



(19)
 Bundesrepublik Deutschland
 Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 10 2007 046 267 A1 2009.04.02

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 10 2007 046 267.2

(22) Anmeldetag: 20.09.2007

(43) Offenlegungstag: 02.04.2009

(51) Int Cl.⁸: **C12M 1/32** (2006.01)

C12M 1/34 (2006.01)

G01N 33/48 (2006.01)

(71) Anmelder:

AVISO GmbH, 07973 Greiz, DE

(74) Vertreter:

**Wablat, W., Dipl.-Chem. Dr.-Ing. Dr.jur., Pat.-Anw.,
 14129 Berlin**

(72) Erfinder:

**Bornmann, Gerd, 99427 Weimar, DE; Neupert,
 Hardy, 07570 Steinsdorf, DE; Meinhardt, Marco,
 04626 Schmölln, DE; Kretschmann, Marcel, 08412
 Werdau, DE**

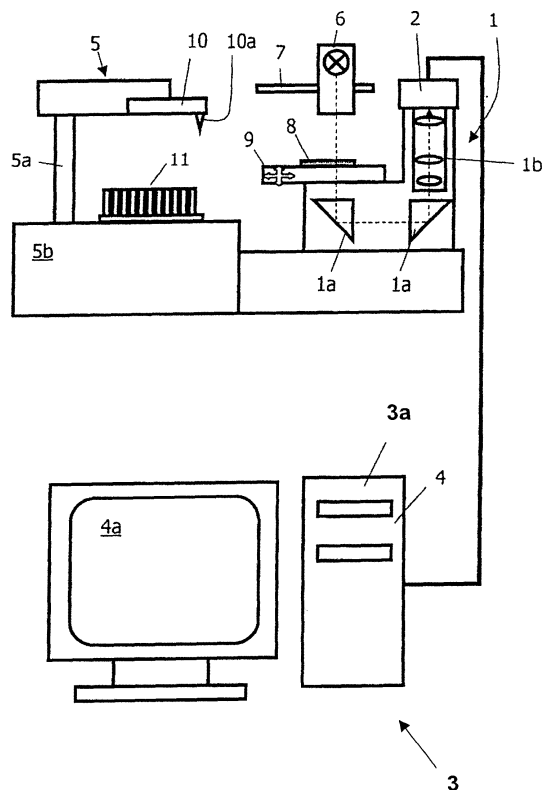
Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Automatische Positionierung eines Entnahmewerkzeugs zur Entnahme von Zellobjekten**

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur automatisierten Positionierung eines Entnahmewerkzeugs zur Entnahme von Zellobjekten, wobei das Entnahmewerkzeug von einem Aufnahmeelement an einem Werkzeugkopf aufgenommen, die räumliche Position des Zellobjektes in einem Probenbehälter mittels einer Bildaufnahmeeinheit und einer Bildauswerteeinheit erfasst und das Entnahmewerkzeug mittels einer Steuer- und Speichereinheit und einer Verfahrmekanik zuerst in eine Kalibrierposition und dann in eine Position über dem Zellobjekt verfahren werden.

Um eine genauere Positionierung des Entnahmewerkzeugs gegenüber dem zu entnehmenden Zellobjekt zu ermöglichen, erfassen die Bildaufnahmeeinheit und die Bildauswerteeinheit anschließend auch die räumliche Position des Entnahmewerkzeugs über dem Zellobjekt und ermitteln eine Abweichung von der erforderlichen Position. Die Steuer- und Speichereinheit korrigiert dann die Position des Entnahmewerkzeugs mittels der Verfahrmekanik.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur automatisierten Positionierung eines Entnahmewerkzeugs zur Entnahme von Zellobjekten sowie Verwendungen des Verfahrens. Weiterhin betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zur automatisierten Positionierung eines Entnahmewerkzeugs.

[0002] Zur Ernte von sehr kleinen Zellkolonien, Einzelzellen oder Teilen von Zellkolonien oder Einzelzellen, die im Folgenden allgemein als Zellobjekt bezeichnet werden, ist eine sehr genaue Positionierung eines durch ein Aufnahmeelement aufgenommenen Entnahmewerkzeugs, d. h. einer Kapillare oder Kanüle, in einer bestimmten, geringen Differenzhöhe über dem zu erntenden Zellobjekt notwendig.

[0003] Die Herstellung entsprechend präziser Entnahmewerkzeuge sowie deren Positionierung mit einer Genauigkeit im Bereich einiger Mikrometer sind technisch meist möglich. Jedoch lassen sich vor allem gezogene Glaskapillaren – welche meist zur Ernte von Einzelzellen verwendet werden – nur sehr schwer exakt genug fertigen, um deren Anwendung automatisieren zu können.

[0004] Aus der DE 102 53 939 A1 ist eine teilweise vollautomatische Kalibrierung des verwendeten Entnahmewerkzeugs vor der Entnahme des Zellobjekts bekannt, die eine genaue Positionierung nicht exakt gleicher Entnahmewerkzeuge ermöglicht. Die Kalibrierung erfolgt dadurch, dass jedes Entnahmewerkzeug mittels zweier in einer horizontalen Ebene rechtwinklig zu einander verlaufenden und in vertikaler Richtung minimal versetzten Laserstrahlen vermessen wird. Die Spitze des Entnahmewerkzeugs wird anschließend zu einem festen Hilfspunkt bewegt, der den Nullpunkt eines Koordinatensystems darstellt. Von dort aus erfolgt anschließend eine Bewegung des Entnahmewerkzeugs zum Zellobjekt.

[0005] Ein großes Problem stellen jedoch die in Laboren verwendeten Probenbehälter in Form von Petrischalen und Titerplatten unterschiedlichster Größen, Formen und Materialien dar. Diese üblicherweise eingesetzten Probenbehälter verfügen nicht über ausreichend ebene Bilden, um mit einem einmaligen Kalibrierschritt bzw. einer zumutbaren Anzahl an Kalibrierungsschritten die entsprechende Höhenposition der Spitze des Entnahmewerkzeugs für den jeweilig zu bearbeitenden Probenbehälter allgemeingültig einzustellen. Die Anwendung hochpräziser Behälter ist sehr kostenintensiv und für viele Applikationen auf Grund benötigter besonderer Beschichtungen nicht möglich.

[0006] Auf Grund dieser Problematik ist die Ernte kleiner, nicht bzw. wenig adhärenter Zellobjekte nicht sicher automatisierbar, da die Sogwirkung, welche

zur Aufnahme der Zellobjekte verwendet wird, stark abhängig von der Entfernung bzw. der Position des Entnahmewerkzeugs in Bezug auf das Zellobjekt ist. Fehlernten bzw. die Ernte nicht gewünschter benachbarter Zellobjekte sind die Folge.

[0007] Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine genauere Positionierung des Entnahmewerkzeugs gegenüber dem zu entnehmenden Zellobjekt zu ermöglichen.

[0008] Diese Aufgabe wird durch ein Verfahren nach Anspruch 1 und eine Vorrichtung nach Anspruch 12 gelöst. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen enthalten.

[0009] Erfindungsgemäß besteht die Lösung der Aufgabe in einem Verfahren zur automatisierten Positionierung eines Entnahmewerkzeugs zur Entnahme von Zellobjekten, wobei das Entnahmewerkzeug von einem Aufnahmeelement an einem Werkzeugkopf aufgenommen, die räumliche Position des Zellobjektes in einem Probenbehälter mittels einer Bildaufnahmeinheit und einer Bildauswerteeinheit erfasst und das Entnahmewerkzeug mittels einer Steuer- und Speichereinheit und einer Verfahrenmechanik zuerst in eine Kalibrierposition und dann in eine Position über dem Zellobjekt verfahren werden. Anschließend erfassen die Bildaufnahmeinheit und die Bildauswerteeinheit auch die räumliche Position des Entnahmewerkzeugs über dem Zellobjekt und ermitteln eine Abweichung von der erforderlichen Position. Die Steuer- und Speichereinheit korrigiert dann die Position des Entnahmewerkzeugs mittels der Verfahrenmechanik.

[0010] Das Erfassen und Korrigieren der Position des Entnahmewerkzeugs über dem Zellobjekt ermöglicht eine hochpräzise Positionierung des Entnahmewerkzeugs vor der Aufnahme des Zellobjekts. Der Wesentliche Vorteil dieser vollständigen Kalibrierung ist, dass keine aufwändige Zusatzeinrichtung, wie sie z. B. in der DE 10 253 939 A1 beschrieben ist, benötigt wird.

[0011] In einer vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung erfassen die Bildaufnahmeinheit und die Bildauswerteeinheit die vertikale Position des Entnahmewerkzeugs in der Kalibrierposition. Anschließend werden das Entnahmewerkzeug angehoben und zum Zellobjekt verfahren, die vertikale Position des Zellobjektes erfasst und der vertikale Abstand des Entnahmewerkzeugs zum Zellobjekt auf eine vorgegebene Differenzhöhe verkleinert. Dadurch wird der Abstand des Entnahmewerkzeugs gegenüber dem Zellobjekt optimal eingestellt. Dies ist besonders bei unebenen Böden von Probenbehältern vorteilhaft, bei denen die vertikale Position der Zellobjekte variiert.

[0012] Die Bildaufnahmeeinheit erfasst die Position des Entnahmewerkzeugs und/oder des Zellobjekts mittels eines Fokussiersystems. Das Fokussiersystem ermöglicht insbesondere eine Ermittlung der vertikalen Position des Entnahmewerkzeugs bzw. des Zellobjekts.

[0013] Zweckmäßigerweise werden das Entnahmewerkzeug nach der Positionierung vertikal auf das Zellobjekt zu bewegt und der Werkzeugkopf und/oder das Aufnahmeelement und/oder das Entnahmewerkzeug bei einer Kollision des Entnahmewerkzeugs mit dem Boden des Probenbehälters abgedeutert. Das Abfedern verhindert eine Verformung bzw. einen Bruch der empfindlichen Entnahmewerkzeuge, die oft aus Glas hergestellt sind.

[0014] Die Bildaufnahmeeinheit und die Bildauswerteeinheit überwachen die Bewegung des Entnahmewerkzeugs und senden bei einer Kollision ein Signal an die Steuerung. Auf diese Weise kann durch die bereits vorhandenen Komponenten, d. h. der Bildaufnahmeeinheit und der Bildauswerteeinheit, eine Kollision an das System oder an den Benutzer gemeldet werden.

[0015] Vorzugsweise erfasst ein Sensor am Entnahmewerkzeug und/oder Aufnahmeelement und/oder Werkzeugkopf bei einer Kollision eine Relativbewegung zwischen dem Entnahmewerkzeug und dem Aufnahmeelement und/oder zwischen dem Aufnahmeelement und dem Werkzeugkopf und sendet ein Signal an die Steuerung. Ein Sensor stellt ein einfaches, aber hochwirksames Mittel zur Erkennung einer Kollision dar.

[0016] In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung stoppt die Steuerung mittels der Verfahrmechanik die Bewegung des Entnahmewerkzeugs und verfährt das Entnahmewerkzeug in eine Position mit einem vorgegebenen vertikalen Abstand zum Boden des Probenbehälters. Durch das Stoppen der Bewegung wird zusätzlich zum oben beschriebenen Abfedern eine Verformung bzw. ein Bruch des Entnahmewerkzeugs verhindert. Das anschließende Verfahren des Entnahmewerkzeugs in einen vorgegebenen Abstand zum Boden des Probenbehälters begünstigt eine neue Positionierung und Bewegung des Entnahmewerkzeugs zum nächsten Zellobjekt.

[0017] Vorzugsweise wird das Verfahren zur Entnahme von Zellobjekten aus Behältern mit unebenen Böden im Bereich der Zellbiologie oder Biochemie, insbesondere bei Beads verwendet. In diesem Bereich kommt es aufgrund der mikroskopisch kleinen Abmessungen der Zellobjekte besonders auf Präzision an.

[0018] Weiterhin wird die Aufgabe durch eine erfin-

dungsgemäße Vorrichtung zur automatisierten Positionierung eines Entnahmewerkzeugs für das oben beschriebene Verfahren gelöst. Das Entnahmewerkzeug ist mittels eines Aufnahmeelements an einem Werkzeugkopf eines Robotersystems zur Aufnahme von Zellobjekten aus dem Probenbehälter aufgenommen. Die Vorrichtung weist mindestens eine Bildaufnahmeeinheit mit einer Bildauswerteeinheit, eine Steuerung und eine Verfahrmechanik auf. Die Bildaufnahmeeinheit, die Bildauswerteeinheit, die Steuerung und die Verfahrmechanik bilden einen Regelkreis zur Positionierung des Entnahmewerkzeugs. Der Regelkreis ermöglicht eine hoch präzise Einstellung der Position des Entnahmewerkzeugs.

[0019] Die Bildaufnahmeeinheit umfasst zweckmäßig eine Mikroskopeinheit mit einem motorisierten Fokussiersystem. Eine Mikroskopeinheit eignet sich besonders gut zur Erkennung der Zellobjekte. Ein motorisiertes Fokussiersystem ermöglicht außerdem ein hochpräzises Messen der vertikalen Position des Zellobjekts bzw. des Entnahmewerkzeugs.

[0020] Vorzugsweise umfasst das motorisierte Fokussiersystem eine Autofokuseinrichtung. Durch die automatische Fokussiereinrichtung kann die Erkennung der vertikalen Position des Zellobjekts bzw. des Entnahmewerkzeugs weiter automatisiert werden.

[0021] In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung weisen der Werkzeugkopf eine Federung für das Aufnahmeelement und/oder das Aufnahmeelement eine Federung für das Entnahmewerkzeug auf. Die Federung verhindert eine Verformung bzw. einen Bruch des empfindlichen Entnahmewerkzeugs bei einer Kollision mit dem Boden des Probenbehälters.

[0022] Der Werkzeugkopf und/oder das Aufnahmeelement und/oder das Entnahmewerkzeug umfassen mindestens einen Sensor. Mit Hilfe des Sensors kann eine Kollision des Entnahmewerkzeugs mit dem Boden des Probenbehälters mit einem einfachen Mittel erkannt werden.

[0023] Vorzugsweise ist der Sensor ein optischer Sensor, insbesondere eine Lichtschranke. Optische Sensoren sind ein bewährtes Mittel zum Erkennen von Bewegungen.

[0024] Nachfolgend wird das erfindungsgemäße Verfahren anhand einer Vorrichtung zur automatisierten Positionierung eines Entnahmewerkzeugs und von drei Ausführungsbeispielen beschrieben. Es zeigen:

[0025] [Fig. 1](#) eine Ansicht der Vorrichtung,

[0026] [Fig. 2](#) ein Entnahmewerkzeug und einen Z-Stapel.

[0027] Die Ausführungsbeispiele beschreiben:

1. die vertikale Positionierung des Entnahmewerkzeugs,
2. das Verhindern einer Beschädigung des Entnahmewerkzeugs und
3. die vertikale und horizontale Positionierung des Entnahmewerkzeugs.

[0028] **Fig. 1** zeigt eine Vorrichtung zur automatisierten Positionierung eines Entnahmewerkzeugs **10a**. Die Vorrichtung enthält eine Mikroskopeinheit **1** mit einer Reihe optischer Komponenten, insbesondere eine Anordnung aus Umlenkprismen **1a** und ein Linsensystem **1b** für eine Strahlenführung und mikroskopische Abbildung. Die Mikroskopeinheit **1** ist mit einer Bildaufnahmeeinheit **2**, in der Regel einer CCD-Kamera bzw. einem CCD-Feld, gekoppelt. Zur Verarbeitung der aus der Bildaufnahmeeinheit **2** ausgelesenen Bildinformation ist eine Bildauswerteeinheit **3a** vorgesehen. Die Bildauswerteeinheit **3a** befindet sich in einem Personal Computer **3** und besitzt eine auf ihr ablaufende Bildverarbeitungssoftware. Weiterhin ist eine Steuer- und Speichereinheit **4** vorgesehen, die in den Personal Computer **3** integriert ist und deren Funktionen durch weitere Softwarekomponenten ausgeführt werden. Die Steuer- und Speichereinheit **4** weist einen Monitor bzw. ein Display **4a** auf.

[0029] Die Vorrichtung enthält weiterhin ein Erntemodul **5**, das auf einer Verfahrmekanik montiert ist. Die Verfahrmekanik besteht aus einer Hubsäule **5a** und einem Verfahrantrieb **5b** und wird von der Steuer- und Speichereinheit **4** gesteuert. Die Hubsäule **5a** und der Verfahrantrieb **5b** sind für größere Verfahrswege ausgelegt und dienen dem Heranführen des Erntemoduls **5** an eine in einem Probenbehälter **8** befindliche Zellkultur und einer Grobeinstellung des Erntemoduls **5** dessen an einem Werkzeugkopf **10** gehaltenes Entnahmewerkzeug **10a** bis über den Probenbehälter **8** verfahrbar ist. Die hoch präzise Positionierung des Entnahmewerkzeugs **10a** über einem im Probenbehälter **8** befindliches Zellobjekt erfolgt mittels eines Regelkreises, der aus der Bildaufnahmeeinheit **2**, der Bildauswerteeinheit **3a**, der Steuer- und Speichereinheit **4** und der Verfahrmekanik gebildet wird. Nach dem Aufnahmen des Zellobjekts mittels des Entnahmewerkzeugs **10a** bewegen die Hubsäule **5a** und der Verfahrantrieb **5b** das Entnahmewerkzeug **10a** zu den entsprechenden Vereinzelungsstationen **11** für die entnommenen Zellobjekte.

[0030] Die erwähnte Mikroskopeinheit **1** ist als ein Durchlichtmikroskop ausgebildet. Hierzu ist eine Beleuchtung **6** mit einer Reihe von zuschaltbaren Beleuchtungsfiltren **7** vorgesehen. Die Beleuchtung **6** durchstrahlt die in dem Probenbehälter **8** liegende Zellkultur. Der Probenbehälter **8** ist auf einem motorisierten xy-Tisch **9** befestigt, mit dem die Zellkultur mit

einer mikroskopischen Einstellgenauigkeit von einigen Mikrometern sowohl in x- als auch in y-Richtung unter der optischen Anordnung aus Beleuchtung **6** und darunter befindlichem Umlenkprisma **1a** bewegt werden kann. Dabei werden die Stellkoordinaten des xy-Tisches **9** an die Speicher- und Steuereinheit **4** übertragen bzw. von der Speicher- und Steuereinheit **4** eingestellt.

[0031] Die Mikroskopeinheit **1** besteht aus einem handelsüblichen inversen Mikroskopstativ, auf dem sich der motorisierte xy-Tisch **9** befindet. Optional kann diese Mikroskopeinheit **1** auch mit einer handelsüblichen Fluoreszenzeinrichtung ausgerüstet werden. Außerdem wird die Bildaufnahmeeinheit **2** mit CCD-Chip auf der Mikroskopeinheit **1** montiert, durch welche ein Abscannen der Zellobjekte möglich ist. Ein der Mikroskopeinheit **1** zugeordnetes, nicht näher dargestelltes, motorisiertes Fokussiersystem ermöglicht ein präzises Erfassen der Position des jeweils aufzunehmenden Zellobjekts. Das motorisierte Fokussiersystem umfasst außerdem eine Autofokussfunktion, durch die das Erfassen der Position des Zellobjekts automatisiert abläuft.

[0032] Der handelsübliche Personal Computer **3** ist über eine Netzwerkverbindung mit der Mikroskopeinheit **1** und der Verfahrmekanik verbunden. Auf dem Personal Computer **3** läuft eine handelsübliche Standardbildverarbeitungssoftware ab, welche zusammen mit der Steuer- und Speichereinheit **4**, der Bildauswerteeinheit **3a** sowie Modulen für diese Bildverarbeitungssoftware die Steuerung der Verfahrmekanik und die Analyse der Bilddaten übernimmt.

[0033] In Verbindung mit der Bewegung des xy-Tisches **9** wird, wie im Folgenden näher erläutert wird, das Entnahmewerkzeug **10a** positioniert. Die Bewegung des xy-Tisches **9** dient dazu, die Zellkultur für eine Entnahme der aufgefundenen Zellobjekte zu vorzupositionieren. Hierzu wird das Erntemodul **5** durch die Verfahrmekanik über der Zellkultur positioniert, während der xy-Tisch **9** auf die zuvor ermittelten Positionen der gefundenen Zellobjekte eingestellt wird und dem Erntemodul **5** ein Entnehmen der Zellobjekte ermöglicht.

[0034] Das Entnahmemodul **5** weist den Werkzeugkopf **10** auf, der mit einer Absenk- und Saugmechanik ausgestattet ist. Am Ende des Werkzeugkopfs **10** befindet sich ein konisches Aufnahmeelement zur Aufnahme des Entnahmewerkzeugs **10a**. Die Position des Entnahmewerkzeugs **10a** wird mittels der Bildaufnahmeeinheit **2** erfasst und ggf. mittels des Regelkreises präzise korrigiert, wie in dem nachfolgenden ersten und dritten Ausführungsbeispiel beschrieben ist.

[0035] Das Entnehmen der Zellobjekte aus der im Probenbehälter **8** befindlichen Zellkultur erfordert ein

Absenken des Entnahmewerkzeugs **10a** auf das jeweilige Zellobjekt. Beim Absenken kann es zu einer Kollision des Entnahmewerkzeugs **10a** mit dem Boden des Probenbehälters **8** kommen. Daher weist der Werkzeugkopf **10** eine Federung für das Aufnahmeelement und/oder das Entnahmewerkzeug **10a**, die die Kollision abfedert, sowie einen Sensor auf, der am Werkzeugkopf, am Aufnahmeelement oder am Entnahmewerkzeug angeordnet ist. Der Sensor meldet die Kollision an die Steuer- und Speichereinheit **4**, um eine Beschädigung des Entnahmewerkzeugs **10a** zu verhindern, wie im zweiten Ausführungsbeispiel beschrieben ist. Danach wird das jeweilige Zellobjekt aufgenommen.

[0036] Die aufgenommenen Zellobjekte werden in einer Vereinzelungsbatterie **11** abgelegt. Diese besteht aus einer Reihe von Reagenzgläsern bzw. Röhrchen, die durch die Hubsäule **5a** und den Verfahrentrieb **5b** einzeln angefahren werden können und in die durch den Werkzeugkopf **10** die entnommenen Zellobjekte abgesetzt werden können.

[0037] Die Vereinzelungsstationen **11** können auch in Teilen als ein Magazin zum Bereitstellen von Entnahmewerkzeugen **10a** ausgebildet sein, die durch ein nicht näher dargestelltes konisches Aufnahmeelement, das am Werkzeugkopf **10** angebracht ist und das Entnahmewerkzeug **10a** aufnimmt, an den Werkzeugkopf **10** angekoppelt werden. Die konische Form des Aufnahmeelements führt zu einer Selbstzentrierung der teilweise hochpräzise zu positionierenden Entnahmewerkzeuge **10a** bei der Aufnahme. Durch die Verwendung einer Verdickung am Aufnahmeelement kann das Entnahmewerkzeug **10a** mittels einer einfachen, nicht dargestellten Abstreifvorrichtung wieder vom Aufnahmeelement entfernt werden, um eine Aufnahme des nächsten Entnahmewerkzeugs **10a** zu ermöglichen.

[0038] Grundsätzlich werden die hier im Prinzip beschriebenen Funktionen durch die Speicher- und Steuereinheit **4** gesteuert und laufen im wesentlichen vollautomatisch ab. Dem Benutzer stehen jedoch durch die Überwachung der Funktionen am Monitor bzw. Display **4a** durch die bekannten Eingabemittel wie Tastatur und Maus und eine entsprechende Nutzeroberfläche bei den innerhalb der Speicher- und Steuereinheit **4** ablaufenden Softwarekomponenten eine Reihe von Möglichkeiten zur Funktionsbeeinflussung zur Verfügung.

[0039] So ist insbesondere durch einen Zugriff auf die Steuerung der Mikroskopeinrichtung eine Einstellung des Vergrößerungsfaktors und eine Änderung des Auflösungsvermögens der Bildaufnahmeeinheit **2** möglich. Des Weiteren ist eine Adressierung des Erntemoduls **5** möglich, bei der menügesteuert einzelne, durch die Mikroskopeinheit ermittelte Zellobjekte ausgewählt und einem bestimmten Platz in der

Vereinzelungsbatterie **11** zugeordnet werden können. Außerdem kann auch eine Betriebsweise des Erntemoduls **5** festgelegt werden, bei der in Abhängigkeit von den selektierten Zellobjekten bestimmte Entnahmewerkzeuge **10a** von der konischen Aufnahme des Werkzeugkopfs **10** aufgenommen werden, um die selektierten Zellobjekte auf eine bestimmte Art und Weise zu entnehmen.

[0040] Bei den drei Ausführungsbeispielen wird die horizontale Position des Entnahmewerkzeugs **10a** über dem Zellobjekt durch die Fertigungs- und Aufnahmegeometrie sowie durch die Positioniergenauigkeit einer Kalibrierung voreingestellt. Das Problem besteht jedoch darin, dass die vertikale Position von Zellobjekten aufgrund unebener Böden der Probenbehälter **8** variiert und zumindest die vertikale Position des Entnahmewerkzeugs über dem Zellobjekt eventuell korrigiert werden muss.

1. Vertikale Positionierung des Entnahmewerkzeugs

[0041] Durch Übermittlung der Daten vom motorisierten Fokussiersystem der Mikroskopeinheit **1** zur Ermittlung der jeweiligen Höhe der Fokussierebene, in der das Zellobjekt liegt, an die Steuer- und Speichereinheit **4** für die Verfahrenmechanik ist es möglich, die vertikale Position des Zellobjekts festzustellen und das Entnahmewerkzeug **10a** auf die entsprechende, einstellbare Differenzhöhe über dem Zellobjekt zu positionieren. Durch Verstellen des Fokus auf die theoretische Höhe des Entnahmewerkzeugs **10a** können die Position des Entnahmewerkzeugs **10a** geprüft und durch Verstellen des Fokus und Korrigieren der vertikalen Position des Entnahmewerkzeugs **10a** eine Feinjustage des Entnahmewerkzeugs **10a** auf die gewünschte Differenzhöhe über dem im Probenbehälter **8** befindlichen Zellobjekt erfolgen. Ein schnelles Zusammenspiel zwischen Bildaufnahmeeinheit **2**, Bildauswerteeinheit **3a**, Steuer- und Speichereinheit **4** und Verfahrenmechanik ist Grundvoraussetzung für dieses Verfahren.

[0042] Vor allem im Bereich stärkerer Vergrößerungen weist eine Mikroskopoptik nur sehr schmale Schärfentiefebereiche auf. Somit ist es mit einem motorisierten Mikroskop, das aufgrund der Motorisierung des Fokussierantriebs und einer entsprechenden Rückmeldung, z. B. über gekoppelte Encoder, die Position des Fokussierantriebs bestimmen kann, möglich, die vertikale Position gut erkennbarer Objekte, d. h. des Zellobjekts oder des Entnahmewerkzeugs **10a**, innerhalb des Bildbereiches über eine entsprechende Funktion der Bildverarbeitung automatisiert zu ermitteln.

[0043] Voraussetzung ist lediglich eine Positionierung des Zellobjektes bzw. des Entnahmewerkzeugs **10a** im Suchbereich der Autofokussfunktion. Je kleiner dieser Bereich ist, der der Anzahl der Bilder ent-

spricht, die als Z-Stapel **16** aufgenommen und analysiert werden müssen, desto schneller kann die Ermittlung der vertikalen Position des Objektes durchgeführt werden.

[0044] **Fig. 2** zeigt den Z-Stapel **16**, der beim senkrechten Abscannen der Zellkultur zur Bestimmung der senkrechten Position des Zellobjekts entsteht. Um die senkrechte Position der Spitze des Entnahmewerkzeugs **10a** zu ermitteln, wird ein vordefinierter Bereich mit einer oberen Begrenzung **12** und einer unteren Begrenzung **13** in senkrechter Richtung abgescannt. Ähnlich wie beim horizontalen Abscannen, bei dem ein Aneinanderreihen von Bildern der Proben erfolgt, geschieht dies auch in senkrechter Richtung. Hier ist die Bildgrenze zum nächsten Bild der Schärfentiefebereich **15** des jeweils gewählten optischen Systems.

[0045] An jedem aufgenommenen Bild **14** zur Analyse und Ermittlung der Autofokusposition wird der Schärfegrad ermittelt. Das Bild mit dem höchsten Schärfegrad ist das Bild in senkrechter Position, das der Kapillarspitze am nächsten kommt. Je weniger Bilder zur Analyse benötigt werden, desto schneller erfolgt die Kalibrierung. Je mehr Bilder **14** aufgenommen werden, wobei der senkrechte Abstand auch kleiner als der Schärfentiefebereich sein kann, desto genauer kann die senkrechte Position der Spitze des Entnahmewerkzeugs **10a** ermittelt werden, aber desto länger dauert auch der Kalibrierprozess. Das Verfahren kann also flexibel entsprechend den jeweils benötigten Genauigkeiten angewendet werden.

[0046] Das Positionierverfahren läuft folgendermaßen ab:

Zuerst wird der horizontal verfahrbare xy-Tisch **9** mit einem Probenbehälter **8** mit einer Zellkultur bestückt. Als Nächstes nimmt das Aufnahmeelement ein Entnahmewerkzeug **10a** auf. Daraufhin wird der xy-Tisch **9** in eine Kalibrierposition innerhalb der optischen Achse des Mikroskops verfahren, wobei eine Bohrung im xy-Tisch **9** einen freien Blick auf die in diesem Bereich zu positionierende Spitze des Entnahmewerkzeugs **10a** ermöglicht. Anschließend erfolgt ein Verfahren des Aufnahmeelements mit dem Entnahmewerkzeug **10a** zur Kalibrierposition.

[0047] Danach wird die Autofokusfunktion der Bildauswerteeinheit **3a** zur Ermittlung der vertikalen Position der Spitze des Entnahmewerkzeugs **10a** angewendet. Die Grenzen des Suchbereiches der Autofokusfunktion können über die Fertigungstoleranzen und Positioniergenauigkeiten der Verfahrenmechanik vorgegeben werden.

[0048] Der nächste Schritt ist ein Auslesen der Motorposition des Fokussierantriebes in der Autofokus-Position.

[0049] Daraufhin erfolgt ein Anheben des Aufnahmeelementes mit dem Entnahmewerkzeug **10a**. Der Probenbehälter **8** wird nachfolgend abgescannt, ggf. mit der Autofokusfunktion. Als nächstes wird das Aufnahmeelement mit dem Entnahmewerkzeug **10a** zu einem aufzunehmenden Zellobjekt verfahren.

[0050] Danach wird mit Hilfe der Autofokusfunktion die vertikale Position des Zellobjekts erfasst. Die vertikalen Positionen des Entnahmewerkzeugs und des Zellobjekts werden miteinander verglichen, und es wird die optimale vertikale Position, d. h. die vorgegebene Differenzhöhe des Entnahmewerkzeugs **10a** über dem im Probenbehälter **8** befindlichen Zellobjekt eingestellt.

[0051] Zum Schluss wird das Zellobjekt vom Entnahmewerkzeug **10a** aufgenommen. Nach einem Wechsel des Entnahmewerkzeugs **10a** erfolgt eine neue Kalibrierung. Bei Verwendung der gleichen Kapillare zur Aufnahme des nächsten Zellobjektes erfolgt nur noch die Ermittlung der vertikalen Position des nächsten Zellobjekts und eine Ermittlung und Einstellung der neuen Differenzhöhe.

2. Verhindern einer Beschädigung des Entnahmewerkzeugs

[0052] Das Aufnahmeelement wird mit einem Sensor versehen, der eine Kollision des Entnahmewerkzeugs **10a** mit dem Boden des Probenbehälters signalisiert. Durch die besondere Konstruktion des Werkzeugkopfes nach DE 10 2004 046 740 weicht dieser bei einer Kollision des Entnahmewerkzeugs mit dem Boden des Probenbehälters aus und ermöglicht so eine Detektion der Kollision, ohne das Entnahmewerkzeug **10a** zu zerstören.

[0053] Das Signal wird an die Steuer- und Speichereinheit **4** weitergeleitet, die die Abwärtsbewegung des Aufnahmeelements sofort stoppt und das Entnahmewerkzeug **10a** wieder auf einen vorgegebenen Abstand anhebt, so dass das Entnahmewerkzeug **10a** in einem definierten vertikalen Abstand über dem zu entnehmenden Zellobjekt schwebt. Da es sich bei den verwendeten Entnahmewerkzeugen **10a** in diesem Ausführungsbeispiel um sehr dünne, zerbrechliche Kanülen handelt, ist die Kombination aus ausweichendem Werkzeugkopf **10** und empfindlich schaltendem Sensor wichtig, um eine bleibende Verformung oder gar Zerstörung der Kapillaren zu vermeiden.

[0054] Das Verfahren läuft folgendermaßen ab: Zuerst wird der xy-Tisch **9** mit einem Probenbehälter **8** mit einer Zellkultur bestückt. Danach wird mittels eines geeigneten Aufnahmeelements ein Entnahmewerkzeug **10a** aufgenommen. Als Nächstes wird der Probenbehälter **8** abgescannt. Das Entnahmewerkzeug **10a** wird zu einem gewünschten Zellobjekt ver-

fahren und über dem Zellobjekt positioniert. Im Anschluss daran wird das Aufnahmeelement langsam abgesenkt.

[0055] Die Kapillare berührt den Boden des Probenbehälters **8** und das Aufnahmeelement wird langsam weiter abgesenkt. Der Werkzeugkopf mit dem Entnahmewerkzeug **10a** bleibt nun in der durch das Auftreffen auf den Boden des Probenbehälters **8** erzwungenen vertikalen Position stehen, während sich das Aufnahmeelement selbst, an dem der entsprechende Sensor angebracht ist, weiter absenkt. Durch die Relativbewegung zwischen dem Werkzeugkopf **10** und dem Aufnahmeelement wird durch den Sensor ein Signal ausgelöst, das der Steuer- und Speichereinheit **4** der Verfahrmekanik signalisiert, dass der Boden des Probenbehälters **8** erreicht wurde. Bei anliegendem Sensorsignal werden die vertikale Position des Aufnahmeelementes gespeichert und das Absenken des Aufnahmeelementes sofort eingestellt.

[0056] Auf der Basis des werkzeugspezifisch ermittelten Abstands zwischen Endlage des Werkzeugkopfes **10** und der Auslöseposition des Sensors und der durch den Nutzer vorgegebenen Differenzhöhe über dem Boden des Probenbehälters **8** wird zur Erlangung optimaler Aufnahmebedingungen nun die anzufahrende vertikale Position ermittelt. Das Aufnahmeelement wird auf die ermittelte Position angehoben und das Zellobjekt aufgenommen.

[0057] Die Detektion der Kollision durch den Sensor erfolgt im Einzelnen durch Erkennung einer geringfügigen Bewegung des ausweichenden Werkzeugkopfes nach oben durch einen feinen Lichtstrahl einer Lichtschranke. Diese wird so justiert, dass sie in Ruhelage des Werkzeugkopfs durch dessen Unterkante gerade soweit abgedeckt wird, dass der Sensor noch nicht auslöst. Nach Erreichen des Bodens des Probenbehälters durch die Spitze des Entnahmewerkzeugs **10a**, das fest oder über ein konisches Aufnahmeelement mit dem Werkzeugkopf **10** verbunden ist, erfolgt ein weiteres Absenken des Aufnahmeelementes. Der Werkzeugkopf **10** bleibt allerdings in gleicher Höhe stehen. Der am Aufnahmeelement befindliche Sensorkopf bewegt sich also ebenfalls weiter nach unten, während sich der den Lichtstrahl des Sensors abschattende Werkzeugkopf **10** relativ zum Sensor nach oben bewegt und den abgedeckten Sensorteil des Sensors freigibt.

[0058] Der Sensor detektiert das nun einfallende Licht und löst in der Sensoreinheit einen Schaltvorgang aus, der die Kollision durch ein elektrisches Signal am Sensorausgang an die Steuer- und Speichereinheit **4** signalisiert. Die Kollision wird nun der Steuer- und Speichereinheit **4** bekannt, die entsprechend reagiert, das Absenken des Aufnahmeelementes stoppt und die voreingestellte Differenzhöhe anfährt.

[0059] Je nach Sensorjustage, Reaktionsgeschwindigkeit des eingesetzten Sensors, Verfahrgeschwindigkeit des Aufnahmeelementes und Zykluszeit der Steuer- und Speichereinheit **4** können die Verfahrswege nach der Kollision im Bereich weniger Mikrometer bis zu einigen hundertstel Millimetern minimiert werden.

[0060] Durch die geringe, rein axiale Belastung des vertikalen Entnahmewerkzeugs im Moment der Kollision und die relativ hohe Stabilität des Entnahmewerkzeugs in axialer Richtung bleiben eine sichtbare Beschädigung, bleibende Verformung oder gar Zerstörung dieser dünnwandigen, biege- und scherempfindlichen Entnahmewerkzeuge aus. Die Differenzhöhe lässt sich durch diese Methode mit einer Genauigkeit im Bereich von einigen Mikrometern einstellen.

3. Vertikale und horizontale Positionierung des Entnahmewerkzeugs

[0061] Wie bereits oben erwähnt wurde, ist vor allem die Herstellung gezogener Glaskapillaren als Entnahmewerkzeug in genügend reproduzierbarer Genauigkeit für eine voll automatisierte Anwendung kaum möglich. Glaskapillaren werden vor allem für die Aufnahme von Einzelzellen verwendet und sind somit an ihrer Spitze entsprechend klein, mit Öffnungen bis zu 1 µm für Patch-Clamp-Untersuchungen oder Injektionen in eine Einzelzelle.

[0062] Ein Auftreffen derartiger empfindlicher Glaskapillaren auf den Boden des Probenbehälters **8** kann zu einer Beschädigung oder Zerstörung führen. Daher ist das zweite Ausführungsbeispiel mit sehr feine Glaskapillaren kaum anwendbar. Hinzu kommt die Problematik, dass sowohl die horizontale als auch die vertikale Position der Spitze der Glaskapillare in Bezug auf die Aufnahmegeometrie der Glaskapillare nicht präzise genug herstellbar sind.

[0063] Dazu kommt die Problematik der unebenen Böden von Probenbehältern **8**. Durch Übermittlung der Daten des motorisierten Fokussiersystems zur Ermittlung der jeweiligen Höhe der Fokusebene und der aus der Bilderkennung ermittelten horizontalen Position der Glaskapillare und des Zellobjekts an die Steuer- und Speichereinheit **4** der Verfahrmekanik ist es möglich, die Position der Glaskapillare in Bezug auf die Position des Zellobjekts festzustellen und die Glaskapillare auf die entsprechend einstellbare Differenzhöhe zu positionieren.

[0064] Durch Verstellen des Fokus auf die theoretische Höhe der Glaskapillare kann die Position der Glaskapillare geprüft werden, und durch Verstellen des Fokus' und Nachregeln des vertikalen Antriebs des Werkzeugkopfs **10** kann eine Feinjustage der Glaskapillare auf die korrekte Position über der Zelle

erfolgen. Ein schnelles Zusammenspiel zwischen Bilderkennung, Bildverarbeitung, Steuer- und Speichereinheit **4** und Verfahrmechanik ist Grundvoraussetzung für dieses Verfahren.

[0065] Vor allem im Bereich stärkerer Vergrößerungen weist eine Mikroskopoptik nur sehr schmale Schärfentiefenbereiche auf. Somit ist es mit einem motorisierten Mikroskop, das aufgrund der Motorisierung des Fokussierantriebs und einer entsprechenden Rückmeldung, z. B. über gekoppelte Encoder, die Fokusposition bestimmen kann, möglich, die vertikale Position gut erkennbarer Objekte, d. h. des Zellobjekts oder des Entnahmewerkzeugs, innerhalb des Bildbereiches über eine entsprechende Funktion der Bildverarbeitung automatisiert zu ermitteln.

[0066] Zusätzlich kann eine geeignete Bilderkennung die horizontale Position der Spitze der Glaskapillare innerhalb des Bildfeldes ermitteln und die Differenz zur Bildmitte, auf die das Entnahmewerkzeug kalibriert ist, als Korrekturwerte an die Steuer- und Speichereinheit **4** der Verfahrmechanik ausgeben. Voraussetzung ist lediglich die Positionierung der Glaskapillare im Bild- und Suchbereich der Autofokusfunktion und eine Positionserkennung in der Bildebene. Je kleiner dieser Bereich ist, der der Anzahl der Bilder entspricht, die als Z-Stapel aufgenommen werden und analysiert werden müssen, desto schneller kann die Ermittlung der vertikalen Position der Glaskapillare durchgeführt werden.

[0067] Das Verfahren weist im Wesentlichen die gleichen Schritte auf wie das Verfahren zur speziell vertikalen Positionierung (vgl. Ausführungsbeispiel 1):

Zuerst wird der horizontal verfahrbare xy-Tisch **9** mit einem Probenbehälter **8** mit einer Zellkultur bestückt. Als Nächstes nimmt das Aufnahmeelement ein Entnahmewerkzeug **10a** auf. Daraufhin wird der xy-Tisch **9** in eine Kalibrierposition innerhalb der optischen Achse des Mikroskops verfahren, wobei eine Bohrung im xy-Tisch **9** einen freien Blick auf die in diesem Bereich zu positionierende Kapillarspitze ermöglicht. Anschließend erfolgt ein Verfahren des Aufnahmeelements mit dem Entnahmewerkzeug **10a** zur Kalibrierposition.

[0068] Danach wird die Autofokusfunktion der Bildauswerteeinheit **3a** zur Ermittlung der vertikalen Position der Kapillarspitze angewendet. Die Grenzen des Suchbereiches der Autofokusfunktion können über die Fertigungstoleranzen und Positioniergenauigkeiten der Verfahrmechanik vorgegeben werden.

[0069] Zusätzlich zu dem im ersten Ausführungsbeispiel beschriebenen Verfahren zur senkrechten Positionierung des Entnahmewerkzeugs **10a** führt die Bildaufnahmeeinheit **2** eine horizontale Positionserkennung zur Ermittlung der Position des Zentrums

der Spitze der Glaskapillare in der Bildebene durch.

[0070] Der nächste Schritt ist, wie im ersten Ausführungsbeispiel, ein Auslesen der Motorposition des Fokussierantriebes in der Autofokus-Position.

[0071] Abweichend von dem im ersten Ausführungsbeispiel beschriebenen Verfahren erfolgt dann eine Übergabe der vollständigen räumlichen Koordinaten der Kapillarspitze an die Steuer- und Speichereinheit **4** der Verfahrmechanik. Des Weiteren erfolgen ein Abheben des Aufnahmeelements mit dem zugehörigen Entnahmewerkzeug **10a** und eine Korrektur der horizontalen Position durch die Verfahrmechanik. Basis für die Korrekturwerte ist eine Nullposition im Bildbereich, auf die die Ausgangsposition des Entnahmewerkzeugs **10a** eingestellt ist und an welche das detektierte Zellobjekt zur Aufnahme positioniert wird. Diese Nullposition entspricht in der Regel der Bildmitte.

[0072] Der übrige Verlauf des Verfahrens entspricht wieder dem ersten Ausführungsbeispiel:

Es erfolgt ein Anheben des Aufnahmeelementes mit dem Entnahmewerkzeug. Der Probenbehälter **8** wird nachfolgend abgescannet, ggf. mit der Autofokusfunktion. Als nächstes wird das Aufnahmeelement mit dem Entnahmewerkzeug **10a** zu einem aufzunehmenden Zellobjekt verfahren.

[0073] Danach wird mit Hilfe der Autofokusfunktion die vertikale Position des Zellobjekts erfasst. Die vertikalen Positionen des Entnahmewerkzeugs **10a** und des Zellobjekts werden miteinander verglichen, und es wird die optimale vertikale Position, d. h. die vorgegebene Differenzhöhe, des Entnahmewerkzeugs **10a** über dem im Probenbehälter **8** befindlichen Zellobjekt eingestellt.

[0074] Zum Schluss wird das Zellobjekt vom Entnahmewerkzeug **10a** aufgenommen. Nach einem Wechsel des Entnahmewerkzeugs **10a** erfolgt eine neue Kalibrierung. Bei Verwendung der gleichen Kapillare zur Aufnahme des nächsten Zellobjektes erfolgt nur noch die Ermittlung der vertikalen Position des nächsten Zellobjekts und eine Ermittlung und Einstellung der neuen Differenzhöhe.

Bezugszeichenliste

1	Mikroskopeinheit
1a	Umlenkprisma
1b	Linsensystem
2	Bildaufnahmeeinheit
3	Personal Computer
3a	Bildauswerteeinheit
4	Steuer- und Speichereinheit
4a	Monitor bzw. Display
5	Erntemodul
5a	Hubsäule

- 5b** Verfahrentrieb
- 6** Beleuchtung
- 7** BeleuchtungsfILTER
- 8** Zellkultur
- 9** xy-Tisch
- 10** Werkzeugkopf
- 10a** Entnahmewerkzeug
- 11** Vereinzlungsbatterie
- 12** obere Begrenzung
- 13** untere Begrenzung
- 14** aufgenommenes Bild
- 15** Schärfentiefebereich
- 16** Z-Stapel

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- DE 10253939 A1 [[0004](#), [0010](#)]
- DE 102004046740 [[0052](#)]

Patentansprüche

1. Verfahren zur automatisierten Positionierung eines Entnahmewerkzeugs (10a) zur Entnahme von Zellobjekten, wobei das Entnahmewerkzeug (10a) von einem Aufnahmeelement an einem Werkzeugkopf (10) aufgenommen, die räumliche Position des Zellobjektes in einem Probenbehälter (8) mittels einer Bildaufnahmeeinheit (2) und einer Bildauswerteeinheit (3a) erfasst und das Entnahmewerkzeug (10a) mittels einer Steuer- und Speichereinheit (4) und einer Verfahrmekanik (5a, 5b) zuerst in eine Kalibrierposition und dann in eine Position über dem Zellobjekt verfahren werden, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Bildaufnahmeeinheit (2) und die Bildauswerteeinheit (3a) auch die räumliche Position des Entnahmewerkzeugs (10a) über dem Zellobjekt erfassen und eine Abweichung von der erforderlichen Position ermitteln und die Steuer- und Speichereinheit (4) die Position des Entnahmewerkzeugs (10) mittels der Verfahrmekanik (5a, 5b) korrigiert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Bildaufnahmeeinheit (2) und die Bildauswerteeinheit (3a) die vertikale Position des Entnahmewerkzeugs (10a) in der Kalibrierposition erfassen, das Entnahmewerkzeug (10a) angehoben und zum Zellobjekt verfahren, die vertikale Position des Zellobjektes erfasst und der vertikale Abstand des Entnahmewerkzeugs (10a) zum Zellobjekt auf eine vorgegebene Differenzhöhe verkleinert werden.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Bildaufnahmeeinheit (2) die Position des Entnahmewerkzeugs (10a) und/oder des Zellobjektes mittels eines Fokussiersystems erfasst.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Entnahmewerkzeug (10a) nach der Positionierung vertikal auf das Zellobjekt zu bewegt und der Werkzeugkopf (10) und/oder das Aufnahmeelement und/oder das Entnahmewerkzeug (10a) bei einer Kollision des Entnahmewerkzeugs (10a) mit dem Boden des Probenbehälters (8) abgefedert werden.

5. Verfahren nach einem der Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Bildaufnahmeeinheit (2) und die Bildauswerteeinheit (3a) die Bewegung des Entnahmewerkzeugs (10a) überwachen und bei einer Kollision ein Signal an die Steuer- und Speichereinheit (4) senden.

6. Verfahren nach einem der Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Sensor am Entnahmewerkzeug (10a) und/oder Aufnahmeelement und/oder Werkzeugkopf (10) bei einer Kollision eine Relativbewegung zwischen dem Entnahmewerkzeug (10a) und dem Aufnahmeelement

und/oder zwischen dem Aufnahmeelement und dem Werkzeugkopf (10) erfasst und ein Signal an die Steuer- und Speichereinheit (4) sendet.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Steuer- und Speichereinheit (4) mittels der Verfahrmekanik (5a, 5b) die Bewegung des Entnahmewerkzeugs (10a) stoppt und das Entnahmewerkzeug (10a) in eine Position mit einem vorgegebenen vertikalen Abstand zum Boden des Probenbehälters (8) verfährt.

8. Verwendung des Verfahrens nach den Ansprüchen 1 bis 7 zur Entnahme von Zellobjekten aus Probenbehältern mit unebenen Böden im Bereich der Zellbiologie.

9. Verwendung des Verfahrens nach den Ansprüchen 1 bis 7 zur Entnahme von Zellobjekten aus Probenbehältern mit unebenen Böden im Bereich der Biochemie, insbesondere von Beads.

10. Vorrichtung zur automatisierten Positionierung eines Entnahmewerkzeugs (10a) für ein Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, wobei das Entnahmewerkzeug (10a) mittels eines Aufnahmeelements an einem Werkzeugkopf (10) eines Robotersystems zur Aufnahme von Zellobjekten aus dem Probenbehälter (8) aufgenommen ist und die Vorrichtung mindestens eine Bildaufnahmeeinheit (2) mit einer Bildauswerteeinheit (3a), eine Steuer- und Speichereinheit (4) und ein Verfahrmekanik (5a, 5b) aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass die Bildaufnahmeeinheit (2), die Bildauswerteeinheit (3a), die Steuer- und Speichereinheit (4) und die Verfahrmekanik (5a, 5b) einen Regelkreis zur Positionierung des Entnahmewerkzeugs (10a) bilden.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Bildaufnahmeeinheit (2) eine Mikroskopeinheit mit einem motorisierten Fokussiersystem umfasst.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das motorisierte Fokussiersystem eine Autofokuseinrichtung umfasst.

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Werkzeugkopf (10) eine Federung für das Aufnahmeelement und/oder das Aufnahmeelement eine Federung für das Entnahmewerkzeug (10a) aufweisen.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Werkzeugkopf (10) und/oder das Aufnahmeelement und/oder das Entnahmewerkzeug (10a) mindestens einen Sensor umfassen.

15. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Sensor ein optischer Sensor,

insbesondere eine Lichtschranke, ist.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

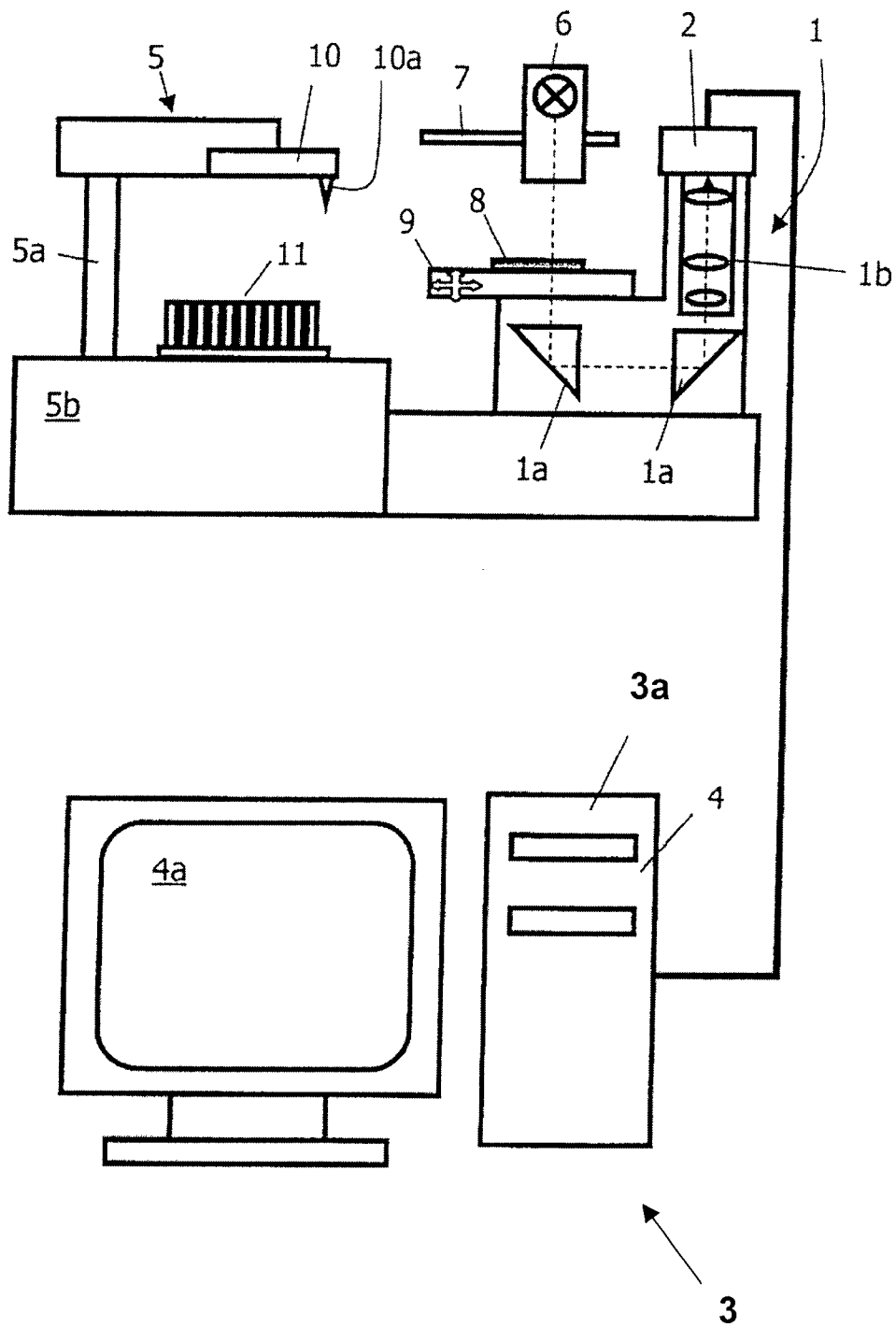


Fig. 1

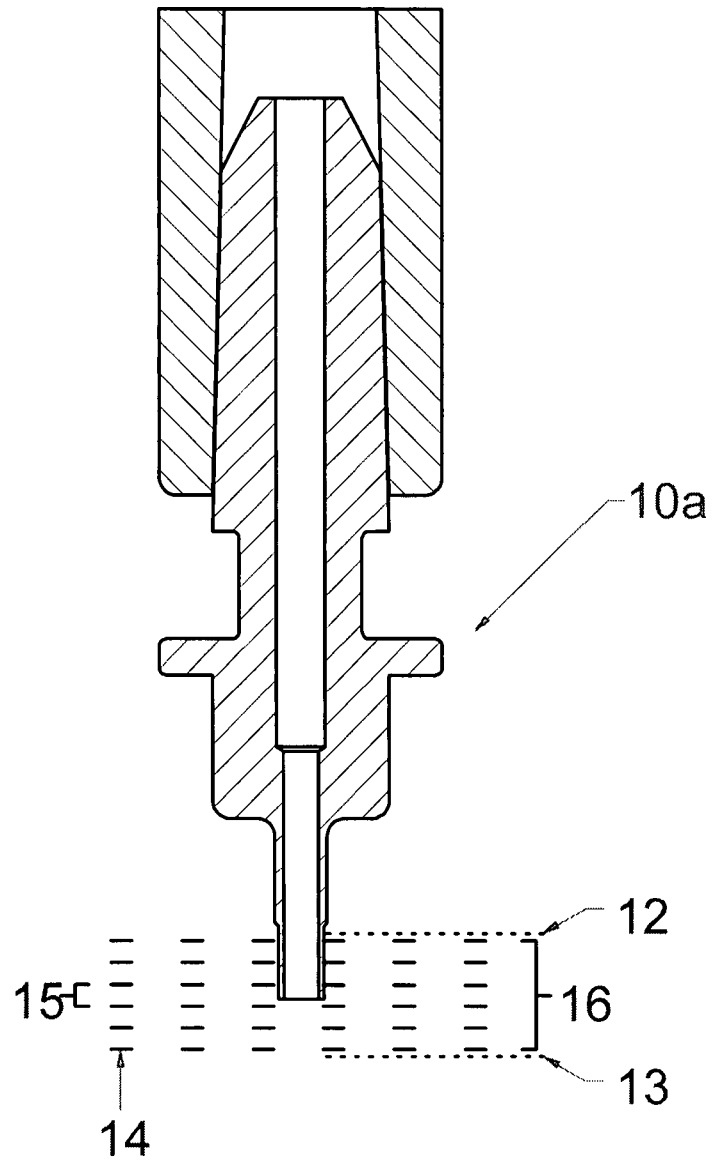


Fig. 2