚焦设定且在所述光学台经定位以对所述下一样品部位处的样品成像之前将驱动信号提供至所述致动器，其中所述驱动信号的至少一个参数是使用用于所述当前样品部位的聚焦设定与用于所述下一样品部位的经判定的聚焦设定之间的差异来判定的。

[0085] 2) 如1)所述的成像系统，其中所述致动器物理上耦接至所述样品台以移动所述样品台，从而调整所述样品台与所述光学台之间的距离。

[0086] 3) 如1)所述的成像系统，其还包含物理上耦接至所述样品台以调整所述样品台的倾斜的多个致动器。

[0087] 4) 如1)所述的成像系统，其中所述致动器物理上耦接至所述光学台以移动所述光学台，从而调整所述样品台与所述光学台之间的距离。

[0088] 5) 如1)所述的成像系统，其中所述致动器包含压电装置、音圈及驱动马达中的至少一者。

[0089] 6) 如1)所述的成像系统，其中用于下一样品部位的所述聚焦设定是使用历史文件来判定的，所述历史文件针对所述多个样品部位中的每一者包含预定聚焦设定。

[0090] 7) 如6)所述的成像系统，其中所述历史文件是藉由在先前成像操作期间测量至所述多个样品部位中的每一者的焦距来建立的。

[0091] 8) 如1)所述的成像系统，其还包含离轴聚焦系统，所述离轴聚焦系统用以在所述光学台及所述样品台至少一者经定位以对所述下一部位处的所述样品成像之前发射光束以照射在所述下一样品部位上。

[0092] 9) 如8)所述的成像系统，其中所述离轴聚焦系统包含光源及用以将自所述光源发射的光分裂以用于离轴成像的差分分裂窗。

[0093] 10) 如8)所述的成像系统，其中所述离轴聚焦系统包含光源、被定位于自所述光源

发射的光的路径中的针孔光罩以及用以将自所述光源发射的所述光分裂以用于离轴成像的差分分裂窗。

[0094] 11) 如8) 所述的成像系统, 其中所述离轴聚焦系统产生多个光束以允许在多于一个扫描方向上的离轴采样。

[0095] 12) 如11) 所述的成像系统, 其还包含用以使所述离轴光束的反射重新被引导于图像传感器上的所要区域内的减缩光楔。

[0096] 13) 如1) 所述的成像系统, 其中所述样品容器包含流动池或滑槽。

[0097] 14) 如1) 所述的成像系统, 其中所述驱动信号的所述至少一个参数包含电流、电压及占空比中的至少一者。

[0098] 15) 一种聚焦追踪方法, 其包含:

[0099] 针对样品容器上的正被扫描的当前样品部位判定样品台的第一聚焦位置;

[0100] 针对待扫描的下一样品部位判定所述样品台的第二聚焦位置;

[0101] 计算所述第一聚焦位置与所述第二聚焦位置之间的差异; 及

[0102] 将驱动信号发送至台致动器以在所述台经定位以在所述下一样品部位处成像之前的时间 t 处相对于光学台将所述样品台自所述第一聚焦位置移动至所述第二聚焦位置, 其中所述驱动信号的至少一个参数是使用所述第一聚焦位置与所述第二聚焦位置之间的差异来判定的。

[0103] 16) 如15) 所述的方法, 其中判定所述台的第二聚焦位置包含查询历史文件, 所述历史文件针对所述样品容器上的多个坐标集合中的每一者包含预定聚焦设定。

[0104] 17) 如16) 所述的方法, 其中所述历史文件是藉由在先前成像操作期间测量至所述样品容器上的所述多个坐标集合中的每一者的焦距来建立的。

[0105] 18) 如15) 所述的方法, 其还包含基于所述第一聚焦位置与所述第二聚焦位置之间的差异来计算所述样品容器的斜度, 其中所述驱动信号的所述参数是使用所述斜度来判定的。

[0106] 19) 如18) 所述的方法, 其还包含针对先前扫描的样品部位判定所述台的第三聚焦位置。

[0107] 20) 如19) 所述的方法, 其中所述样品容器的所述斜度是使用所述第一聚焦位置、所述第二聚焦位置及所述第三聚焦位置来判定的。

[0108] 21) 如15) 所述的方法, 其中判定第二聚焦位置包含在所述光学台及所述样品台中的至少一者经定位以对所述下一部位处的样品成像之前使用离轴聚焦系统发射光束以照射在所述下一样品部位上。

[0109] 22) 如15) 所述的方法, 其中相对于所述光学台将所述样品台自所述第一聚焦位置移动至所述第二聚焦位置包含移动所述样品台以调整样品与所述光学台之间的距离。

[0110] 23) 如15) 所述的方法, 其中相对于所述光学台将所述样品台自所述第一聚焦位置移动至所述第二聚焦位置包含移动所述光学台以调整样品与所述光学台之间的距离。

[0111] 24) 如15) 所述的方法, 其中所述时间 t 是使用所述第一聚焦位置与所述第二聚焦位置之间的差异来判定的。

[0112] 25) 如15) 所述的方法, 其中所述台致动器包含音圈且所述方法还包含判定可施加至所述音圈的驱动输出的最大量及使用所述驱动输出的最大量限制所述驱动信号中的电

流的量。

[0113] 26) 如15) 所述的方法, 其中所述驱动信号的所述至少一个参数包含电流、电压及占空比中的至少一者。

[0114] 27) 一种聚焦追踪方法, 其包含:

[0115] 针对样品容器上的正被扫描的当前样品部位判定样品台的第一聚焦位置;

[0116] 针对待扫描的下一样品部位判定所述样品台的第二聚焦位置;

[0117] 使用所述第一聚焦位置及所述第二聚焦位置计算所述样品容器的斜度; 及

[0118] 将驱动信号发送至台致动器以相对于光学台移动所述样品台, 其中所述驱动信号是使用所述样品容器的所述斜度产生的。

[0119] 28) 如27) 所述的方法, 其还包含针对经扫描的先前样品部位判定所述样品台的第三聚焦位置, 且其中所述斜度是使用所述第一聚焦位置、所述第二聚焦位置及所述第三聚焦位置来判定的。

[0120] 29) 如27) 所述的方法, 其中判定第二聚焦位置包含查询历史文件, 所述历史文件针对所述样品容器上的多个坐标集合中的每一者包含预定聚焦设定。

[0121] 30) 如27) 所述的方法, 其中所述历史文件是藉由在先前成像操作期间测量至所述样品容器上的所述多个坐标集合中的每一者的焦距来建立的。

[0122] 31) 如27) 所述的方法, 其中判定第二聚焦位置包含在所述光学台及所述样品台中的至少一者经定位以对所述下一部位处的样品成像之前使用离轴聚焦系统发射光束以照射在所述下一样品部位上。

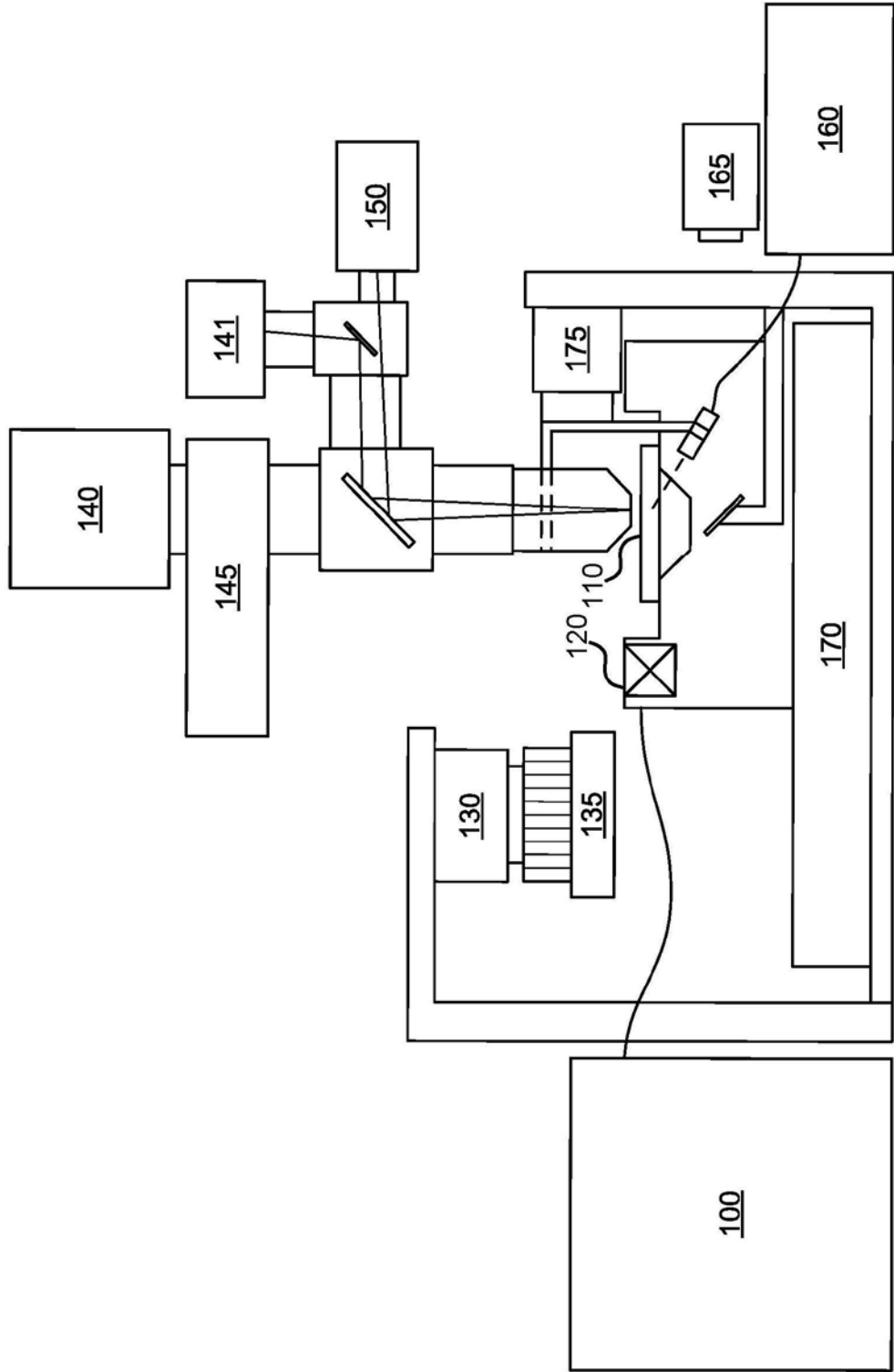


图1

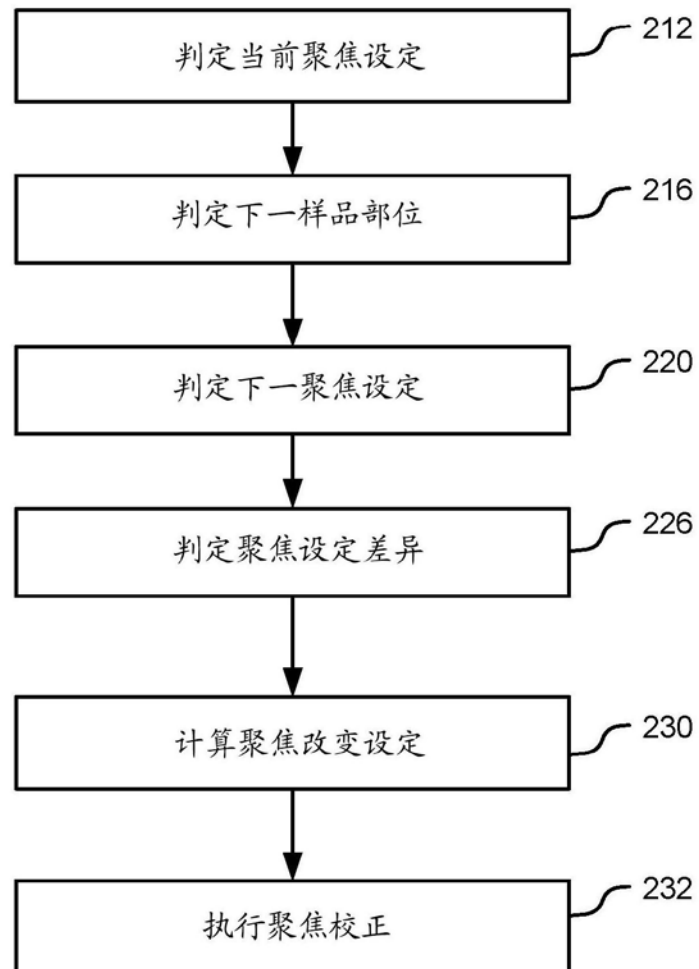


图2

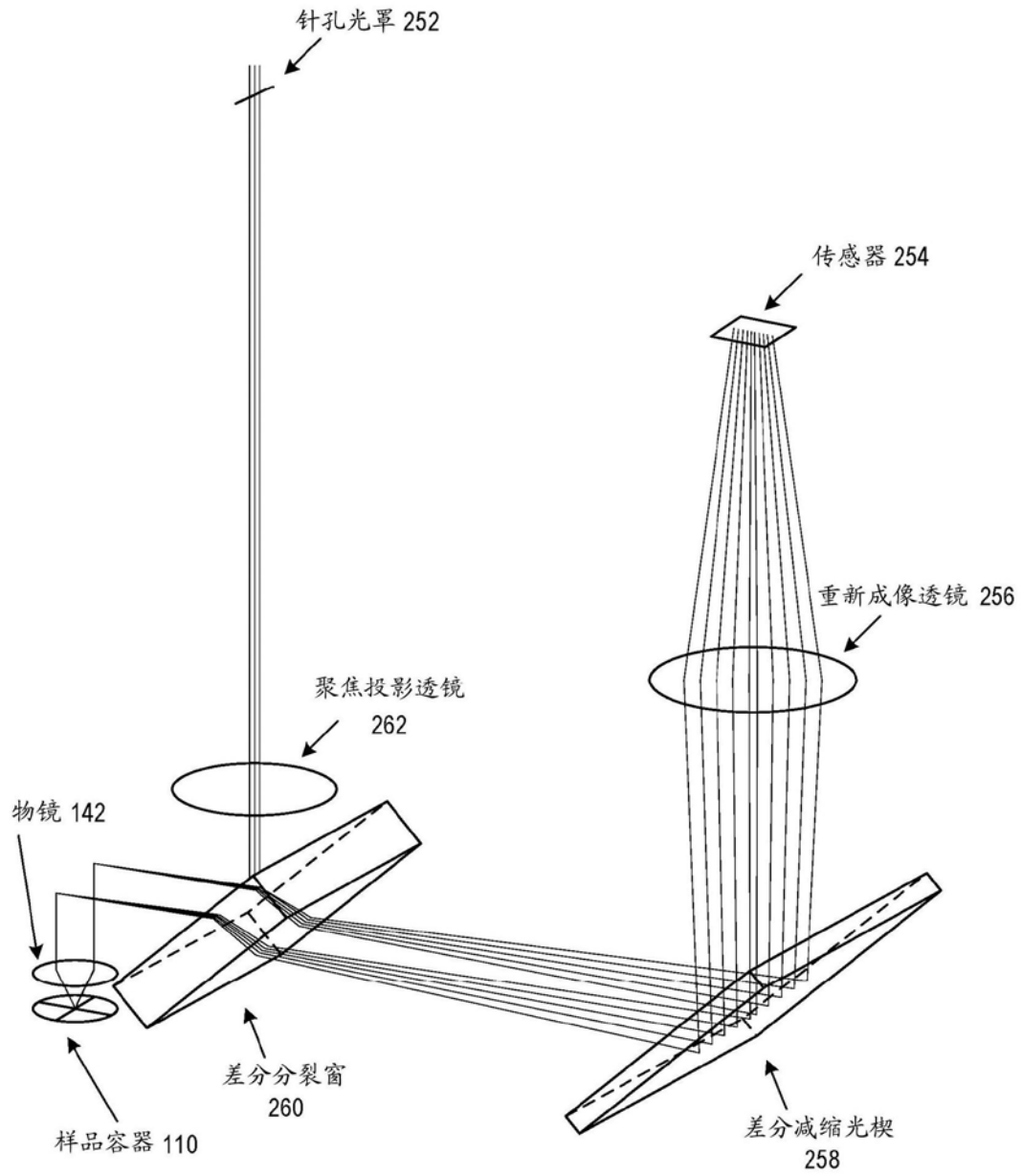


图3

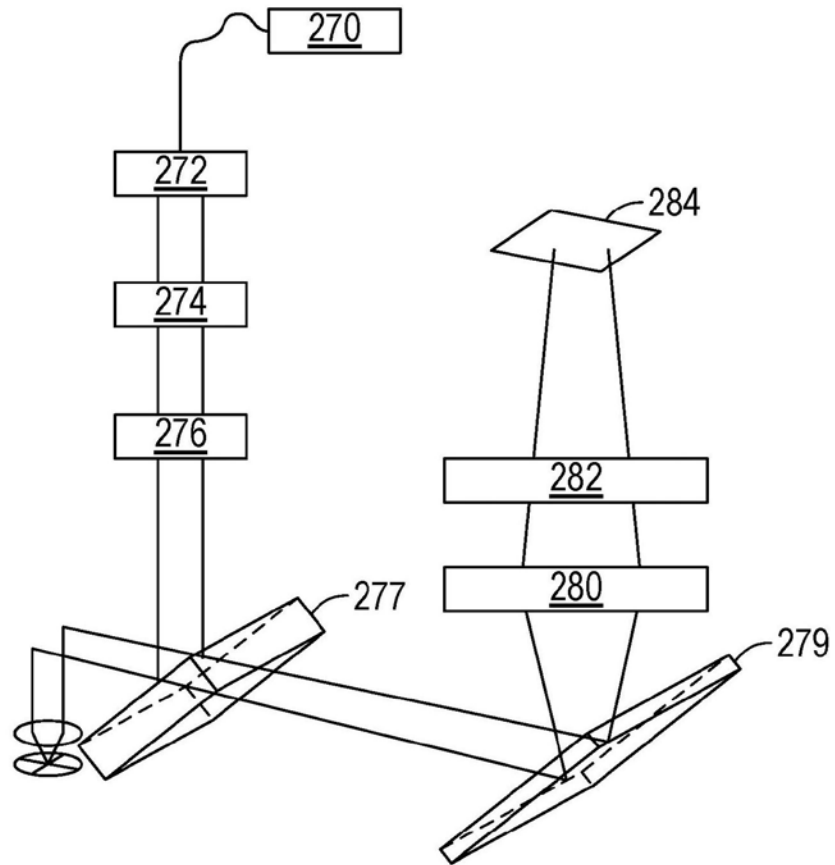


图4A

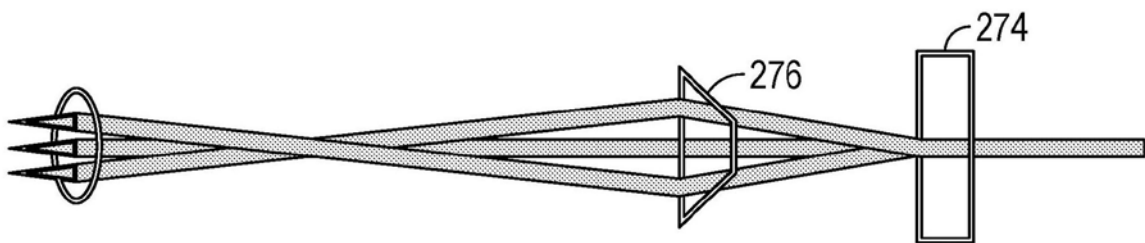


图4B

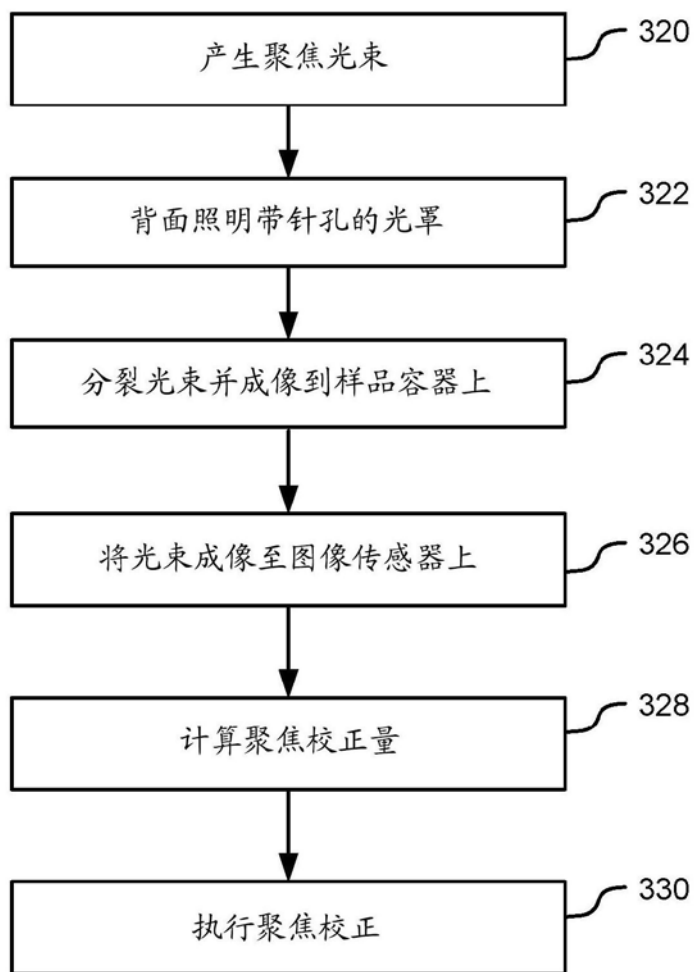


图5

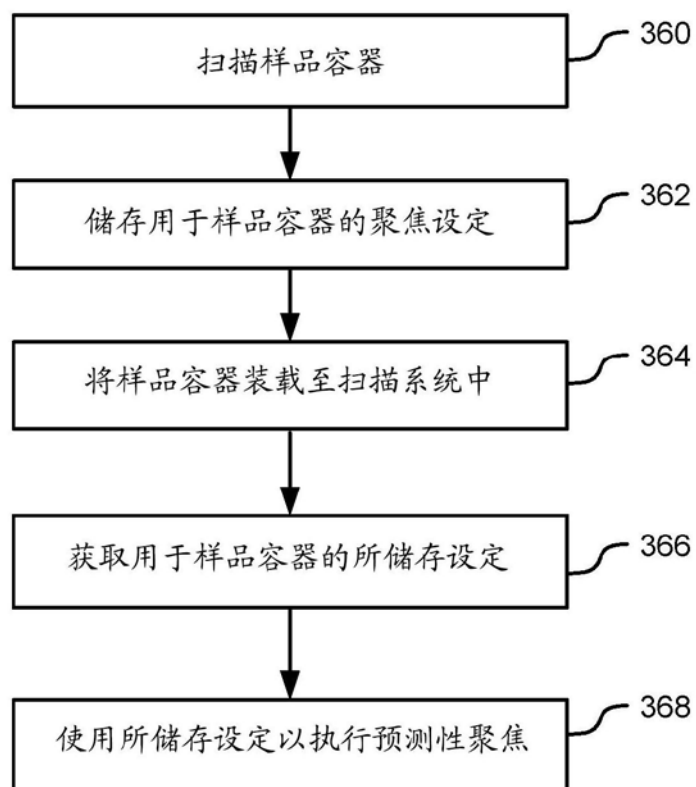


图6

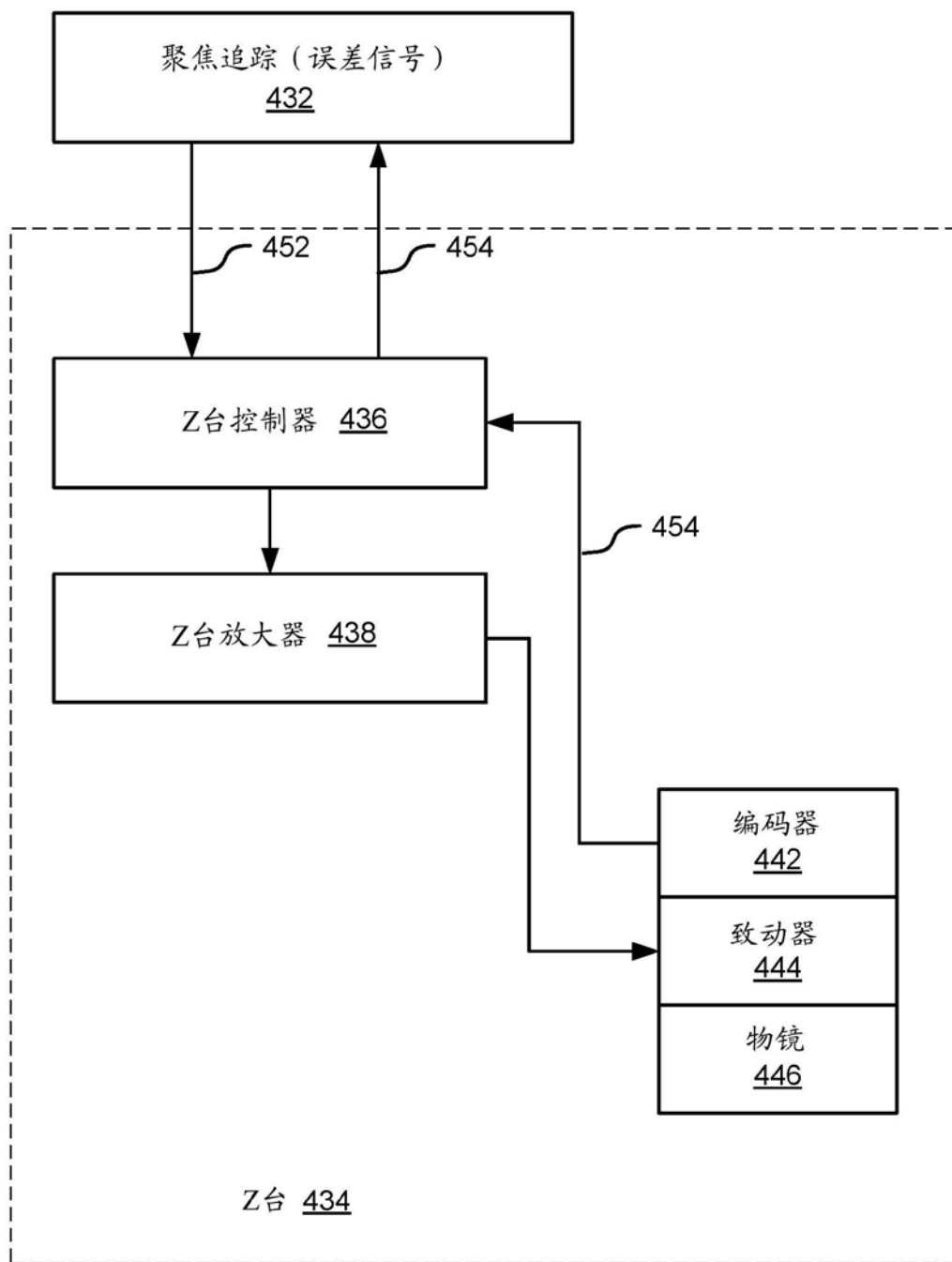


图7

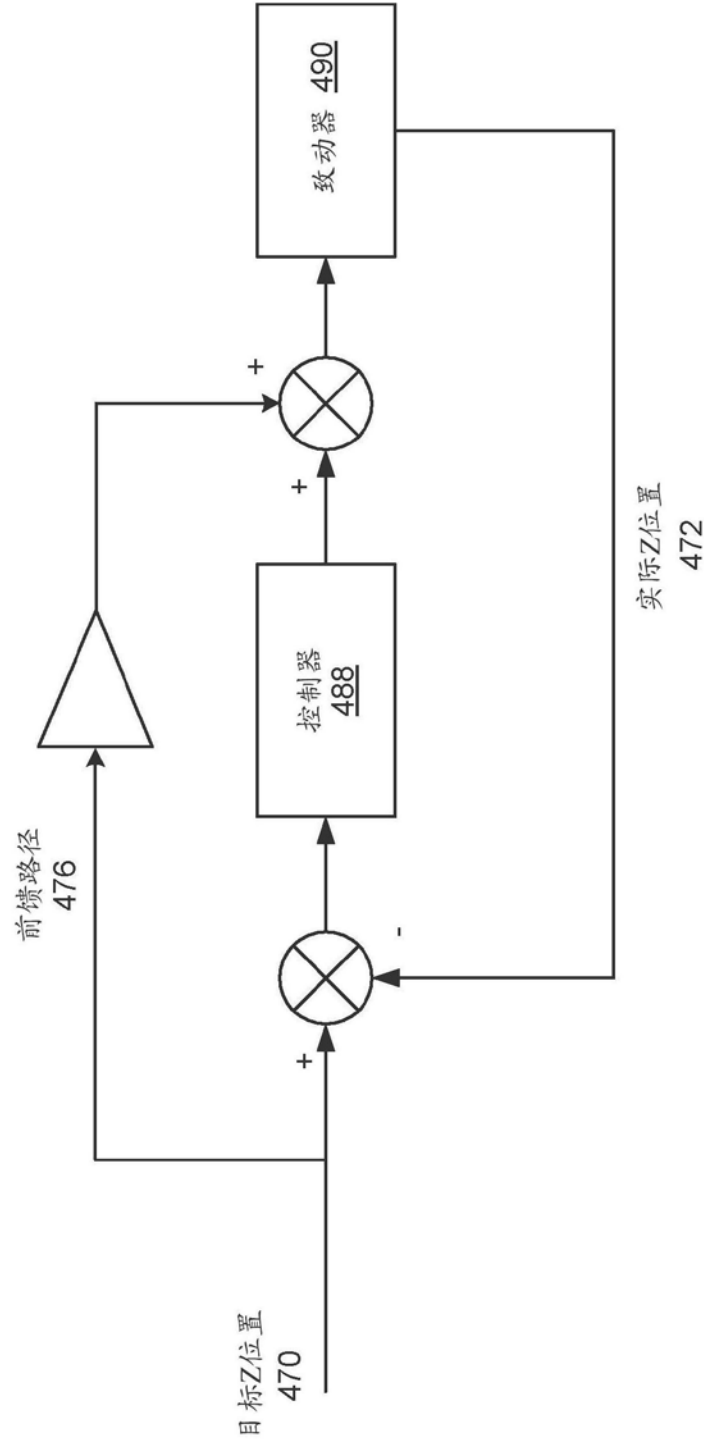


图8

