
Octrooiraad



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **9000622**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Voortbrengsel voor het detecteren van permanent geordende kleine deeltjes.**
- ⑤1 Int.Cl.⁵: G01B 21/00.
- ⑦1 **Aanvragers:** Bernard Gerard de Groot, Bereklaauw 69 te 7577 EV Oldenzaal, Jan Greve, Kruijskamp 34 te 7576 EA Oldenzaal en Karel Rudolf de Jong, Calslaan 2A-11 te 7522 MA Enschede; wier gemeenschappelijk domicilie is: Prof. Dr. Jan Greve, Universiteit Twente, Faculteit TN - BFT, Cell characterization group, Postbus 217 te 7500 AE Enschede.
- ⑦4 Gem.: Geen.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 9000622.
- ②2 Ingediend 17 maart 1990.
- ③2 --
- ③3 --
- ③1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 16 oktober 1991.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Voortbrengsel voor het detecteren van permanent geordende
kleine deeltjes.

5

Gebruikte referenties:

[1] B.G. de Grooth, T.H. Geerken, and J. Greve

The cytodisk: a cytometer based upon a new principle of
cell alignment. Cytometry 6:226-233 (1985)

10

Samenvatting

De uitvinding betreft een voortbrengsel voor het detecteren
van kleine deeltjes- in het bijzonder maar niet uitsluitend
biologische cellen- met als bijzonderheid dat gebruik wordt
15 gemaakt van permanente ordening van de te detecteren deeltjes
op een objectdrager alsvorens tot detectie over te gaan. De
permanente ordening van de deeltjes -in het bijzonder maar
niet alleen op een aantal parallele rechte lijnen- maakt het
mogelijk de deeltjes ten eerste efficiënt te detecteren omdat
20 de plaatsen waar de deeltjes zich bevinden bekend zijn en ten
tweede om een of meerdere keren achter elkaar precies
dezelfde deeltjes of subpopulaties daarvan in precies
dezelfde of een andere volgorde te detecteren. Om de
voordelen van de permanente ordening te benutten is een
25 apparaat uitgevonden dat objectdragers met daarop geordende
deeltjes kan uitlezen.

Kenmerkend voor het apparaat zijn de aanwezigheid van een
belichtingssysteem, een detectiesysteem, een scansysteem ,
een (niet noodzakelijkerwijs actief) focusseer- en
30 volgingssysteem en (niet noodzakelijkerwijs) een beeldvormend
systeem.

Opsomming bijlagen:

figuur 1. tekening van de uitvinding.

35

figuur 2. tekening van de focus- en volg detector.
figuur 3. tekening van de focusmotor.

9000622

De uitvinding heeft betrekking op een apparaat dat op een objectdrager permanent geordende deeltjes op efficiënte wijze kan detecteren. De voordelen van en een aantal procedures voor het permanent ordenen van deeltjes op een objectdrager worden beschreven in een separate patentaanvraag van dezelfde uitvinders. De uitvinding heeft met name maar niet uitsluitend betekenis voor het veld van de analytische cytologie.

10

De uitvinding maakt gebruik van objectdragers met daarop permanent geordende deeltjes. Deze deeltjes zullen meestal - maar niet altijd- zijn geordend op een aantal parallelle rechte lijnen door het toepassen van naar beneden toe taps toelopende groeven op welks bodem de deeltjes worden verzameld. Voor het accuraat detecteren van de eigenschappen van de deeltjes zijn een aantal subsystemen noodzakelijk die achtereenvolgens zullen worden besproken.

20

1. Een belichtingssysteem dat zorg draagt voor de mogelijkheid optische signalen te ontleen aan de te onderzoeken deeltjes. Met name -maar niet uitsluitend- kan hier worden gedacht aan een al dan niet gefocuseerde laserbundel of bundels of aan licht uit een niet-coherente bron.

25

30

2. Een detectiesysteem dat zorg draagt voor het verzamelen van de door het belichtingssysteem en de deeltjes veroorzaakte optische signalen. Met name -maar niet uitsluitend - kan hier worden gedacht aan een lichtverstrooiingssysteem of een fluorescentiesysteem. Ook de voor het omzetten van de optische signalen in elektrische signalen noodzakelijke componenten en de daarop volgende opslag, representatie en verwerking van de elektrische signalen middels een computer worden onder het detectiesysteem gevat.

35

9000622

3. Een scansysteem waarmee de lijnen waarop de geordende deeltjes zijn verzameld kunnen worden afgetast zodat alle of een zeker aantal deeltjes in de loop van een meting worden belicht door het belichtingssysteem en - niet noodzakelijkerwijs tegelijkertijd- worden gedetecteerd met het detectiesysteem. Het scansysteem kan -hoewel dit niet noodzakelijk is- een positie-meetsysteem omvatten waarmee de positie van het belichtings- en/of detectiesysteem ten opzichte van de objectdrager kan worden gemeten. Dit systeem maakt het mogelijk de positie van een deeltje op een objectdrager te karakteriseren. Het scansysteem bevat - eveneens niet noodzakelijkerwijs- een inrichting voor het positioneren van een bepaald punt van de objectdrager ten opzichte van het belichtings- en/of detectie systeem.

4. Een focus- en volg systeem dat zorg draagt voor een accurate focusering op en volging van de lijn waarop de deeltjes zijn geordend van het belichtings- en het detectiesysteem tijdens en voor en na het scannen van de lijnen. Dit focus- en volgsysteem kan passief zijn d.w.z dat de lijnen waarop de deeltjes zijn geordend zodanig recht zijn dat met een eenmalige afregeling van de stand van de objectdrager ten opzichte van het scansysteem per objectdrager kan worden volstaan om gedurende de meting van alle of een zeker aantal deeltjes zonder aanpassing van belichtings- of detectiesysteem een voldoende accurate meting te verrichten. Dit systeem zal bijvoorbeeld kunnen bestaan uit een plateau waarop de objectdrager wordt gefixeerd waarna het plateau kan worden uitgelijnd ten opzichte van het scansysteem om tijdens het scannen voldoende accurate belichting en detectie te waarborgen. Het volgsysteem kan evenwel ook actief zijn in die zin dat tijdens het uitvoeren van een meting de belichting en de detectie worden aangepast. Dit kan gebeuren op basis van vooraf bepaalde informatie over de te verwachten afwijkingen in belichting en detectie, dwz een feedforward regeling, of op basis van actuele meting van de afwijkingen van detectie en belichtingssysteem tijdens een

9000622

meting gevolgd door correctie van die afwijkingen in een feedback systeem.

Ook is een combinatie van passieve en actieve volg- en focussering denkbaar.

5

5. Een beeldvormend systeem dat niet noodzakelijkerwijs aanwezig hoeft te zijn. Dit beeldvormende systeem bestaat uit een inrichting waarmee morfologische informatie kan worden verkregen over een of meerdere deeltjes. Onder dit systeem
10 kan bijvoorbeeld worden verstaan een conventionele microscoop, een confocale laser scanning microscoop of een CCD-camera. Het systeem zal hoofdzakelijk worden gebruikt om na een meting van zekere eigenschappen van de permanent geordende deeltjes een klein aantal van deze deeltjes opnieuw
15 te onderzoeken met het beeldvormende systeem. Hiertoe zullen de in eerste instantie gemeten posities van de in tweede instantie te onderzoeken deeltjes worden gebruikt om het scansysteem zodanig te positioneren dat de nader te onderzoeken deeltjes met het beeldvormend systeem kunnen
20 worden onderzocht.

De verhouding van de uitvinding ten opzichte van de stand van de techniek kan als volgt worden gekarakteriseerd.

25 In de cytologie zijn van de optische technieken naast de microscopie van belang voor het verkrijgen van informatie over deeltjes de beeldverwerking en de stromingscytometrie. In de beeldbewerking is er sprake van het analyseren van deeltjes middels bijvoorbeeld videocamera's of andere
30 beeldvormende technieken. De deeltjes zijn hierbij niet geordend in bijvoorbeeld rechte lijnen en een objectdrager moet geheel worden afgezocht naar mogelijk interessante deeltjes. Daarnaast wordt voor zover ons bekend geen tweetraps analyse toegepast in de zin dat eerst een snelle
35 analyse wordt gepleegd om een interessante subpopulatie van deeltjes te vinden die vervolgens met andere technieken nader worden onderzocht. Bij de onderhavige uitvinding hoeft

9000622

slechts een klein gedeelte van de objectdrager te worden afgezocht omdat vrijwel alle deeltjes op een relatief klein aantal lijnen is geordend. De tweetrapsanalyse is bij de onderhavige uitvinding op eenvoudige wijze uit te voeren.

5 In vergelijking met de stromingscytometrie kan worden opgemerkt dat bij een stromingscytometer weliswaar ordening van de te meten deeltjes optreedt, maar dat deze ordening van tijdelijke aard is en slechts bestaat tijdens het stromen door het stromingscuvet. Na afloop van de meting is de
10 ordening weer opgeheven en kan een interessante subpopulatie niet meer worden teruggevonden tenzij gebruik wordt gemaakt van een sorteerinrichting. Zelfs bij gebruik van een sorteerinrichting kan nooit meer precies dezelfde meting (of een anderssoortige meting) aan deze deeltjes in precies
15 dezelfde volgorde worden verricht. Een specifiek deeltje kan slechts worden teruggevonden door alle deeltjes uit een subpopulatie individueel in een eigen opvanginrichting terecht te laten komen. Het vormen van een beeld van een deeltje dat door een stromingscytometercuvet stroomt kan
20 slechts met grote technische moeilijkheden worden gerealiseerd. De permanente ordening van de uitvinding maakt het eenvoudig om zowel een interessante subpopulatie als een individueel deeltje terug te vinden, eventueel opnieuw te meten en er een beeld van te vormen.

25

De stand van de techniek voor het detecteren van permanent geordende deeltjes wordt uiteengezet in [1]. In termen van de hierboven ingevoerde deelsystemen kan het in [1] beschreven systeem als volgt worden gekarakteriseerd:

30

1. Als belichtingssysteem wordt gebruik gemaakt van een kwiklamp met daaraan gekoppeld een optische fiber die wordt gebruikt om het licht van de lamp op de bodem van een v-vormige groef te werpen alwaar de deeltjes zich bevinden.

35

2. Als detectiesysteem wordt dezelfde optische fiber gebruikt in combinatie met een fluorescentiedetectiesysteem.

9000622

3. Als scansysteem wordt gebruik gemaakt van een ronddraaiend tableau waarop de objectdrager is gefixeerd. In dit geval is een platenspeler gebruikt.

5

4. Als volg- en focussysteem wordt gebruik gemaakt van een naald van een grammofoonplatenspeler die door de bovenkant van de v-vormige groef wordt geleid.

10 5. Een beeldvormend systeem is niet aanwezig.

De in figuur 1 geschetste uitvinding bestaat uit een lichtbron (1) (luchtgekoelde argon-ionenlaser) waarvan het licht in een bundelverbreder annex spatial-filter (2) wordt
15 verbreed en wordt ontdaan van onregelmatigheden. Na het passeren van een in- en uitschuifbare lens (3) in zijn uit de bundel geschoven toestand en een golflengte-scheidend filter (4) valt het licht op een electromechanisch beweegbare spiegel (5). Deze spiegel kan door een electricch signaal om
20 een verticale as draaien. Een linearisatie-systeem (6) bestaande uit een infra-rood diodelaser (7) en een split-detector (8) bestaande uit twee antiparallel aangesloten photodiodes lineariseert het gedrag van de spiegel 5.

De tot dan toe evenwijdige lichtbundel wordt door twee lenzen
25 (9) en (10) van gelijke brandpuntsafstand met een onderlinge afstand van twee brandpuntsafstanden naar een kleurscheidend filter (11) geleid. Spiegel 5 staat in het brandpunt van lens 9 waardoor de bundel ter plaatse van 11 weer evenwijdig is. Na het passeren van 11 valt de evenwijdige bundel op een
30 tweede electromechanische spiegel (12). Lenzen 9 en 10 beelden de spiegel 5 af op de spiegel 12 zodat bij verdraaiing van spiegel 5 geen lichtverlies optreedt op spiegel 12. Spiegel 12 is electricch te roteren om een horizontale as. De evenwijdige lichtbundel -die nu naar
35 beneden is gericht- valt op een vaste spiegel 13 die door zijn opstelling onder 45 graden de bundel weer in het horizontale vlak brengt, evenwijdig aan maar op een lagere

9000622

hoogte dan ter plaatse van 4. De lichtbundel valt vervolgens op lens 14 waardoor de bundel wordt gefocusseerd. Via een vaste spiegel 15 wordt de na het focus divergente bundel op een objectief 16 gericht. Het punt waar de bundel door lens 5 14 wordt gefocusseerd ligt op 160 mm achter het objectief 16. Hiermee wordt het objectief gebruikt in zijn optimale conjugatie verhouding. Tevens beeldt lens 14 de spiegel 12 af op het achtervlak van het objectief 16. Dit zorgt ervoor dat bij het draaien van spiegel 12 geen lichtverlies optreedt in 10 het achtervlak van het objectief 16. Onder objectief 16 bevindt zich de objectdrager met daarop de geordende deeltjes. De hele lichtweg zoals hiervoor beschreven zorgt ervoor dat een zo klein mogelijke -door diffractie begrensde- lichtspot op de objectdrager valt.

15 Wordt lens 3 ingeschoven dan wordt de bundel gefocusseerd door lens 3 in een punt enige millimeters voor de spiegel 5. Omdat spiegel 5 en spiegel 12 op elkaar staan afgebeeld zal eveneens een gefocusseerde spot aanwezig zijn op enige millimeters voor spiegel 12. Omdat spiegel 12 is afgebeeld op 20 het achtervlak van het objectief 16 zal een gefocusseerde spot zich bevinden in de nabijheid van het (achter) brandpunt van 16. Dit betekent dat een (nagenoeg) evenwijdige bundel op de objectdrager valt.

Signalen van de deeltjes op de objectdrager zullen door 16 25 worden opgevangen en als een evenwijdige bundel licht weer in de richting van filter 4 worden gestuurd. Filter 4 is zodanig ingericht dat het laserlicht het filter grotendeels passeert maar dat fluoresente signalen met een grotere golflengte worden weggespiegeld naar bundelsplitser 17. Splitser 17 30 verdeeld de signalen over twee takken:

- a. een conventioneel (fluorescentie-) detectie systeem 18.
- b. een confocaal (fluorescentie-) detectiesysteem 19.

Wanneer lens 3 uit de bundel is geschoven kan met het systeem 19 een confocale microscoop-opname worden gemaakt van een 35 object dat op de objectdrager ligt door de spiegels 5 en 12 zodanig te bewegen dat de diffractie begrensde spot over het object scant.

9000622

Wanneer lens 3 in de bundel wordt geschoven wordt een groot gedeelte van de objectdrager (groot in vergelijking met de grootte van een te meten deeltje) belicht en wordt het integrale signaal van het deeltje gemeten met het systeem 18.

5

Licht uit een halogeenlamp 20 wordt met behulp van filter 21 omgezet in infra-rood licht. Dit infra rode licht wordt via de splitser 22 en lens 23 en via 11, 12, 13, 14, 15 en 16 afgebeeld op de objectdrager. De objectdrager zal een deel van het infra-rode licht reflecteren en dat licht valt na 10 passeren van 16, 15, 14, 13, 12, 11 en 23 en na gedeeltelijke spiegeling door splitser 22 op een focus en volg detector 24 vallen. In 24 worden focus-fouten en volg-fouten gedetecteerd. Systeem 24 wordt geschetst in tekening 15 2. Door het objectief met de later te bespreken focusmotor 28 een sinusvormige trilling uit te laten voeren en de hieruit resulterende intensiteitsveranderingen in het beeld van de vlakke stukken tussen de groeven te detecteren met fotodiodes 25 gevolg door fase-gevoelige detectie kan informatie worden 20 verkregen over de focus toestand van het objectief (wobble methode). Eventuele verschuivingen van de objectdrager in de richting loodrecht op de groeven kunnen worden gedetecteerd met behulp van diodes 26 en 27. De diodes zullen bij 25 verschuiving van de objectdrager niet beide meer even sterk worden belicht en wanneer de signalen van beide diodes worden afgetrokken kan volg-informatie worden verkregen.

Focusfoutsignalen worden elektronisch verwerkt en toegevoerd aan de focusmotor 28 die het objectief naar de correcte focuspositie brengt. Hierdoor ontstaat een gesloten 30 regelkring die het objectief altijd in focus zal trachten te houden.

Volgfoutsignalen worden elektronisch verwerkt en toegevoerd naar de spiegel 12 die hierdoor zo zal gaan draaien dat weer een symmetrische lichtverdeling op de diodes 26 en 27 valt.

35 Ook hiermee is een gesloten regelkring gevormd die volgfouten zal trachten te minimaliseren.

De focusmotor 28 is geschetst in figuur 3. Het

9000622

electromechanische systeem bestaat uit een tubus 29 waaraan het objectief 16 is gemonteerd. Tubus 29 is met twee bladveren 30 en 31 in verticale richting flexibel opgehangen. Een spoel 32 die aan de tubus 29 is bevestigd bevindt zich in de luchtspleet van een permanente magneet 33. Door een stroom door de spoel te sturen kan de positie van de tubus in verticale zin worden aangepast. Een meetsysteem bestaande uit een infra-rood laserdioden 34 en een split-detector 35 meten de stand van de tubus ten opzichte van het frame van het instrument. Deze hoogtesensor wordt gebruikt om het objectief tijdens confocale metingen in een goed gedefinieerde positie te houden middels een op de focusmotor teruggekoppeld regelsysteem.

15

De uitvinding onderscheidt zich op de volgende essentiële punten van de in [1] geschetste opstelling:

1. Als belichtingssysteem wordt gebruik gemaakt van een coherente lichtbron en een microscoopobjectief. Door het gebruik van de laser en het gebruik van het microscoopobjectief kan het belichtingssysteem efficiënter werken en kan een hogere gevoeligheid worden behaald.

2. Als detectiesysteem wordt gebruik gemaakt van hetzelfde microscoopobjectief hetgeen weer een efficiëntere detectie ten gevolge heeft. Het detectiesysteem is verder ingericht voor het detecteren van meerdere fluorescente kleurstoffen in verschillende golflengtegebieden en desgewenst voor het detecteren van lichtverstrooiingssignalen.

3. Als scansysteem wordt gebruik gemaakt van een x-y-positioneringssysteem op basis van een tweetal stappenmotoren. De uitvoering van de gebruikte objectdrager maakt het mogelijk om rechte dan wel gebogen lijnen af te scannen voor het verkrijgen van de gegevens van de deeltjes. Het meten van de coördinaten van de deeltjes en het

9000622

positioneren van de objectdrager ten opzichte van het belichtings- en detectiesysteem is hierbij veel simpeler dan bij het ronddraaiende systeem in [1].

5 4. Als focus- en volgsysteem wordt gebruik gemaakt van een contactloos optisch systeem op basis van infra rood licht. Het gebruik van een contactloos systeem heeft als voordeel dat op de objectdrager een dekglas kan worden aangebracht zodat de deeltjes in vloeistof blijven. Dit is bij het
10 mechanische focus- en volg-systeem van [1] niet mogelijk.

5. Als beeldvormend systeem wordt gebruik gemaakt van een confocale laser scanning microscoop die op eenvoudige wijze kan worden geïntegreerd met de rest van het systeem. Ook is
15 het mogelijk een ander beeldvormend systeem te gebruiken omdat het in het detectiesysteem aanwezige microscoopobjectief hoogwaardige beelden kan leveren.

Verdere voordelen van het systeem zijn:

20 De snelheid van de meting kan eenvoudig worden aangepast door de snelheid van het scansysteem aan te passen. Dit kan van belang zijn om een bepaalde nauwkeurigheid van de optische signalen te verkrijgen. Dit is bijvoorbeeld bij een stromingscytometer niet of binnen kleine marges instelbaar.

25 Verschillende metingen van deeltjes in precies dezelfde volgorde maar met steeds andere configuraties van het meetsysteem kunnen per deeltje een groot aantal gecorreleerde parameters opleveren. Dit aantal is in principe onbeperkt. Bij een stromingscytometer wordt het maximaal aantal per
30 deeltje te bepalen parameters gelimiteerd door de aard van de gebruikte kleurstoffen en de fysieke grootte van de microscoopobjectieven waarmee naar de geordende stroom deeltjes wordt gekeken.

35 Het is mogelijk op een objectdrager meerdere in de ruimte van elkaar gescheiden meetsystemen toe te passen. Zo zou het aantal parameters dat per cel kan worden gemeten ook kunnen worden uitgebreid. Door de ordening weet men immers wanneer

9000622

een deeltje dat net door het ene systeem is gemeten onder het volgende systeem moet worden verwacht.

5

10

15

20

25

30

35

9000622

Conclusies:

1. Een apparaat bedoeld voor het detecteren van permanent geordende deeltjes omvattende ten minste maar niet uitsluitend
5
a: een belichtingssysteem
b: een detectiesysteem
c: een scansysteem
d: een contactloos focus- en volg systeem
- 10
2. Een apparaat als onder 1. met als kenmerk de aanwezigheid van een beeldvormend systeem.
3. Een apparaat als onder 1. met als kenmerk dat een of meerdere coherente lichtbronnen of een of meerdere niet-coherente lichtbronnen worden gebruikt in het belichtingssysteem.
- 15
4. Een apparaat als onder 3. met als kenmerk dat een (microscop)objectief deel uitmaakt van het belichtingssysteem.
- 20
5. Een apparaat als onder 4. waarbij hetzelfde (microscop)objectief deel uitmaakt van het detectiesysteem.
- 25
6. Een apparaat als onder 1. waarbij meerdere fluorescente signalen van de deeltjes in verschillende golflengtegebieden kunnen worden gemeten, al dan niet in combinatie met lichtverstrooiingsmetingen.
- 30
7. Een apparaat als onder 1. met als kenmerk dat een scansysteem wordt gebruikt op basis van stappenmotoren of andere motoren waarbij op enigerlei wijze de positie van de objectdrager ten opzichte van het belichtings- en
35
detectiesysteem wordt gemeten.
8. Een systeem als onder 1. met als kenmerk dat het

9000622

contactloze focus- en volgsysteem actief is en op basis van licht werkt.

5 9. Een systeem als onder 1. met als kenmerk dat het contactloze focus- en volg systeem actief is en op basis van capaciteitsmeting werkt.

10 10. Een systeem als onder 1. met als kenmerk dat het focus- en volg systeem passief is.

15 11. Een systeem als onder 2. met als kenmerk dat het beeldvormende systeem een al dan niet scannende conventionele microscoop, een op een CCD-array gebaseerde detector of een confocale microscoop is.

20 12. Een systeem als onder 1. met als kenmerk dat een electromechanische verplaatsing van een deel of van delen van het belichtingssysteem en/of van het detectiesysteem worden gebruikt voor het focussysteem.

25 13. Een systeem als onder 1. met als kenmerk dat een mechanische verplaatsing van een deel of van delen van het belichtingssysteem en/of van het detectiesysteem worden gebruikt voor het focussysteem.

30 14. Een systeem als onder 1. met als kenmerk dat een of meerdere electromechanische spiegels worden gebruikt in het volg-systeem.

35 15. Een systeem als onder 1. waarbij een of meerdere componenten van het scansysteem worden gebruikt voor het volgsysteem.

16. Een systeem als onder 1. waarbij de informatie voor het focus- en volgsysteem wordt afgeleid van de vlakke gedeelten tussen de groeven in de objectdrager.

9000622

17. Een systeem als onder 8. waarbij de informatie voor het volg- en focussysteem wordt afgeleid van de bodems of de wanden van de groeven in de objectdrager.
- 5 18. Een systeem als onder 8. waarbij zowel belichtingssysteem als detectiesysteem als volg-en focussysteem gebruik maken van hetzelfde (microscoop)objectief.
- 10 19. Een systeem als onder 8. waarbij een deel van of het gehele volg- en focussysteem werkt in het infra-rode golflengtegebied (>700 nm)
- 15 20. Een systeem als onder 8. waarbij een deel van of het gehele volg- en focussysteem werkt in het gebied van het zichtbare licht (400-700 nm).
- 20 21. Een systeem als onder 8. waarbij de golflengte of golflengten van het belichtingssysteem worden gebruikt voor het volg- en focussysteem.
- 25 22. Een systeem als onder 2. met als kenmerk dat voor het beeldvormend systeem een aparte voorziening is opgenomen voor het focuseren.
- 30 23. Een systeem als onder 2. waarbij belichtingssysteem, detectiesysteem, volg-en focussysteem en beeldvormend systeem gebruik maken van hetzelfde (microscoop)objectief.
- 35 24. Een systeem als onder 2. waarbij het beeldvormend systeem geen gemeenschappelijke componenten heeft met het belichtingssysteem of het detectiesysteem.
25. Een systeem als onder 8. waarbij positie-informatie wordt verkregen door in de objectdrager aangebrachte merktekens die optisch worden uitgelezen.
26. Een systeem als onder 8 met als kenmerk dat het focus-

9000622

en/of volgsysteem is gebaseerd op interferometrische meetmethoden.

9000622

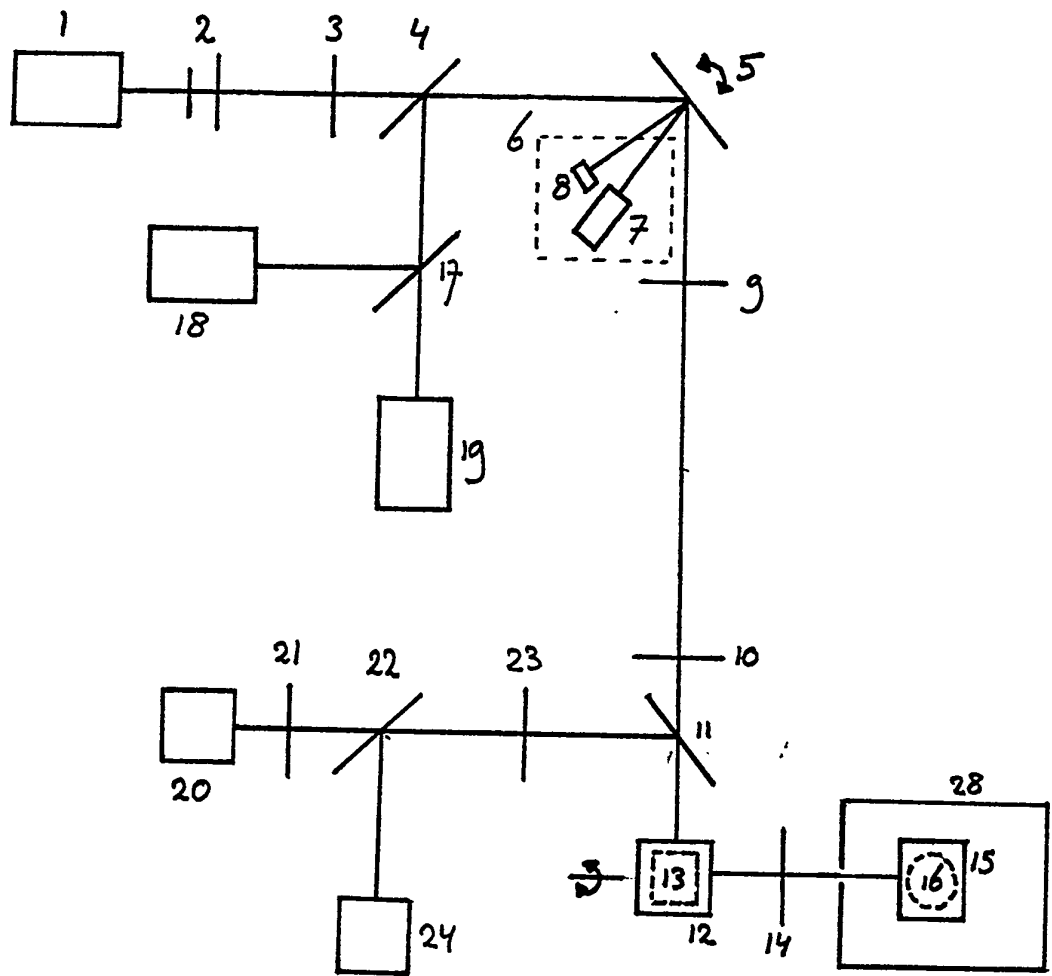


FIG. 1.

9000622

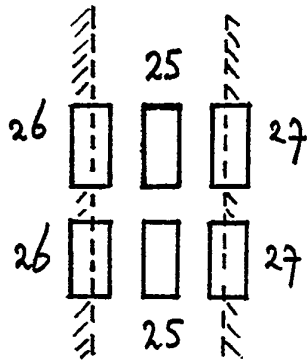


FIG 2.

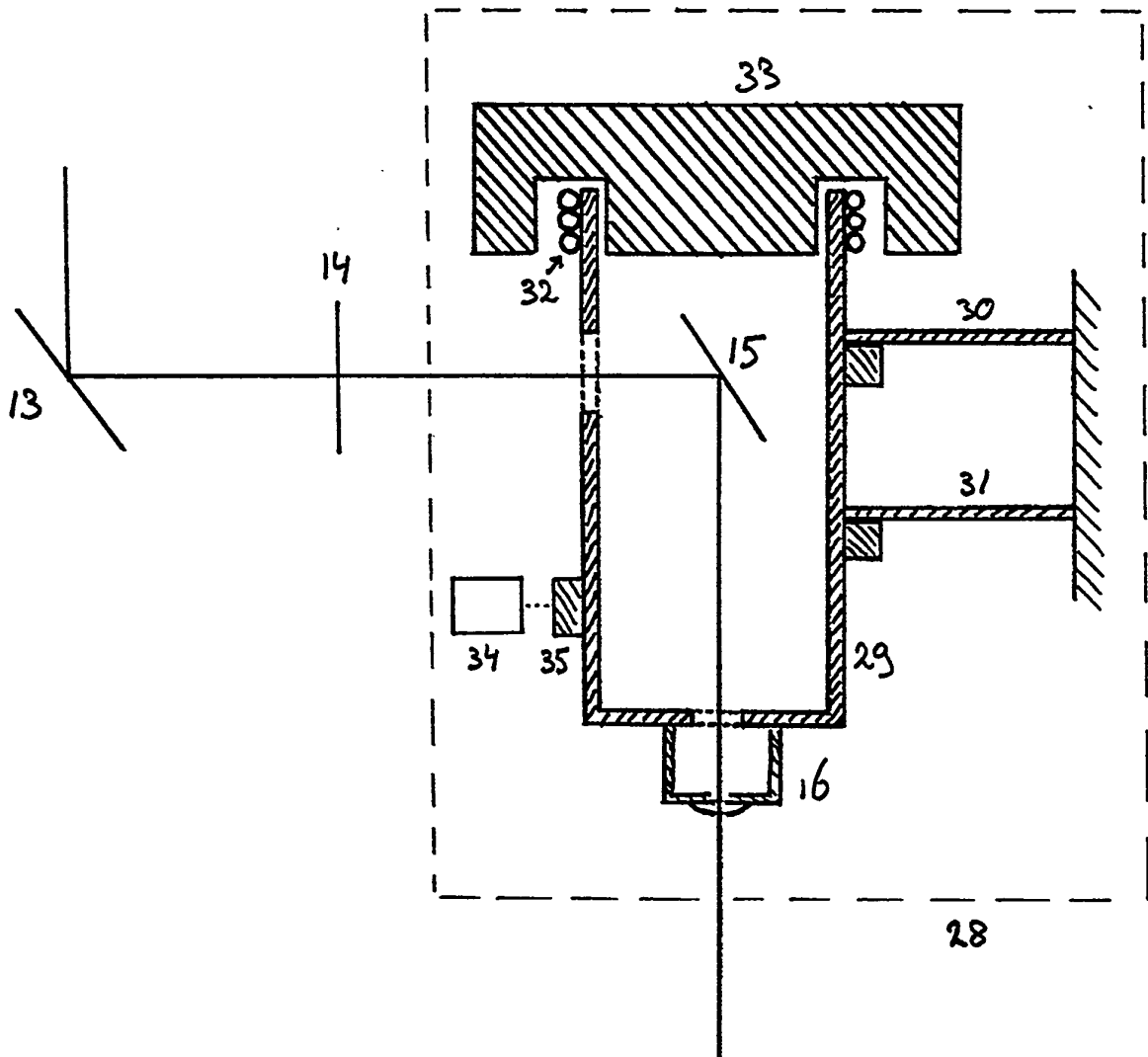


FIG. 3

9000622