(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 30 632 T2** 2005.02.03

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 791 816 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 30 632.1**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 102 679.4**
(96) Europäischer Anmeldetag: **19.02.1997**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.08.1997**
(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **15.09.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.02.2005**

(51) Int Cl.[7]: **G01N 15/14**
G01N 15/02, G01N 15/00

(30) Unionspriorität:
3474896 **22.02.1996** **JP**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE, FR, GB

(73) Patentinhaber:
Hitachi, Ltd., Tokio/Tokyo, JP

(74) Vertreter:
WUESTHOFF & WUESTHOFF Patent- und Rechtsanwälte, 81541 München

(72) Erfinder:
Horiuchi, Hideyuki, Abiko-shi, JP

(54) Bezeichnung: **Verfahren und Vorrichtung zur Teilchenbildanalyse mittels einer Durchflussküvette**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Teilchenbildanalyse und insbesondere ein Verfahren und eine Vorrichtung, die zur Erfassung und Analyse von Standbildern von in einer durch eine Durchflussküvette fließenden Fluidprobe suspendierten Teilchen geeignet sind.

[0002] Bei der Teilchenbildanalyse gemäß dem Stand der Technik wird eine Probe auf einem Objektträger vorbereitet und durch ein Mikroskop betrachtet, um Korpuskel im Blut oder in Zellen und Teilchen im Urin zu klassifizieren und analysieren. Da im Falle des Urins die Teilchendichte im Urin gering ist, wird die Probe zuvor mittels eines Zentrifugalseparators zentrifugiert und damit konzentriert, bevor sie untersucht wird.

[0003] Als Verfahren zur Automatisierung der Arbeitsschritte der Betrachtung und Prüfung wird beispielsweise eine Blutprobe auf einen Objektträger aufgebracht, der dann in ein Mikroskop eingesetzt wird, und ein Mikroskoptisch wird automatisch abgetastet und an einer Position angehalten, wo Teilchen vorhanden sind, um ein Standbild der Teilchen zu erfassen; die Teilchen in der Probe werden klassifiziert und analysiert, indem ein Verfahren der Merkmalextraktion und Mustererkennung durch eine Bildverarbeitungstechnik angewendet wird.

[0004] Das obige Verfahren ist jedoch hinsichtlich der Vorbereitung der Probe sehr zeitaufwändig und Arbeitsschritte zum Auffinden der Teilchen, während der Mikroskoptisch mechanisch verfahren wird, und Bewegen der Teilchen in einen geeigneten Bildlesebereich sind erforderlich. Demzufolge nimmt die Analyse viel Zeit in Anspruch und der mechanische Aufbau ist kompliziert.

[0005] Als ein Verfahren der Teilchenbildanalyse, bei dem keine Vorbereitung der aufgebrachten Probe erforderlich ist, ist ein Verfahren mittels Durchfluss-Zytometer bekannt, bei dem Teilchen der in einem Fluid suspendierten Probe durch eine Durchflussküvette schwimmen und optisch analysiert werden. Im Verfahren mittels Durchfluss-Zytometer wird die Stärke der Fluoreszenz oder des Streulichts von jedem Teilchen in der Probe erfasst, und es hat eine Verarbeitungsleistung von 1000 Teilchen pro Sekunde.

[0006] Andererseits ist versucht worden, Standbilder von Teilchen in einer kontinuierlich fließenden Probe zu erfassen und die Teilchen aus den entsprechenden Standbildern der Teilchen zu klassifizieren und analysieren. Ein Beispiel dafür wird in der JP-A-7-83817 offenbart.

[0007] Gemäß der in der JP-A-7-83817 offenbarten Technik werden in einem Bild erfasste Teilchen, das von einer Bilderfassungseinheit erfasst wird, und Teilchen, die von einer Teilchendetektoreinheit erfasst werden, eins zu eins miteinander korreliert. Es werden also Teilchen entsprechend den erfassten Teilchen der im Bild vorhandenen Teilchen, wenn eine Stroboskoplampen-Lichtquelle aufleuchtet, im Teilchendetektorsignal gezählt, und der Zählwert wird mit den erfassten Teilchen der im Bild vorhandenen Teilchen korreliert, um die Teilchen, die nicht als die erfassten Teilchen betrachtet werden, von den erfassten Teilchen zu unterscheiden. Als Ergebnis ist eine komplizierte Schaltungskonfiguration erforderlich.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0008] Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Teilchenbildanalyse des Durchflusstyps und eine Vorrichtung zur Teilchenbildanalyse des Durchflusstyps bereitzustellen, die die Korrelation zwischen Teilchen, die durch eine Teilchendetektoreinheit erfasst wurden, und Teilchenbildern, die mit einer Teilchenbilderfassungseinheit erhalten wurden, vereinfachen.

[0009] Gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren der Teilchenbildanalyse zur Erfassung von Standbildern von Teilchen, wenn die in einer Durchflussküvette schwimmenden Teilchen erkannt werden, und zur Analyse der erfassten Standbilder der Teilchen bereitgestellt, mit einem Schritt des Fließenlassens eines Fluids mit darin suspendierten Teilchen zu einer Durchflussküvette, einem Schritt des Zählens der Anzahl Standbilder von Teilchen mit größeren Größen als eine vorgegebene Größe der für das Fluid erhaltenen Standbilder von Teilchen, einem Schritt des Zählens der Anzahl Teilchen mit stärkeren Detektionssignalen als eine vorgegebene Stärke der für das Fluid erkannten Teilchen, einem Schritt des Berechnens der geschätzten Anzahl der einer Bildverarbeitung zu unterziehenden Teilchen auf Basis der gezählten Anzahl Teilchen; und einem Schritt des Vergleichens der gezählten Anzahl Standbilder und der berechneten Anzahl Teilchen.

[0010] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine Vorrichtung zur Teilchenbildanalyse bereitgestellt, mit einem Teilchendetektormittel zur Detektion von in einer Probe in einer Durchflussküvette schwimmenden Teilchen, einer Lichtquelle zum Emittieren eines gepulsten Lichtes als Reaktion auf die Detektion der Teilchen, einem Mittel zum Erfassen von Standbildern der Teilchen als Reaktion auf die Emission von Licht, Mitteln zum Analysieren der erfassten Standbilder der Teilchen; und einer Detektionsbedingungs-Einstelleinheit für den Empfang eines Teilchendetektionssignals vom

Teilchen-Detektormittel, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektionsbedingungs-Einstelleinheit enthält:

a) ein Größeneinstellmittel zur Einstellung eines unteren Grenzwertes der Größe des einer Bildverarbeitung zu unterziehenden Teilchens;

b) ein Zählmittel zum Zählen der Anzahl Standbilder von Teilchen mit größeren Größen als die vom Größeneinstellmittel eingestellte Einstellung;

c) ein Einstellmittel für das Detektionssignal zum Einstellen einer Stärke eines zu begrenzenden Signals des Ausgangssignals vom Teilchen-Detektormittel;

d) ein Signal-Zählmittel zum Zählen der Anzahl Signale, die stärker sind als die vom Einstellmittel für das Detektionssignal eingestellte Einstellung;

e) ein Berechnungsmittel zum Berechnen der geschätzten Anzahl Teilchen, die einer Bildverarbeitung zu unterziehen sind, auf Basis der Information vom Signal-Zählmittel; und

f) ein Vergleichsmittel zum Vergleichen der gezählten Anzahl Standbilder mit der berechneten Anzahl Teilchen.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0011] **Fig.** 1 zeigt eine allgemeine Konfiguration der Vorrichtung zur Teilchebildanalyse des Durchflusstyps gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

[0012] **Fig.** 2 zeigt ein Blockdiagramm einer Konfiguration einer Einstelleinheit der Teilchendetektoreinheit in der Vorrichtung von **Fig.** 1;

[0013] **Fig.** 3 veranschaulicht die Detektion von Teilchen und das Lesen eines Standbildes der Teilchen;

[0014] **Fig.** 4 veranschaulicht die zeitliche Beziehung der Signale, wenn ein Teilchenbild gezählt wird; und

[0015] **Fig.** 5 zeigt ein Flussdiagramm zur Veranschaulichung eines Teilchendetektionsvorgangs in der Vorrichtung von **Fig.** 1.

BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0016] Die Wirkung des Frequenzgangs einer Teilchendetektoreinheit in einer Vorrichtung zur Teilchenbildanalyse mit einer Durchflussküvette variiert von Vorrichtung zu Vorrichtung. Bei einem Halbleiterlaser, der allgemein als Laserlichtquelle der Teilchendetektoreinheit verwendet wird, weisen die Spreizung des Laserstrahls und die Strahlfleckgröße nach der Fokussierung durch eine Linse eine starke Schwankung von Element zu Element auf. Die Detektionsbedingung der Teilchendetektoreinheit ist nämlich von Vorrichtung zu Vorrichtung verschieden. Dies sind Probleme, die beim Zusammenbau der Vorrichtung auftreten. Bei der Zustandsüberwachung der Vorrichtung während ihres Betriebs kann die zum Zeitpunkt des Zusammenbaus der Vorrichtung eingestellte Vorrichtungsbedingung verloren gehen oder es kann eine Störung der Laserleistung oder der Stroboskoplampe, die allgemein in der Teilchenbilderfassungseinheit verwendet wird, eintreten. Wenn außerdem die Breite eines Fluidprobenflusses breiter ist als der Bilderfassungsbereich, können Abschnitte der Teilchen am Umfang des Bilderfassungsbereichs abgeschnitten werden. Um diese Probleme zu lösen, wird gemäß der in **Fig.** 1 dargestellten Vorrichtung die geschätzte Anzahl der bildverarbeiteten Teilchen auf Basis der gezählten Anzahl Teilchen, für die eine Messung in Betracht kommt, bestimmt. Da sich die Berechnungsformel zum Erhalt der geschätzten Anzahl bildverarbeiteter Teilchen durch die Messbedingung ändern kann, kann die geschätzte Anzahl der bildverarbeiteten Teilchen bestimmt werden, um die Änderung der Messbedingung zu kompensieren. Die Messbedingung kann u. a. eine Probenmenge, die Durchflussrate der Fluidprobe, die Messdauer und die Teilchenbilderfassungsbedingung sein, und sobald die Bedingung bestimmt worden ist, kann die Anzahl der Bildteilchen statistisch geschätzt werden.

[0017] Vorzugsweise wird eine Bedingung für zu verwerfende Teilchen durch einen Bediener auf Basis der Teilchengröße in Strömungsrichtung des interessierenden Teilchenbildes eingestellt. Bei der tatsächlichen Einstellung wird die Teilchendetektionsbedingung durch Ändern des Teilchendetektionspegels der Teilchendetektoreinheit und der Impulsbreite des Teilchendetektionssignals eingestellt. Auf diese Weise wird die Einstellung erzielt, die die Schwankung der Laserleistung und die Änderung der Einstellbedingung des optischen Systems, das die Signalbedingung der Teilchendetektoreinheit beeinflusst, berücksichtigt.

[0018] Für die Anzahl der gepulsten Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe wird die Teilchendetektoreinheit auf Basis des berechneten Wertes und der tatsächlichen Anzahl der Einschaltvorgänge eingestellt. Somit können ein Versagen des Einschaltens der Lampe und eine Fehlfunktion der Steuerschaltung für die Lampeneinschaltschaltung kontrolliert werden.

[0019] Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die geschätzte Anzahl der bildverarbeiteten Teilchen ein Mittelwert aus mehreren Messungen derselben Fluidprobe. Somit kann eine Einstellbedingung mit einem kleinen statistischen Abweichungsfaktor eingestellt werden. Die geschätzte Anzahl der bildverarbeiteten Teilchen kann ferner ein Mittelwert aus Messungen verschiedener Fluidproben sein. In diesem Fall kann die Einstellbedingung der Teilchendetektoreinheit bestimmt werden, ohne die Differenz zwischen

den Teilchendichten zu berücksichtigen. Dies ist möglich, weil die Bewertung durch das Verhältnis des berechneten Wertes und der tatsächlichen Anzahl bildverarbeiteter Teilchen erfolgen kann.

[0020] Die in der Einstellung verwendeten Parameter werden vor dem Beginn der Messung der Fluidprobe gemessen. Die Vorrichtungsbedingung wird auf Basis des Messergebnisses erfasst, und Korrekturdaten für die Teilchenanalyse werden erhalten. Auf diese Weise können die Daten bei einer Fehlübereinstimmung zwischen dem Fluidprobenfluss und dem Bilderfassungs-Gesichtsfeld korrigiert werden.

[0021] Die bei der Einstellung verwendeten Parameter können während der Messung der tatsächlichen Fluidprobe gemessen werden. Ob die Betriebsbedingung der Vorrichtung normal ist oder nicht, wird auf Basis des Messergebnisses überwacht. Auf diese Weise können die Einstellbedingung und die Betriebsbedingung der Teilchendetektoreinheit im Zuge der Teilchenanalyse bestimmt werden.

[0022] Wenn es eine Mehrzahl Messmodi für die Fluidprobe gibt, erfolgt die Einstellung für jeden Messmodus. Auf diese Weise kann die Genauigkeit der Analyse für die gesamte Teilchenbildverarbeitung verbessert werden.

[0023] Die vorliegende Erfindung wird spezifisch beschrieben, wobei es sich versteht, dass spezifische Beispiele und einschränkende Ausdrücke in der Beschreibung nicht zur Einschränkung der vorliegenden Erfindung dienen, sondern einfach das Verständnis der vorliegenden Erfindung erleichtern sollen.

[0024] Teilchen in der Durchflussküvette, die den Teilchendetektionsbereich passiert haben, werden erkannt und wenn die erkannten Teilchen nach einer vorgegebenen Zeitspanne eine vorgegebene Position im Standbilderfassungsbereich erreichen, wird die Stroboskoplampe eingeschaltet, um das Standbild der Teilchen zu erfassen.

[0025] Es kommt häufig vor, dass ein erfasstes Standbild der Teilchen andere kleine Teilchen enthält als die von der Teilchendetektoreinheit erkannten Teilchen. Dieses Phänomen tritt dann ausgeprägt auf, wenn der Pegel des Teilchendetektionssignals höher ist. Es ist also ein Verfahren erforderlich, mit dem die zu erkennenden Teilchen vom erfassten Teilchenbild unterschieden werden können.

[0026] Als Erkennungsprinzip der Teilchendetektoreinheit werden Teilchen mit einer eine vorgegebene Signalimpulsbreite überschreitenden Impulsbreite der Teilchen, die den Signalpegel der Teilchendetektoreinheit überschreiten, als Teilchendetektionssignale betrachtet. Diese Impulsbreite entspricht einer Zeit, während der die gemessenen Teilchen die Teilchendetektoreinheit passieren, und ist proportional zur Größe des durchgewanderten Teilchens.

[0027] Um die von der Teilchendetektoreinheit erkannten Teilchen mit den Teilchen im Standbild zu korrelieren, wird die Anzahl der geschätzten Teilchenbilder auf Basis der Gesamtzahl der von der Teilchendetektoreinheit erkannten durchgewanderten Teilchen berechnet, und die der geschätzten Teilchenanzahl entsprechende Anzahl Teilchen wird in absteigender Größenordnung vom bildverarbeiteten Teilchenbild verwendet. Dieses Verfahren ist hinsichtlich der Verarbeitung einfach und beinhaltet eine geringere zeitliche Einschränkung, allerdings müssen die Teilchenmerkmalparameter gespeichert werden, bis die Messung beendet ist. Für das Messobjekt, für das das Teilchenbild gespeichert werden muss, ist ein großer Bildspeicher erforderlich. Zur Lösung der Probleme werden Teilchen des Bildes mit kleinerer Teilchengröße als eine vorgegebene Größe in einer Verarbeitungsstufe eines Einzelbildes verworfen.

[0028] Die vorliegende Erfindung entspricht der Einstellung der zu verwertenden Teilchengröße und der Einstellung der Teilchendetektoreinheit.

[0029] Wird nämlich die zu verwerfende Teilchengröße relativ klein eingestellt, nimmt die Anzahl der zu klassifizierenden Teilchenbilder zu, die Anzahl der Teilchenmerkmalparameter wird größer und ein größerer Bildspeicher wird erforderlich. Da in diesem Fall andere als die erkannten Teilchen einbezogen werden, kann die Präzision der Teilchenklassifizierung beeinträchtigt werden.

[0030] Wird dagegen die zu verwerfende Teilchengröße relativ groß eingestellt, nimmt die Anzahl der zu klassifizierenden Teilchenbilder ab, und die Korrelation zu den von der Teilchendetektoreinheit erkannten Teilchen wird nicht mehr korrekt ausgeführt.

[0031] Dementsprechend müssen die Teilchendetektionsbedingung und die zu verwerfende Teilchengröße zum Verwerfen der Teilchen im Bild auf eine geeignete Bedingung eingestellt werden. Ferner muss die Teilchendetektionsbedingung unter Berücksichtigung der Fleckgröße des zu verwendenden Lasers, des Einflusses des Frequenzgangs der Teilchendetektorschaltung und des Einflusses der Streucharakteristik der gestreuten Teilchen eingestellt und eingeregelt werden. Die Einflüsse sind ausgeprägter, wenn die Teilchengröße kleiner oder die Durchflussrate des Strömungssystems höher ist.

[0032] Wenn der Teilchendetektionspegel festgelegt ist, ändert sich die gemessene Impulsbreite mit der Stärke des Teilchendetektionssignals, da die Signalamplitude nicht normalisiert ist, und Schwankungen der Laserleistung der Teilchendetektoreinheit,

der Empfindlichkeit der Detektoreinheit und der Einstellung des optischen Systems treten bei jeder Vorrichtung auf. Bei Betrachtung der Schwankungsfaktoren der Impulsbreite kann nicht gesagt werden, dass die Teilchendetektionsoperation konstant ist. Bei einer solchen Bedingung korrelieren der von dem für jede Vorrichtung erfassten Teilchenbild erhaltene geblockte Betrag des Teilchengrößenmerkmals und der von der Teilchendetektoreinheit bestimmte Detektionswert der Impulsbreite nicht eins zu eins. Die Einstellung der Teilchendetektoreinheit für jede Vorrichtung ist unzureichend. Immer wenn der Laser ausgewechselt oder das optische System nachgestellt wird, ist es außerdem erforderlich, die Teilchendetektionsbedingung der Teilchendetektoreinheit einzustellen. Es ist ein Verfahren erforderlich, bei dem die erkannten Teilchen und die bildverarbeiteten Teilchen korreliert werden können, ohne dass eine komplizierte Einstelloperation aufwändig ausgearbeitet werden muss.

[0033] Die vorliegende Erfindung wendet das folgende Verfahren an, um die Probleme mit der Teilchendetektoreinheit und mit der Einstellung der zu verwerfenden Größe der Teilchen bei der Bildverarbeitung zu lösen.

[0034] Es wird von der gleichen Teilchendetektoreinheit wie oben beschrieben ausgegangen. Das bedeutet, dass die Lichtstreuung der Teilchen, die die Teilchendetektoreinheit passieren, vom optischen Detektor erfasst wird, und nur solche Teilchen mit einer Impulsbreite, die nicht kleiner ist als eine vorgegebene Breite, und Teilchengrößen, die nicht kleiner sind als eine vorgegebene Größe, werden als Teilchen gewählt, die von der Teilchendetektoreinheit erkannt worden sind. Die Gesamtzahl der erkannten Teilchen, die während der Messzeit passieren, wird gezählt und als Gesamtzahl der erkannten Teilchen eingestellt.

[0035] Die Stroboskoplampen-Lichtquelle wird in Reaktion auf die Erkennung der Teilchen eingeschaltet, um ein Standbild der erkannten Teilchen zu erfassen, und alle Teilchen im Bild werden bildverarbeitet, die zur Teilchenklassifizierung erforderlichen Teilchenmerkmale werden extrahiert und die Teilchenklassifizierung wird vorgenommen. Die Prozesse der Merkmalextraktion und der Teilchenklassifizierung werden für alle während der Messzeit erfassten Bildteilchen durchgeführt. Der Schritt, in dem die Teilchen zu kleiner Größe, die nicht zur Teilchenklassifizierung erforderlich sind, verworfen werden, wird hinzugefügt. Die in diesem Schritt verworfenen Teilchengrößen werden im Folgenden als zu verwerfende Teilchengröße bezeichnet.

[0036] Am Ende der Messung wird die geschätzte Anzahl Bildteilchen im Teilchenstandbild, das während der Messzeit durch die eingeschaltete Stroboskoplampe erfasst worden ist, aus der Gesamtzahl der erkannten Teilchen, die während der Messzeit die Teilchendetektoreinheit durchwandert haben, berechnet. Die Anzahl der erkannten Bildteilchen wird auf Basis der Teilchendichte in der Probe, der Messzeit und der Bilderfassungsbedingung der TV-Kamera berechnet. Ist die geschätzte Anzahl der erkannten Bildteilchen mit Ng gegeben, ändert sich die Berechnungsformel für Ng mit der Messbedingung, aber sie kann durch die Annahme bestimmt werden, dass der Durchgang der Teilchen dem statistischen Poisson-Prozess folgt, und lautet wie folgt:

$$Ng = Nf \cdot \gamma \cdot \{\lambda + \exp(-\lambda \cdot (1 - h))\}; \quad (1)$$

wobei Nf die Gesamtzahl der Einzelbilder repräsentiert, die von der TV-Kamera während der Messzeit erfasst werden können. Wenn die Messzeit Tm beträgt und die Dauer eines Einzelbildet Tf, dann Nf = Tm/Tf. Der Term γ repräsentiert das Verhältnis der bei der Teilchendetektion unter tatsächlichen Probenahmebedingungen erfassten Einzelbilder zu Nf, und der Inhalt von γ ändert sich mit der Messbedingung. Der Wert von Nf·γ entspricht der Anzahl geschätzter Einzelbilder, die die Teilchenbilder tatsächlich erfasst haben.

[0037] In Formel (1) repräsentiert der Inhalt von {...} die geschätzte mittlere Anzahl Teilchen einschließlich der im Bildlesebereich vorhandenen erkannten Teilchen, wobei γ die mittlere Anzahl der in einem Volumen Vg entsprechend dem Volumen des Bildlesebereichs vorhandenen Teilchen repräsentiert, h repräsentiert einen Wert zwischen 0 und 1, der durch einen bestimmten Punkt im Bildlesebereich bestimmt wird, um die Stroboskoplampe zur Teilchendetektion einzuschalten, und normalerweise auf einen Wert nahe 1 eingestellt wird, und γ wird durch die Formel (2) ausgedrückt. Vm repräsentiert das Probevolumen der Messung.

$$\gamma = (Nm/Vm) \cdot Vg; \quad (2)$$

[0038] Eine spezielle Formel für γ wird nachstehend beschrieben.

[0039] Es soll ein Fall betrachtet werden, bei dem die Einschränkung für das Einschalten der Stroboskoplampe, d. h. die Einschränkung, sie nur in den ungeraden oder geraden Feldern der TV-Kamera einzuschalten, nicht gilt, und das Teilchenbild äußerst wirksam erfasst werden kann. Wenn das in der CCD-TV-Kamera gespeicherte Bild nach dem Einschalten der Stroboskoplampe in zwei Felder in den Bildspeicher eingelesen wird, lautet die Formel für γ:

$$\gamma = 2 \cdot \{1 - \exp(-Nm \cdot Tf/2 \cdot Tm)\}/\{2 - \exp(-Nm \cdot Tf/2 \cdot Tm)\}; \quad (3)$$

wobei Tf eine Einzelbildzeit der TV-Kamera repräs-

sentiert. Wenn drei Felder zum Bildlesen und Bildverarbeiten erforderlich sind, wobei die Totzeit um ein Feld zunimmt, lautet die Formel für γ:

$$\gamma = 2\cdot\{1 - \exp(-Nm\cdot Tf/2\cdot Tm)\}/\{3 - 2\cdot\exp(-Nm\cdot Tf/2\cdot Tm)\}; \quad (4)$$

[0040] In jedem Fall ändert sich die Formel für γ mit der Teilchendichte, der Messzeit und der Bedingung der Bilderfassungseinheit der TV-Kamera. Die geschätzte Anzahl erkannter Teilchen liefert eine relativ korrekte Anzahl erkannter Bildteilchen, obwohl eine statistische Abweichung unvermeidlich ist.

[0041] In Formel (1) entspricht der Wert Nf·γ der mittleren Anzahl der Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe während der Messzeit, d. h. der mittleren Anzahl Einzelbilder des von der Teilchendetektoreinheit erfassten TV-Bildes. Wird sie also durch die Gesamtzahl der tatsächlich bildverarbeiteten Bilder ersetzt, d. h. durch die Gesamtzahl der Einzelbilder n_f' mit erfassten Teilchenbildern, wird der Prozess einfacher. Wenn in Formel (1) Nf·γ durch n_f' ersetzt wird, ergibt sich Ng zu:

$$Ng = n_f'\cdot\{\lambda + \exp(-\lambda\cdot(1 - h))\}; \quad (5)$$

[0042] Wie oben beschrieben entspricht der Wert Nf·γ der geschätzten Anzahl Einzelbilder, die tatsächlich die Teilchenbilder erfassen. Er wird ausgedrückt als:

$$n_f = Nf\cdot\gamma; \quad (6)$$

[0043] In Abhängigkeit von der Messbedingung können Näherungsformeln der Formeln (1) bis (5) eingeführt werden, um den Rechenprozess zu vereinfachen.

[0044] Ein spezifisches Einstellverfahren wird nachstehend beschrieben.

[0045] Zuerst werden die zu klassifizierenden Teilchen bestimmt, ein unterer Grenzwert der von den Teilchen eingenommenen Teilchengrößen wird bestimmt und als oberer Grenzwert der bei der Bildverarbeitung zu verwerfenden Teilchengröße eingestellt. Die Teilchenbilder, deren Größe kleiner ist als die zu verwerfende Größe werden nicht als zu verarbeitende Bildteilchen betrachtet. Demzufolge werden die Parameter der Teilchenbildmerkmale und die Teilchenbilder dieser Bilder nicht gespeichert.

[0046] Bei einer geeigneten Teilchendetektionsbedingung. d. h. der Teilchendetektionspegel und die Impulsbreite sind bestimmt worden, wird die Messung der Teilchen gestartet. Die Gesamtzahl der Teilchensignale, die die obige Detektionsbedingung erfüllen, wird in der Teilchendetektoreinheit gezählt. Am Ende der Messung liegt die Gesamtzahl der während der Messzeit passierten Teilchen vor. Auf Basis der Gesamtzahl und der Messbedingung wird die geschätzte Anzahl Bilder Ng, die während der Messzeit als die Teilchenbilder verarbeitet worden sind, unter Verwendung der Formeln (1) und (3) oder der Formel (4) berechnet.

[0047] Dann wird die geschätzte Anzahl Bilder Ng mit der Gesamtzahl Teilchen Ng', die tatsächlich bildverarbeitet worden, sind, verglichen. Wenn Ng' größer ist als Ng, wird die Teilchendetektionsbedingung strenger eingestellt, so dass Teilchen mit schwachen Signalen nicht erkannt werden. Ist dagegen Ng' kleiner als Ng, wird die Einstellung der Teilchendetektionsbedingung weniger streng eingestellt, damit die Teilchendetektoreinheit mehr Teilchen erkennt.

[0048] Die eingestellte Bedingung dient zur Einstellung des Detektionspegels der Teilchendetektoreinheit und der erfassten Impulsbreite in der Weise, dass Ng gleich ist Ng', d. h. dass Ng'/Ng gleich 1 ist. Da jedoch in einem tatsächlichen Fall die statistische Abweichung unvermeidlich ist, wird Ng'/Ng vorzugsweise etwas größer als 1 eingestellt. Es ist sicherer, die Einstellung nicht auf Basis einer einzigen Messung zu bestimmen, sondern auf Basis eines Mittelwertes aus einer Mehrzahl Messungen. Sofern die Bestimmung auf Basis von Ng'/Ng erfolgt, braucht als Probe der mehreren Messungen nicht ein und dieselbe Probe verwendet zu werden.

[0049] Alternativ kann die Teilchendetektionsbedingung der Teilchendetektoreinheit zuerst eingestellt werden und die Einstellung der zu verwerfenden Teilchengröße kann bei der Bildverarbeitung erfolgen. Anhand der Detektionsbedingung der Teilchendetektoreinheit ist es sinnvoll, die zu verwerfende Teilchengröße auf Basis der Länge in Strömungsrichtung der Teilchen zu bestimmen.

[0050] Ist eine Mehrzahl Teilchenanalysemodi vorhanden, sind die obigen Einstellungen für jeden Messmodus erforderlich. Da der Unterschied der Messmodi im Allgemeinen der Differenz der zu messenden Teilchen entspricht, sind die Teilchendetektionsbedingungen normalerweise unterschiedlich.

[0051] Das oben Gesagte trifft zu, wenn die Breite des Probenflusses schmäler ist als die Breite der Standbild-Aufnahmeeinheit. Ist jedoch der Probenfluss größer als das Gesichtsfeld der Bildaufnahmeeinheit, schwimmt ein bestimmter Anteil Teilchen aus dem Gesichtfeld und die Anzahl der Teilchenbilder wird verringert. Es ist deshalb erforderlich, die Teilchendetektionsbedingung der Teilchendetektoreinheit und die zu verwertende Größe der Teilchenbilder einzustellen, indem die Verringerung in Betracht gezogen wird.

[0052] Bei der Teilchenbildanalyse mit der Vorrich-

tung des Durchflusstyps kann die Betriebsbedingung der Vorrichtung des Durchflusstyps für die Teilchenbildanalyse geprüft werden, indem verschiedene bei der Einstellung verwendete Parameter herangezogen werden.

[0053] Da die Anzahl der bildverarbeiteten Teilchen, die aus der Gesamtzahl der durchgewanderten Teilchen geschätzt wird, aus dem Zählwert der Gesamtzahl der die Teilchendetektoreinheit während der Messzeit passierten Teilchen berechnet werden kann, wird dieser Wert mit der Gesamtzahl der bildverarbeiteten Teilchen verglichen. Ist die geschätzte Anzahl der Bildteilchen nach der Berechnung größer als die Anzahl der tatsächlich bildverarbeiteten Teilchen, ist dies in Ordnung. Ist jedoch die Anzahl der tatsächlich bildverarbeiteten Teilchen kleiner, wird bestimmt, ob dies auf einen statistischen Fehler oder ein Problem in der Vorrichtung zurückzuführen ist. Wird kein Problem festgestellt, wird die Anzahl der Teilchen auf Basis des normalen Klassifizierungsergebnisses und des Klassifizierungsverhältnisses korrigiert. Liebt ein Problem vor, wird die Korrektur der Teilchenzahl unterbrochen und der Bediener über das Problem informiert.

[0054] Diese Bedingung kann durch eine Verringerung der Leistung des Teilchendetektorlasers, einen Defekt in der Teilchendetektoreinheit, Fehleinstellung und den Ausfall des Einschaltens der Stroboskoplampe verursacht werden. Wenn der Laser ausgewechselt oder die Vorrichtung neu eingestellt wird, können die obigen Parameter geprüft werden, was die Bestimmung erlaubt, ob die Vorrichtung normal arbeitet, und ein Mittel zur Neueinstellung liefert, um die Einstellbedingung zu bestimmen.

[0055] Hinsichtlich des Ausfalls des Einschaltens der Stroboskoplampe wird das Verhältnis der Anzahl tatsächlicher Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe zur Anzahl der gepulsten Einschaltvorgänge anhand der Formel (6) geschätzt, um die Bedingung der Steuereinheit für die Lampe und die Lebensdauer der Lampe zu bestimmen. Dies kann nämlich für die Gesamtzahl der Einzelbilder durchgeführt werden, die die Teilchenbilder während der Messzeit erfassen. Die geschätzte Anzahl der bildverarbeiteten Einzelbilder kann aus Formel (6) auf Basis des Zählwerts der Gesamtzahl Einzelbilder, die die Teilchenbilder während der Messzeit erfassen, berechnet werden, und dieser Wert wird mit der tatsächlich verarbeiteten Anzahl Einzelbilder verglichen, um die Bedingung der Vorrichtung zu bestimmen. Eine Abweichung vom berechneten Wert kann sich aufgrund einer zeitlichen Fehleinstellung der Steuereinheit für das Einschalten der Stroboskoplampe ergeben.

[0056] Auf diese Weise kann durch Vergleichen der geschätzten Anzahl bildverarbeiteter Teilchenbilder und der geschätzten Anzahl Einzelbilder mit der Anzahl tatsächlicher Teilchenbilder und der Anzahl Einzelbilder bestimmt werden, ob die Vorrichtung normal arbeitet oder eine Störung vorliegt.

[0057] Durch die obige Kontrolloperation der Vorrichtung vor dem Beginn der Messung mit der Vorrichtung des Durchflusstyps für die Teilchenbildanalyse und der Messung der Parameter zur Bestimmung der Bedingung der Vorrichtung und zum Erhalt verschiedener Korrekturdaten, wird die Zuverlässigkeit der Messvorrichtung verbessert und die Korrekturbedingungen der Messdaten lassen sich erhalten.

[0058] Die obige Kontrolloperation der Vorrichtung kann durch Messen der Parameter für jede zu messende Probe während der Messung der tatsächlichen Proben mit der Vorrichtung des Durchflusstyps für die Teilchenbildanalyse durchgeführt werden, um zu überwachen, ob die Betriebsbedingungen der Vorrichtung normal sind oder nicht. Bei einer großen statistischen Abweichung kann ein Mittelwert aus einer Mehrzahl Proben berechnet werden, um die Einstellbedingung der Vorrichtung zu prüfen. In diesem Fall brauchen die Messproben nicht vom selben Typ zu sein oder die gleiche Teilchendichte zu haben.

[0059] Wenn im Probenmessmodus eine Mehrzahl Modi vorhanden ist, ist es erforderlich, die obigen Parameter für jeden Messmodus zu messen und einzustellen.

[0060] Anhand der **Fig.** 1 bis 5 wird eine Ausführungsform der Erfindung beschrieben.

[0061] In **Fig.** 1 kennzeichnet das Bezugszeichen **100** eine Durchflussküvette, das Bezugszeichen **101** eine Bilderfassungseinheit, das Bezugszeichen **102** eine Teilchendetektoreinheit, das Bezugszeichen **103** eine Teilchenanalyseeinheit, das Bezugszeichen **1** eine Stroboskoplampe, das Bezugszeichen **1a** eine Treiberschaltung für die Stroboskoplame, das Bezugszeichen **2** eine Feldlinse, das Bezugszeichen **3** eine Mikroskop-Sammlerlinse, das Bezugszeichen **5** eine Mikroskopobjektlinse, das Bezugszeichen **6** eine Fokussierposition, das Bezugszeichen **7** eine Projektionslinse, das Bezugszeichen **8** eine TV-Kamera, das Bezugszeichen **11** eine Gesichtsfeldiris, das Bezugszeichen **12** eine Aperturiris, das Bezugszeichen **15** einen Halbleiterlaser, das Bezugszeichen **16** eine Kollimatorlinse, das Bezugszeichen **17** eine zylindrische Linse, das Bezugszeichen **18** einen Reflexionsspiegel, das Bezugszeichen **19** einen Mikroreflexionsspiegel, das Bezugszeichen **20** einen Strahlteiler, das Bezugszeichen **21** eine Iris, das Bezugszeichen **22** eine optische Detektorschaltung, das Bezugszeichen **23** eine Einschalt-Steuerschaltung für die Stroboskoplampe, das Bezugszeichen **24** einen A/D-Wandler, das Bezugszeichen **25** einen Bildspeicher, das Bezugszeichen **26** eine Bildverarbeitungs-Steuerschaltung, das Bezugszeichen **27**

eine Merkmalextraktionsschaltung, das Bezugszeichen **28** eine Identifizierungsschaltung, das Bezugszeichen **29** eine zentrale Steuereinheit, das Bezugszeichen **40** eine Einstelleinheit der Teilchendetektoreinheit und das Bezugszeichen **50** eine Anzeigeeinheit.

[0062] Die Vorrichtung des Durchflusstyps für die Teilchenbildanalyse gemäß der Ausführungsform von **Fig.** 1 weist die Durchflussküvette **100** auf, an die eine Fluidprobe mit darin suspendierten Teilchen geliefert wird, die Bilderfassungseinheit **101** zum Erfassen des Bildes der Fluidprobe in der Durchflussküvette **100**, die Teilchendetektoreinheit **102** zum Erkennen der Teilchen im erfassten Bild und die Teilchenanalyseeinheit **103** zum Analysieren der erkannten Teilchen.

[0063] An die Durchflussküvette **100** wird ein Mantelfluid zusammen mit der Fluidprobe geliefert, so dass die Fluidprobe eine vom Mantelfluid umhüllte Strömung bildet. Die Fluidprobenströmung **110** wird eine stabile stetige Strömung, wobei die so genannte Mantelströmung eine flache Querschnittsform senkrecht zur optischen Achse **9** des Mikroskops (wird später beschrieben) der Bilderfassungseinheit **101** (wird später beschrieben) hat, und sie fließt in der Zeichnung in der Mitte der Durchflussküvette **100** von oben nach unten. Die Durchflussrate der Fluidprobenströmung **110** wird von der zentralen Steuereinheit **29** (wird später beschrieben) gesteuert.

[0064] Die Bilderfassungseinheit **101** dient als Mikroskop und weist die Stroboskoplampe **1** auf, die als Impulslichtquelle dient, sowie die Treiberschaltung **1a** der Stroboskoplampe zum Einschalten der Stroboskoplampe **1**, die Feldlinse zum Kollimieren des gepulsten Lichtstrahls von der Stroboskoplampe **1**, die Mikroskop-Sammlerlinse **3** zum Fokussieren des kollimierten gepulsten Lichtstrahls **10** von der Feldlinse **2** zur Fluidprobenströmung **110** in der Durchflussküvette **100**, die Mikroskopobjektlinse **5** zum Sammeln des gepulsten Lichtstrahls, der die Fluidprobenströmung **110** in der Durchflussküvette bestrahlt, und zum Fokussieren desselben in der Fokussierposition **6**, die TV-Kamera **8** zum Wandeln der Teilchenbilder an der Fokussierposition **6**, die durch die Projektionslinse **7** projiziert werden, durch ein so genanntes Zeilensprung- oder Verschachtelungsverfahren in ein Bilddatensignal, bei dem es sich um ein elektrisches Lesesignal handelt, die Gesichtfeldiris **11** und die Aperturiris **12** zum Eingrenzen der Breite des gepulsten Lichtstrahls **10**. Als TV-Kamera wird im Allgemeinen eine CCD-Kamera mit geringem Restbild verwendet.

[0065] Die Teilchendetektoreinheit **102** weist den Halbleiterlaser **15** auf, der als Detektionslichtquelle einen Laserstrahl als Detektionslicht aussendet, sowie die Kollimatorlinse **16** zum Kollimieren den Laserstrahls vom Halbleiterlaser **15** zum kollimierten Laserstrahl **14**, die zylindrische Linse **17**, um nur eine Richtung des Laserlichtstrahls **14** von der Kollimatorlinse **16** zu fokussieren, den Reflexionsspiegel **18** zum Reflektieren des Laserlichtstrahls **14** von der zylindrischen Linse **17**, und den Mikroreflexionsspiegel **19**, der zwischen der Mikroskop-Sammlerlinse **3** und der Durchflussküvette **100** angeordnet ist, um den Laserlichtstrahl **14** vom Reflexionsspiegel **18** in die Nähe vor dem Bildlesebereich der Fluidprobenströmung **110** zu leiten.

[0066] Die Teilchendetektoreinheit **102** weist die Mikroskopobjektlinse **5** zum Sammeln des von den Teilchen gestreuten Lichts des Laserlichtstrahls **14** auf (wobei die Mikroskopobjektlinse **5** gleichzeitig die fokussierende Mikroskopobjektlinse **5** der Bilderfassungseinheit **101** ist), sowie den Strahlteiler **20** zum Reflektieren des von der Mikroskopobjektlinse **5** gesammelten Streulichts, die optische Detektorschaltung **22** zum Empfangen des Streulichts vom Strahlteiler **20** durch die Iris **21** und zur Ausgabe eines elektrischen Signals, das dessen Intensität repräsentiert, und die Einschaltsteuerschaltung **23** der Stroboskoplampe zum Aktivieren der Treiberschaltung **1a** der Stroboskoplampe entsprechend dem elektrischen Signal von der optischen Detektorschaltung **22**.

[0067] Die Teilchenanalyseeinheit **103** weist den A/D-Wandler **24** zum Wandeln des von der TV-Kamera **8** übertragenen Bilddatensignals in ein digitales Signal auf, sowie den Bildspeicher **25** zum Speichern der Daten auf Basis des Signals vom A/D-Wandler **24** in einer vorgegebenen Adresse, die Bildverarbeitungs-Steuerschaltung **26** zum Steuern des Schreibens und Lesens der Daten in den bzw. aus dem Bildspeicher, die Merkmalextraktionsschaltung **27** zur Durchführung der Bildverarbeitung gemäß dem Signal vom Bildspeicher **25** und zum Extrahieren der Klassen und der Anzahl der Teilchen, die Identifizierungsschaltung **28**, die zentrale Steuereinheit **29**, die Einstelleinheit **40** der Teilchendetektoreinheit zum Bestimmen der Anzahl Teilchen in der Fluidprobe **110** und zum Einstellen der Teilchendetektoreinheit, und die Anzeigeeinheit **50** zum Anzeigen der Anzahl Teilchen und der Klassifizierung, die Ergebnisse der Bildverarbeitung sind.

[0068] Die zentrale Steuereinheit **29** ist so aufgebaut, dass sie die Bilderfassungsbedingung der TV-Kamera **8** und die Bedingung der Strömung der Fluidprobe in der Durchflussküvette **100** sowie die Bildverarbeitungsschaltung **26** steuert, das Bildverarbeitungsergebnis von der Identifizierungsschaltung **28** speichert, Daten mit der Einstelleinheit **40** der Teilchendetektoreinheit austauscht und die Daten auf der Anzeigeeinheit **50** anzeigt.

[0069] Anhand von **Fig.** 2 wird nunmehr die Konfi-

guration der Einstelleinheit **40** der Teilchendetektoreinheit beschrieben. In **Fig.** 2 sind die Elemente, die denjenigen von **Fig.** 1 entsprechen, mit identischen Bezugszeichen gekennzeichnet und auf eine Beschreibung wird hier verzichtet.

[0070] In **Fig.** 2 kennzeichnet das Bezugszeichen **44** eine Teilchendetektorschaltung, das Bezugszeichen **41** eine Einstellschaltung für den Detektionspegel, das Bezugszeichen **42** eine Einstelleinheit für die Detektionsimpulsbreite, das Bezugszeichen **43** einen Zähler für die erkannten Teilchen, das Bezugszeichen **70** eine Berechnungseinheit für den Teilchenbildzählwert, das Bezugszeichen **71** eine Berechnungseinheit des Zählwertes der Stroboskoplampeneinschaltvorgänge, das Bezugszeichen **72** eine Zähleinheit der Teilchenbilder, das Bezugszeichen **73** eine Zähleinheit der Stroboskoplampeneinschaltvorgänge und das Bezugszeichen **74** eine Einstelleinheit für die zu verwerfende Größe.

[0071] Wie aus **Fig.** 2 ersichtlich ist, erkennt die Teilchendetektorschaltung **44** der Einstelleinheit **40** der Teilchendetektoreinheit ein Teilchendetektionssignal von der optischen Detektorschaltung **22**, das nicht kleiner ist als ein vorgegebener Signalpegel. Der Teilchendetektionspegel der Teilchendetektorschaltung **44** wird mit der von der Einstelleinheit **41** für den Detektionspegel eingestellten Detektionsbedingung und der von der Einstelleinheit **42** eingestellten Impulsbreite verglichen und die Signale, die die Bedingung erfüllen, werden als Teilchendetektionssignale betrachtet. Der Zähler **43** für die erkannten Teilchen zählt die Anzahl der von der Teilchendetektorschaltung **44** erkannten Impulse. Am Ende der Messung repräsentiert der Zählwert des Zählers **43** für die erkannten Teilchen die Gesamtzahl der Teilchen, die die Detektoreinheit passiert haben.

[0072] Anhand des Teilchenzählwerts Nm des Zählers **43** für die erkannten Teilchen am Ende der Messung jeder Probe wird die Anzahl der bildverarbeiteten Teilchen Ng, die während der Messzeit schätzungsweise bildverarbeitet werden, von der Berechnungseinheit **70** des Teilchenbildzählwertes berechnet, und die Anzahl der Einschaltvorgänge nf, die für die Stroboskoplampe während der Messzeit geschätzt wird, wird durch die Berechnungseinheit **71** des Zählwertes der Stroboskoplampeneinschaltvorgänge berechnet.

[0073] Andererseits werden die Anzahl der Teilchenbilder Ng', die während der Messzeit tatsächlich bildverarbeitet wurde, und die tatsächliche Anzahl der Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe nf' von der Bildverarbeitungs-Steuerschaltung **26** bzw. der Einschalt-Steuerschaltung **23** für die Stroboskoplampe in der Zähleinheit **72** für die Teilchenbilder und der Zähleinheit **73** für die Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe eingestellt.

[0074] Für die Teilchen kleiner Größe im Teilchenbild wird die Bildverarbeitung auf Basis der Bedingung der Einstelleinheit **74** für die zu verwerfende Größe während der Bildverarbeitung eingestellt.

[0075] Die Steuereinheit **75** der Detektoreinheit steuert die Teilchendetektionsbedingung und die Bedingung der zu verwerfenden Größe bei der Bildverarbeitung, vergleicht den berechneten Zählwert nf und Nf am Ende der Messung mit den tatsächlichen Messwerten nf' und Ng' und steuert insgesamt die Einstelleinheit der Teilchendetektoreinheit entsprechend der Änderung der Teilchendetektionsbedingung.

[0076] Da der Zähler **43** für die erkannten Teilchen die Gesamtzahl der in der Messzeit erkannten Teilchen zählt, dient dieser Zählwert zur Berechnung der Gesamtzahl der geschätzten Teilchenbilder, die tatsächlich in der Messzeit bildverarbeitet worden sind, mittels der Berechnungseinheit **70** für den Teilchenbildzählwert und einer vorgegebenen mathematischen Formel. Die Berechnungsformel wird von der Messbedingung beeinflusst. Formeln (1) bis (4) sind Beispiele für die Berechnungsformel. Die Berechnungseinheit **71** für die Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe hat eine Funktion zur Berechnung der geschätzten Gesamtzahl der von der TV-Kamera während der Messzeit erfassten Einzelbilder. Die Berechnungsformel (**6**) wird angewendet.

[0077] Das Verfahren der Teilchenbildanalyse des Durchflusstyps und die Vorrichtung zur Durchführung der Teilchenbildanalyse des Durchflusstyps werden nachstehend beschrieben.

[0078] Zunächst wird die Funktionsweise der Bilderfassungseinheit **101** und der Teilchendetektoreinheit **102** erläutert. Der Halbleiterlaser **15** oszilliert kontinuierlich, und der Durchgang der Teilchen in der Strömung der Fluidprobe **110** durch den Detektionsbereich wird ständig beobachtet.

[0079] Der Laserlichtstrahl **14** vom Halbleiterlaser **15** wird von der Kollimatorlinse **16** zu einem kollimierten Laserlichtstrahl gewandelt, und nur eine Richtung des Lichtstrahls **14** wird von der zylindrischen Linse **17** fokussiert. Der Laserlichtstrahl **14** wird vom Reflexionsspiegel **18** und dem Mikroreflexionsspiegel **19** reflektiert und bestrahlt die Fluidprobenströmung **110** in der Durchflussküvette **100**. Die Bestrahlungsposition entspricht der Teilchendetektionsposition, an der der Laserlichtstrahl **14** von der zylindrischen Linse **17** fokussiert wird, und ist die Position in der Nähe vor der Bildlesezone der Fluidprobenströmung **110**.

[0080] Wenn die zu analysierenden Teilchen den Laserlichtstrahl **14** durchqueren, wird der Laserlichtstrahl **14** gestreut. Das gestreute Licht des Laserlichtstrahls wird vom Strahlteiler **20** reflektiert und von der

optischen Detektorschaltung **22** erfasst, die es entsprechend seiner Intensität in ein elektrisches Signal wandelt. Der Ausgang der optischen Detektorschaltung **22** wird an die Einstelleinheit **40** der Teilchendetektoreinheit geschickt, die diejenigen Signale, die nicht unter einem vorgegebenen Pegel und einer vorgegebenen Impulsbreite liegen, als erkannte Teilchen annimmt und das Ergebnis an die Steuerschaltung **23** für die Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe ausgibt. Bei der Teilchendetektion wird angenommen, dass die einer Bildverarbeitung zu unterziehenden Teilchen durchgewandert sind und die Detektionssignale an die Steuerschaltung **23** für die Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe geschickt worden sind. Eine vorgegebene Verzögerungszeit wird vom Abstand zwischen der Teilchendetektionsposition und dem Bildlesebereich und der Durchflussrate der Fluidprobe **110** bestimmt.

[0081] Wenn das Einschaltsignal für die Stroboskoplampe an die Treiberschaltung **1a** der Stroboskoplampe gesendet wird, schaltet die Treiberschaltung **1a** der Stroboskoplampe die Stroboskoplampe **1** ein. Das von der Stroboskoplampe **1** emittierte gepulste Licht wandert entlang der optischen Achse **9** des Mikroskops, wird von der Feldlinse **2** kollimiert, von der Mikroskopsammlerlinse **3** fokussiert und auf die Fluidprobenströmung **110** in der Durchflussküvette **100** gerichtet.

[0082] Die Breite des gepulsten Lichtstrahls **10** wird von der Gesichtsfeldiris **11** und der Aperturiris **12** begrenzt.

[0083] Der von der Fluidprobenströmung **110** in der Durchflussküvette **100** abgestrahlte gepulste Lichtstrahl wird von der Mikroskopobjektlinse **5** auf die Fokussierposition **6** fokussiert. Das Bild an der Fokussierposition **6** wird von der Projektionslinse **7** auf die Bilderfassungsebene der TV-Kamera **8** projiziert und durch das Zeilensprung- oder Verschachtelungsverfahren in das Bilddatensignal gewandelt. Auf diese Weise werden die Standbilder der Teilchen in der Fluidprobenströmung **110** erfasst. Die Bilderfassungsbedingung der TV-Kamera **8** ist in der zentralen Steuereinheit **29** voreingestellt und die Bilderfassungsoperation der TV-Kamera **8** wird durch die Bilderfassungsbedingung gesteuert.

[0084] Nunmehr wird die Teilchenanalyseeinheit **103** beschrieben.

[0085] Das von der TV-Kamera **8** erfasste und durch das Zeilensprung- oder Verschachtelungsverfahren gewandelte Bilddatensignal wird vom A/D-Wandler **24** in ein digitales Signal gewandelt, und die resultierenden Daten werden in einer vorgegebenen Adresse des Bildspeichers **25** unter der Steuerung der Bildverarbeitungs-Steuerschaltung **26** gespeichert. Die im Bildspeicher **25** gespeicherten Daten werden unter der Steuerung der Bildverarbeitungs-Steuerschaltung **26** ausgelesen und zur Bildverarbeitung an die Merkmalextraktionsschaltung **27** und die Identifizierungsschaltung **28** gelegt und das Ergebnis daraus wird in der zentralen Steuereinheit **29** gespeichert. Die in der zentralen Steuereinheit **29** gespeicherten Inhalte sind die Merkmalparameter zur Teilchenidentifizierung, die zur Teilchenklassifizierung und für die Ergebnisdaten der Teilchenklassifizierung dienen. Die Verarbeitung der Klassifizierungsidentifizierung der Teilchen wird automatisch von einem herkömmlichen Mustererkennungsprozess durchgeführt. Das Bildverarbeitungsergebnis, die Messbedingung und die Anzahl der einer Bildverarbeitung unterzogenen Bilder werden von der Bildverarbeitungs-Steuerschaltung **26** an die Einstelleinheit **40** der Teilchendetektoreinheit geschickt.

[0086] Anhand von **Fig.** 3 wird die Beziehung zwischen der Teilchendetektionsposition und der Leseposition des Teilchenstandbildes in einer Bildteilchenzählung beschrieben. Die Abszisse in **Fig.** 3 repräsentiert die Richtung der Fluidprobenströmung.

[0087] Wenn gemäß **Fig.** 3 angenommen wird, dass Tg der Zeit entspricht, die das Teilchen benötigt, um von einem Ende B des Bildes zu einem Ende A des Bildes zu schwimmen, repräsentiert Te die Zeit, die das Teilchen benötigt, um von der Einschaltposition P der Stroboskoplampe des Lesegesichtsfeldes des Standbildes zum Ende B zu schwimmen, und dass To die Zeit repräsentiert, die das Teilchen benötigt, um vom Ende A des Bildes zur Einschaltposition P der Stroboskoplampe zu schwimmen, wird die folgende Bedingung erfüllt:

Tg = Te + To;

[0088] Wenn die Teilchen in der Messprobe die Teilchendetektionsposition passieren und das Teilchendetektionssignal nicht kleiner als der vorgegebene Wert ist, wird das Detektionsimpulssignal ausgegeben. Nach dem Ablauf einer Verzögerungszeit Td, in der das Teilchen die vorgegebene Position im Teilchenstandbild-Lesebereich erreicht, nachdem des Detektionsimpulssignal ausgegeben worden ist, wird die Stroboskoplampe **1** eingeschaltet.

[0089] Die Einschaltbedingung der Stroboskoplampe **1** ist wie folgt:

[0090] Nach Abschluss des Lesens des Teilchenstandbildes durch die Teilchendetektion des unmittelbar vorangegangenen Zyklus, nämlich nach dem Einschalten der Stroboskoplampe **1**, nach dem Deaktivieren der Stroboskoplampe **1** und dem Übertragen des Bildsignals in einem Teilchenstandbild durch zwei Feldlesesignale wird die Stroboskoplampe **1** wieder zum Einschalten betriebsbereit gemacht. Dies geschieht durch das Signal 'Einschalten Lampe

bereit', das von der Steuerschaltung **23** der Stroboskoplampe erzeugt wird. Wenn der Signalpegel des Signals 'Einschalten Lampe bereit' auf "Ein" liegt, ist die Stroboskoplampe **1** zu Einschalten bereit, und wenn der Signalpegel auf "Aus" liegt, ist das Einschalten der Stroboskoplampe **1** deaktiviert.

[0091] Gemäß **Fig.** 4 wird die Stroboskoplampe **1** nach dem Ablauf der Zeit Td ab der Erkennung des Teilchens y eingeschaltet, aber es ist eventuell möglich, dass Teilchen vor der Erkennung des Teilchens y passiert sind, die sich stromabwärts in der Strömung befinden.

[0092] Als ein derartiges Teilchen kann das Teilchen x betrachtet werden, das sich an der Position des Zeitintervalls Te vor dem Durchgang des Teilchens y befindet, da das Signal 'Einschalten Lampe bereit' während der Zeit Te, in der die Probenteilchen vom Punkt P zum Ende B schwimmen, noch nicht auf "Ein" liegt. Dies tritt verstärkt auf, wenn die Teilchendichte in der Probe hoch ist. **Fig.** 4 zeigt einen Abschnitt, in dem eine solche Bedingung auftritt, durch den schraffierten Abschnitt des Signals 'Einschalten Lampe bereit'.

[0093] Wenn die Zeit von "Ein" des Signals 'Einschalten Lampe bereit' bis zum Einschalten der Lampe länger ist als Te, schwimmt das stromabwärtige Teilchen, z. B. das Teilchen x, aus dem Bildschirm und der schraffierte Bereich verschwindet. Das Zeitintervall eines Bildteilchenzählwerts ist die Zeit Tg, in der das Teilchen den Lesebereich des Teilchenstandbildes passiert.

[0094] Die Impulsfolge der Signale wird unter Bezugnahme auf **Fig.** 4 beschrieben.

[0095] Es wird angenommen, dass die Detektionssignale von drei Teilchen x, y und z erzeugt werden. Um die Stroboskoplampe **1** zeitgenau einzuschalten, wird das Teilchendetektions-Verzögerungssignal Td, das nach dem Erkennen des Teilchens um die Zeit Td verzögert wird, geschickt.

[0096] Es wird bestimmt, ob das Signal 'Einschalten Lampe bereit' auf "Ein" oder "Aus" liegt oder ob die Lampe einzuschalten ist oder nicht.

[0097] Da gemäß **Fig.** 4 das Teilchenstandbild im unmittelbar vorangegangenen Einzelbild gelesen wurde, liegt das Signal 'Einschalten Lampe bereit' nicht von Anfang an auf "Ein" und wird durch das vertikale Synchronisierungssignal auf "Ein" gelegt. Die Stroboskoplampe wird also durch das Teilchen x nicht eingeschaltet und durch das nächste Teilchen y eingeschaltet, und das Signal 'Einschalten Lampe bereit' geht nach "Aus".

[0098] Die Einstelleinheit **40** der Teilchendetektoreinheit wird unter Bezugnahme auf **Fig.** 2 beschrieben.

[0099] Der Zähler **43** für die erkannten Teilchen vergleicht das Teilchendetektionssignal von der optischen Detektorschaltung **22** mit dem Teilchendetektionspegel der Einstelleinheit **41** und der Teilchendetektionsimpulsbreite der Einstelleinheit **42**, berücksichtigt die Teilchen mit einer größeren Größe als die Einstellbedingungen als die erkannten Teilchen und erhält die Gesamtzahl der erkannten Teilchen am Ende Messung. Auf Basis der Gesamtzahl der erkannten Teilchen werden die Anzahl der bildverarbeiteten Teilchenbilder, die aus der Gesamtrahl der durchgewanderten Teilchen geschätzt wird, und die Anzahl der Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe von der Berechnungseinheit **70** des Teilchenbildzählwertes und der Berechnungseinheit **71** für den Zählwert der Stroboskoplampeneinschaltvorgänge unter Verwendung der obigen Berechnungsformeln berechnet. Die berechneten Werte werden mit der Anzahl der tatsächlich bildverarbeiteten Teilchenbilder und der Anzahl der tatsächlichen Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe durch die Steuereinheit **75** der Teilchendetektoreinheit verglichen. Insbesondere werden die Beträge der berechneten und der tatsächlichen Werte verglichen.

[0100] Bezüglich der Anzahl bildverarbeiteter Teilchen ist zu beachten, dass dann, wenn der berechnete Wert größer ist als der tatsächliche Wert, dies bedeutetet, dass die Teilchen aus irgendeinem Grund in der Phase der Teilchenbildverarbeitung verworfen worden sind. In der Bildverarbeitungsphase wird nämlich davon ausgegangen, dass die von der Einstelleinheit für die zu verwertende Größe eingestellte zu verwerfende Größe größer ist als die von der Teilchendetektoreinheit eingestellte Teilchendetektionsbedingung. Ist dagegen der berechnete Wert kleiner als der tatsächliche Wert, bedeutet dies, dass die Bedingung der bei der Bildverarbeitung zu verwerfenden Teilchen so eingestellt ist, dass selbst kleine Teilchen verarbeitet werden.

[0101] Es ist demzufolge am besten, die Teilchendetektionsbedingung der Teilchendetektoreinheit und die Bedingung der zu verwerfenden Größe der Teilchenbilder, die von der Bildverarbeitungseinheit eingestellt werden, so einzuregeln, dass der Wert der Anzahl der bildverarbeiteten Teilchen, der aus der Gesamtzahl der erkannten Teilchen berechnet worden ist, und die Anzahl der tatsächlich bildverarbeiteten Teilchenbilder gleich sind. Durch Einregeln der Teilchendetektoreinheit und der Bedingung der zu verwertenden Größe bei der Bildverarbeitung zur Erfüllung der obigen Bedingung können die in der Teilchendetektoreinheit erkannten Teilchen und die bildverarbeiteten Teilchen korreliert werden.

[0102] Die Einstellung der Teilchendetektoreinheit und der Bedingung der zu verwerfenden Größe bei

der Bildverarbeitung wird auf die folgende Weise vorgenommen. Zunächst werden bei der Bildverarbeitung die zu verarbeitenden Teilchen bestimmt. Wenn die zu verabeitenden Teilchen bestimmt worden sind, wird die Mindestteilchengröße der Teilchen bestimmt. Soll die Teilchenbildverarbeitung des Durchflusstyps vorgenommen werden, empfiehlt es sich, die Bedingung der zu verwerfenden Größe auf Basis des Durchmessers in Strömungsrichtung der Teilchen einzustellen. Wenn die Verwertungsbedingung für das Teilchenbild bestimmt worden ist, wird anschließend die Detektionsbedingung der Teilchendetektoreinheit eingestellt. Der Teilchendetektionspegel wird auf einen solchen Pegel eingestellt, der die Detektion nur der gewünschten Teilchen ohne Erkennung der zu kleinen Teilchen zulässt, und die Impulsbreite für die Teilchendetektion wird zuerst auf einen geeigneten Wert eingestellt. Unter diesen Bedingungen werden die Zählung der Teilchen und die Bildverarbeitung einmal durchgeführt, und die geschätzte Anzahl der bildverarbeiteten Teilchen wird von der Berechnungseinheit **70** des Teilchenbildzählwertes auf Basis des Zählwertes Zählers **43** für die erkannten Teilchen unter Verwendung der obigen Berechnungsformel berechnet. Der berechnete Wert wird mit der Anzahl der tatsächlich bildverarbeiteten Teilchenbilder verglichen. Das Größenverhältnis des berechneten und des tatsächlichen Wertes wird berechnet. Sind die beiden Werte gleich, bedeutet dies, dass die Einstellung für die Detektionsbedingung der Teilchendetektoreinheit und die Bedingung der bei der Bildverarbeitung zu verwerfenden Größe einwandfrei sind. Sind sie nicht gleich, wird die Einstelleinheit **42** für die Teilchendetektionsimpulsbreite so verändert, dass eine Übereinstimmung bewirkt wird, und die Probe wird erneut gemessen. Der obige Prozess wird so oft wiederholt, bis der berechnete und der tatsächliche Wert übereinstimmen. Der Größenvergleich und die Steuerung der Teilchendetektionsimpulsbreite werden von der Steuereinheit **75** der Teilchendetektoreinheit ausgeführt.

[0103] Die obige Beschreibung wird anhand des Flussdiagramms von **Fig.** 5 verdeutlicht. Die Einstellschritte der Teilchendetektoreinheit in **Fig.** 5 sind wie folgt:

[0104] Erster Schritt (S1): Unter Berücksichtigung der Größenbedingung des einer Bildverarbeitung zu unterziehenden Probeteilchens wird die bei der Bildverarbeitung zu verwerfende Teilchengröße eingestellt. Die Bildverarbeitung wird für die Teilchen, die nicht größer sind als diese Größe, nicht durchgeführt.

[0105] Zweiter Schritt (S2): Der Detektionspegel der Teilchendetektoreinheit wird eingestellt. Der Detektionspegel wird anhand der Stärke des Signals in der Teilchendetektoreinheit so bestimmt, dass keine Hintergrund-Rauschkomponente oder Rauschen eines kleinen Teilchens erkannt wird.

[0106] Dritter Schritt (S3): Ein Anfangswert der zu bestimmenden Teilchendetektions-Impulsbreite der Teilchendetektoreinheit wird eingestellt. Ein Teilchendetektionssignal mit einer diese Impulsbreite nicht überschreitenden Breite wird als Signal für ein nicht zu messendes Teilchen betrachtet und in der Teilchendetektionsphase verworfen.

[0107] Vierter Schritt (S4): Eine Fluidprobe mit darin suspendierten Teilchen wird zum Fließen zur Durchflussküvette gebracht und die Teilchenbilder werden kontinuierlich erfasst und bildverarbeitet.

[0108] Fünfter Schritt (S5): Wenn die Messung abgeschlossen ist, wird die Anzahl der Bildteilchen Ng, die bei der Teilchenbildverarbeitung bildverarbeitet worden sind, anhand der Gesamtzahl der von der Teilchendetektoreinheit erkannten Teilchen berechnet, d. h. anhand des Teilchendetektionswertes Nm und der Messbedingung. Die Formeln (1) und (5) werden als Berechnungsformeln verwendet.

[0109] Sechster Schritt (S6): Die Anzahl der Teilchenbilder Ng', die aufgrund der Bedingung der zu verwerfenden Größe ohne verworfen zu werden zur tatsächlichen Bildverarbeitung verbleiben, wird geprüft.

[0110] Siebter Schritt (S7): Es wird bestimmt, ob die Teilchendetektionsbedingung mit der Bedingung der zu verwerfenden Größe bei der Bildverarbeitung übereinstimmt oder nicht. In **Fig.** 5 wird bestimmt, ob Ng und Ng' gleich sind oder nicht. Da sie selten genau gleich sind, empfiehlt es sich, einen bestimmten Bereich einzustellen und zu bestimmen, ob die Differenz innerhalb dieses Bereichs liegt oder nicht. Sind Ng und Ng' gleich, wird bestimmt, dass die Einstellung abgeschlossen ist. Vor dem Abschluss wird der nachfolgende achte Schritt ausgeführt. Wird Ng = Ng' nicht erfüllt, wird der zehnte Schritt ausgeführt.

[0111] Achter Schritt (S8): Um die Einstellung der Impulsbreite der Teilchendetektion endgültig zu bestimmen, wird bestimmt, ob ein statistischer Fehler zu berücksichtigen ist oder nicht.

[0112] Neunter Schritt (S9): Wird der Fehler im achten Schritt berücksichtigt, wird die Impulsbreite der Teilchendetektion etwas verringert, um die statistische Abweichung einzubeziehen.

[0113] Zehnter Schritt (S10): Die Größen von Ng und Ng' werden verglichen. Wenn Ng größer ist als Ng', wird der elfte Schritt ausgeführt und wenn Ng kleiner ist als Ng', wird der zwölfte Schritt ausgeführt.

[0114] Elfter Schritt (S11): Dieser Schritt wird gestartet, wenn die Teilchen mit kleinerer Größe als die Teilchendetektionsbedingung der Teilchendetektoreinheit und die geschätzte Anzahl Teilchen größer

wird, aber die Anzahl der tatsächlich in der Bildverarbeitung verbleibenden Teilchen klein ist. In diesem Fall wird die Einstellung eingeregelt, um die Teilchendetektionsbedingung strenger zu machen, d. h. um die Impulsbreite zu vergrößern. Mit der neu eingestellten Teilchendetektionsbedingung geht der Prozess zum vierten Schritt zurück, um die obigen Schritte zu wiederholen.

[0115] Zwölfter Schritt (S12): Dieser Schritt wird gestartet, wenn nur große Partikel durch die Teilchendetektionsbedingung der Teilchendeektoreinheit erkannt werden und die geschätzte Anzahl der Teilchenbilder niedriger berechnet ist, aber die Anzahl der tatsächlich in der Bildverarbeitung verbleibenden Teilchen groß ist. In diesem Fall wird die Teilchendetektionsbedingung weniger streng eingeregelt, d. d. die Teilchendetektions-Impulsbreite wird verringert und der Prozess geht zum vierten Schritt zurück, um die obigen Schritte zu wiederholen.

[0116] Im dargestellten Flussdiagramm wird die Detektionsimpulsbreite der Teilchendetektoreinheit zur Einregelung der Teilchendetektoreinheit geändert, obwohl dies auch gilt, wenn der Teilchendetektionspegel oder sowohl die Detektionsimpulsbreite als auch der Detektionspegel geändert werden.

[0117] Anstelle der Einregelung der geschätzten Anzahl Bildteilchen kann die gezählte Anzahl Standbilder (die Anzahl der zu verarbeitenden Teilchen) eingeregelt werden, oder erforderlichenfalls können beide Werte eingeregelt werden.

[0118] Da der berechnete Wert nur ein geschätzter Mittelwert ist, enthält der tatsächliche Messwert eine statistische Abweichung. Die Übereinstimmung mit dem berechneten Wert wird deshalb vorzugsweise bestimmt, indem die Abweichung berücksichtigt wird. Ferner kann der Fehler verringert werden, indem die Bestimmung auf Basis des Mittelwertes einer Mehrzahl Messungen erfolgt. Bei Berücksichtigung der statistischen Abweichung kann es besser sein, die Anzahl der Teilchenbilder, bei der es sich um den tatsächlichen Messwert handelt, etwas größer einzustellen als den berechneten Wert.

[0119] Durch die Bestimmung auf Basis des Verhältnisses des tatsächlichen Messwerts zum berechneten Wert kann die Einstellungsbedingung der Teilchendetektoreinheit ungeachtet der Teilchendichte bestimmt werden. Wenn das Verhältnis 1 beträgt, liegt eine gut eingestellte Bedingung vor.

[0120] Beim obigen Einstellungsverfahren ist die Bedingung der bei der Bildverarbeitung zu verwerfenden Größe fest eingestellt und die Teilchendetektions-Impulsbreite wird geändert, um die Teilchendetektoreinheit einzuregeln. Umgekehrt kann die Aufgabe der vorliegenden Erfindung gelöst werden, indem die Teilchendetektions-Impulsbreite fest eingestellt und die bei der Bildverarbeitung zu verwerfende Größe geändert wird.

[0121] Durch die Anwendung der gleichen Prozeduren wie bei der oben beschriebenen Einstellung wird die geschätzte Anzahl bildverarbeiteter Teilchen aus der Gesamtrahl durchgewanderter Teilchen berechnet, und wenn die Anzahl Teilchenbilder, die als die zu verarbeitenden Teilchen verbleiben, kleiner ist als die Anzahl der aus der Gesamtzahl während der Messzeit passierten geschätzten Bildteilchen, kann das Verhältnis daraus berechnet werden, um eine Korrekturkonstante zu erzeugen, die in das Ergebnis der Teilchenklassifizierung und -analyse übertragen wird. Ein derartiges Phänomen kann auftreten, wenn die Probenströmung vom Bilderfassungs-Gesichtsfeld der TV-Kamera abweicht und ein Anteil der Teilchenbilder nicht korrekt erfasst wird. Es kann auch auftreten, wenn die Anzahl der Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe aufgrund einer Störung in der Steuereinheit nicht korrekt ist. In solchen Fällen ist die Anzahl Teilchenbilder kleiner als die geschätzte berechnete Anzahl Bilder, und es wird kein korrektes Teilchenklassifizierungs- und -analyseergebnis erzielt, aber durch die Berechnung eines Verringerungsfaktors für die Anzahl Bilder kann das Teilchenklassifizierungs- und -analyseergebnis angeglichen werden.

[0122] Der Betriebszustand der Vorrichtung für die Teilchenbildanalyse kann auf Basis des Verringerungsfaktors der Anzahl Bilder überwacht werden. Wenn sich der Faktor über den Bereich der statistischen Abweichung hinaus ändert, wird davon ausgegangen, dass eine abnorme Bedingung in der Positionsabweichung der Probenströmung oder in der Steuerungseinheit zur Steuerung der Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe vorliegt.

[0123] Bei der obigen Beschreibung wird die Anzahl Teilchenbilder festgehalten. Alternativ kann die Anzahl Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe zur Einregelung der Teilchendetektoreinheit festgehalten werden.

[0124] Die Gesamtzahl der während der Messzeit passierten Teilchen wird vom Zähler **43** für die erkannten Teilchen gezählt und die Anzahl Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe, die anhand der Gesamtzahl der die Teilchendetektoreinheit durchwanderten Teilchen und der Messbedingung geschätzt wird, wird von der Berechnungseinheit **71** für den Zählwert der Stroboskoplampeneinschaltvorgänge berechnet. Die tatsächliche Anzahl Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe wird von der Zähleinheit **73** zur Berechnung der Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe gezählt. Die geschätzte Anzahl Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe und die tatsächliche Anzahl Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe

werden verglichen, um die Detektionsbedingung der Teilchendetektoreinheit einzuregeln. Ferner kann dies dazu verwendet werden, die Einstellbedingung der Teilchendetektoreinheit und eine Störung in der Steuereinheit zu erkennen. Wenn die tatsächliche Anzahl Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe ständig kleiner ist als der berechnete Wert, kann das Verhältnis beider Werte zur Korrektur der Teilchenanalysedaten herangezogen werden.

[0125] Zur Berechnung der Anzahl Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe, die anhand der Gesamtzahl der durch die Teilchendetektoreinheit gewanderten Teilchen und der Messbedingung geschätzt wird, wird die Formel (6) verwendet.

[0126] Da die statistische Abweichung unvermeidlich ist und die Anzahl Bilder betrifft, kann der Mittelwert einer Mehrzahl Teilchenproben zur Bewertung herangezogen werden. Durch Berechnen des Verhältnisses zwischen dem berechneten und dem tatsächlich gemessenen Wert kann die obige Operation unter Verwendung unterschiedlicher Teilchenproben durchgeführt werden.

[0127] Bei der obigen Vorrichtung des Durchflusstyps zur Teilchenbildanalyse kann der Betriebszustand der Vorrichtung des Durchflusstyps zur Bildanalyse anhand verschiedener in den Einstellschritten verwendeter Parameter geprüft werden. Als Parameter können die Anzahl erkannter Teilchen, der berechnete Wert der Anzahl bildverarbeiteter Teilchen, die tatsächliche Anzahl bildverarbeiteter Teilchen, der berechnete Wert der Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe, die tatsächliche Anzahl Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe und aus diesen Parametern berechnete sekundäre Parameter z. B. das Verhältnis zwischen dem tatsächlichen Messwert und dem berechneten Wert verwendet werden.

[0128] Vor dem Beginn der Messung mit der obigen Vorrichtung des Durchflusstyps zur Teilchenbildanalyse können die oben beschriebenen verschiedenen Parameter gemessen werden, um die Bedingung der Vorrichtung zu bestimmen sowie zur Verwendung als Korrekturdaten.

[0129] Während der Messung der tatsächlichen Proben mittels der obigen Vorrichtung des Durchflusstyps zur Teilchenbildanalyse können die oben beschriebenen Parameter gemessen werden, um zu überwachen, ob der Betriebszustand der Vorrichtung normal ist oder nicht.

[0130] Wenn es eine Mehrzahl Messmodi für die Probe gibt, kann die Einstellung für jeden Messmodus erfolgen oder die Prüfung des Betriebszustands der Vorrichtung kann für jeden Messmodus durchgeführt werden.

[0131] Die Teilchenbildanalyse des Durchflusstyps und die Vorrichtung des Durchflusstyps zur Teilchenbildanalyse gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind zur Klassifizierung und Analyse der biologischen Proben und in Fluid suspendierten Zellen, Blutzellenkomponenten wie rote und weiße Blutzellen im Blut oder im Urin vorhandene Urinsedimentationskomponenten wirksam.

[0132] Insbesondere können bei der Zählung der Teilchen der Urinsedimentationskomponenten im Urin und der Klassifizierung der Teilchen die Anzahlen Teilchen der jeweiligen Proben um mehrere Größenordnungen differieren. Somit ist die Bildverarbeitung für die Teilchen, die von der Teilchendetektoreinheit erkannt werden, zum Erhalt der Informationen über die Anzahl Teilchen in der Fluidprobe wirksam.

[0133] In den Urinsedimentationskomponenten befinden sich jedoch die unterschiedlichsten Typen und Größen von Teilchen und es ist nicht möglich, die von der Teilchendetektoreinheit erkannten Teilchen und die Teilchen der Teilchenstandbilder korrekt zu korrelieren, jedoch können gemäß der vorliegenden Erfindung der korrekte Teilchenzählwert, die Teilchenklassifizierung und die Teilchendichte analysiert werden.

[0134] Obwohl bei der vorliegenden Erfindung der Laserlichtstrahl vom Halbleiterlaser zur Teilchenerkennung durch die Teilchendetektoreinheit und der von den Teilchen gestreute Laserlichtstrahl verwendet werden, ist die vorliegende Erfindung nicht darauf beschränkt und kann auf ein Verfahren zur Erkennung der Teilchen durch einen eindimensionalen Bildsensor, bei dem Fluoreszenz oder von den Teilchen gesendetes Licht verwendet werden kann, oder ein Verfahren zur Teilchenerkennung durch die Änderung des elektrischen Widerstands beim Durchgang der Teilchen angewendet werden.

[0135] Obwohl oben das Zeilensprung- oder Verschachtelungsverfahren als das Bilderfassungsverfahren der TV-Kamera beim Lesen des Bildes beschrieben worden ist, bleiben Funktionsweise und Wirkung der vorliegenden Erfindung die gleichen, wenn ein fortlaufendes Abtastverfahren angewendet wird.

Patentansprüche

1. Verfahren der Teilchenbildanalyse zur Erfassung von Standbildern von Teilchen, wenn die in einer Strömungszelle schwimmenden Teilchen erkannt werden, und zur Analyse der erfassten Standbilder der Teilchen mit dem Schritt:
Fließen lassen eines Fluids mit darin suspendierten Teilchen zu einer Strömungszelle; **dadurch gekennzeichnet**, dass es ferner die Schritte aufweist:
a) Zählen der Anzahl Standbilder von Teilchen mit größeren Größen als eine vorgegebene Größe der

für das Fluid erhaltenen Standbilder von Teilchen;
b) Zählen der Anzahl Teilchen mit stärkeren Detektionssignalen als eine vorgegebene Stärke der für das Fluid erkannten Teilchen;
c) Berechnen der geschätzten Anzahl der einer Bildverarbeitung zu unterziehenden Teilchen auf Basis der gezählten Anzahl Teilchen; und
d) Vergleichen der gezählten Anzahl Standbilder und der berechneten Anzahl Teilchen.

2. Verfahren der Teilchenbildanalyse nach Anspruch 1, bei dem die vorgegebene Stärke des Detektionssignals eine Breite des Detektionssignals und/oder ein Pegel des Detektionssignals ist.

3. Verfahren der Teilchenbildanalyse nach Anspruch 2, ferner den Schritt aufweisend:
Ändern zumindest entweder der Teilchengröße, der Breite des Detektionssignals oder des Pegels des Detektionssignals als Grenzbedingungen in der Weise, dass die gezählte Anzahl Standbilder und die berechnete Anzahl Teilchen im Wesentlichen übereinstimmen.

4. Verfahren der Teilchenbildanalyse nach Anspruch 3, ferner den Schritt aufweisend:
Fließen lassen der zu messenden Fluidprobe nach der im Wesentlichen Übereinstimmung der gezählten Anzahl Standbilder mit der berechneten Anzahl Teilchen zur Strömungszelle.

5. Verfahren der Teilchenbildanalyse nach Anspruch 1, ferner den Schritt aufweisend:
Einschalten einer Stroboskoplampe als Reaktion auf die Detektion von in der Strömungszelle schwimmenden Teilchen und Zählen, wie oft die Stroboskoplampe während der Messzeit des Fluids eingeschaltet wird.

6. Verfahren der Teilchenbildanalyse nach Anspruch 5, ferner die Schritte aufweisend:
Berechnen der geschätzten Anzahl Einschaltvorgänge der Stroboskoplampe auf Basis der gezählten Anzahl Teilchen; und
Vergleichen der berechneten geschätzten Anzahl Einschaltvorgänge mit der gezählten Anzahl Einschaltvorgänge.

7. Vorrichtung zur Teilchenbildanalyse für die Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 6, mit einem Teilchendetektormittel (**22**) zur Detektion von in einer Probe in einer Strömungszelle (**100**) schwimmenden Teilchen, einer Lichtquelle (**1**) zum Emittieren eines gepulsten Lichtes als Reaktion auf die Detektion der Teilchen, einem Mittel (**8**) zum Erfassen von Standbildern der Teilchen als Reaktion auf die Emission von Licht, Mitteln (**25**, **26**, **27**, **28**) zum Analysieren der erfassten Standbilder der Teilchen; und
einer Detektionsbedingungs-Einstelleinheit (**40**) für den Empfang eines Teilchen-Detektionssignals vom Teilchen-Detektionsmittel,
dadurch gekennzeichnet, dass die Detektionsbedingungs-Einstelleinheit enthält:
a) ein Größeneinstellmittel (**74**) zur Einstellung eines unteren Grenzwertes der Größe des einer Bildverarbeitung zu unterziehenden Teilchens;
b) ein Zählmittel (**72**) zum Zählen der Anzahl Standbilder von Teilchen mit größeren Größen als die vom Größeneinstellmittel eingestellte Einstellung;
c) ein Einstellmittel (**41**, **42**) für das Detektionssignal zum Einstellen einer Stärke eines Ausgangssignals vom Teilchen-Detektionsmittel;
d) ein Signal-Zählmittel (**43**) zum Zählen der Anzahl Signale, die stärker sind als die von den Einstellmittel für das Detektionssignal eingestellte Einstellung;
e) ein Berechnungsmittel (**70**) zum Berechnen der geschätzten Anzahl Teilchen, die einer Bildverarbeitung zu unterziehen sind, auf Basis der Information vom Signal-Zählmittel (**43**); und
f) ein Vergleichsmittel (**75**) zum Vergleichen der gezählten Anzahl Standbilder mit der berechneten Anzahl Teilchen.

8. Vorrichtung zur Teilchenbildanalyse nach Anspruch 7, bei der das Größeneinstellmittel (**74**) oder das Einstellmittel (**41**, **42**) für das Detektionssignal die Einstellung in der Weise ändert, dass die gezählte Anzahl Standbilder und die berechnete Anzahl Teilchen im Wesentlichen übereinstimmen.

9. Vorrichtung zur Teilchenbildanalyse nach Anspruch 7, bei der das Einstellmittel für das Detektionssignal ein Mittel (**41**) zum Einstellen des Pegels eines Ausgangssignals und ein Mittel (**42**) zum Einstellen der Breite des Ausgangssignals enthält.

10. Vorrichtung zur Teilchenbildanalyse nach Anspruch 7, ferner aufweisend:
ein Zählmittel (**73**) zum Zählen der Anzahl der Einschaltvorgänge der Lichtquelle (**1**) während der Messzeit des Fluids mit darin suspendierten Teilchen.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG. 1

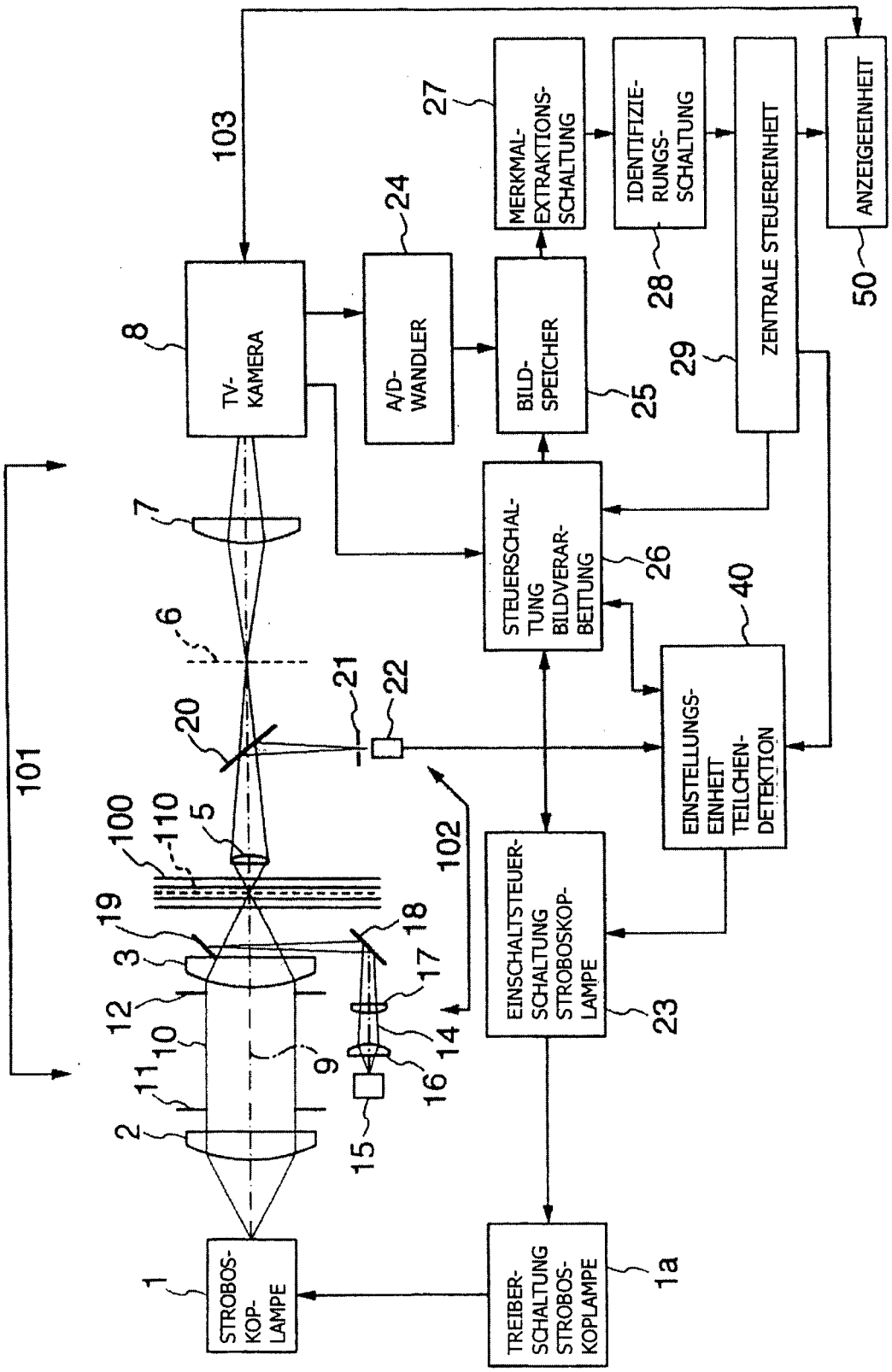


FIG. 2

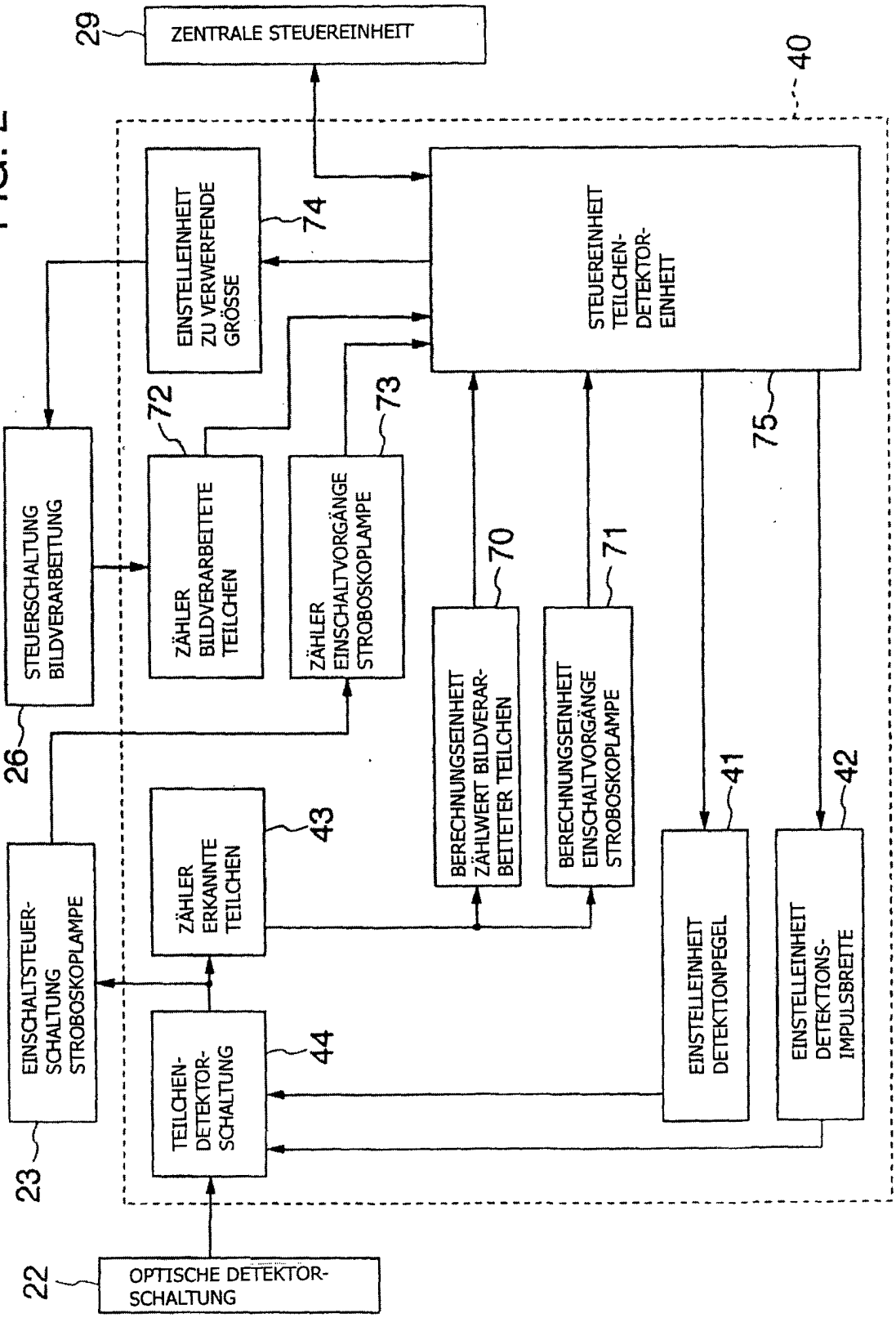

29
ZENTRALE STEUEREINHEIT
40
EINSTELLEINHEIT ZU VERWERFENDE GRÖSSE
74
STEUEREINHEIT TEILCHEN-DETEKTOR-EINHEIT
72
73
75
STEUERSCHALTUNG BILDVERARBEITUNG
ZÄHLER BILDVERARBEITETE TEILCHEN
ZÄHLER EINSCHALTVORGÄNGE STROBOSKOPLAMPE
70
71
26
BERECHNUNGSEINHEIT ZÄHLWERT BILDVERARBEITETER TEILCHEN
BERECHNUNGSEINHEIT EINSCHALTVORGÄNGE STROBOSKOPLAMPE
41
42
EINSCHALTSTEUER-SCHALTUNG STROBOSKOPLAMPE
ZÄHLER ERKANNTE TEILCHEN
43
EINSTELLEINHEIT DETEKTIONPEGEL
EINSTELLEINHEIT DETEKTIONS-IMPULSBREITE
TEILCHEN-DETEKTOR-SCHALTUNG
44
23
22
OPTISCHE DETEKTOR-SCHALTUNG

FIG. 3

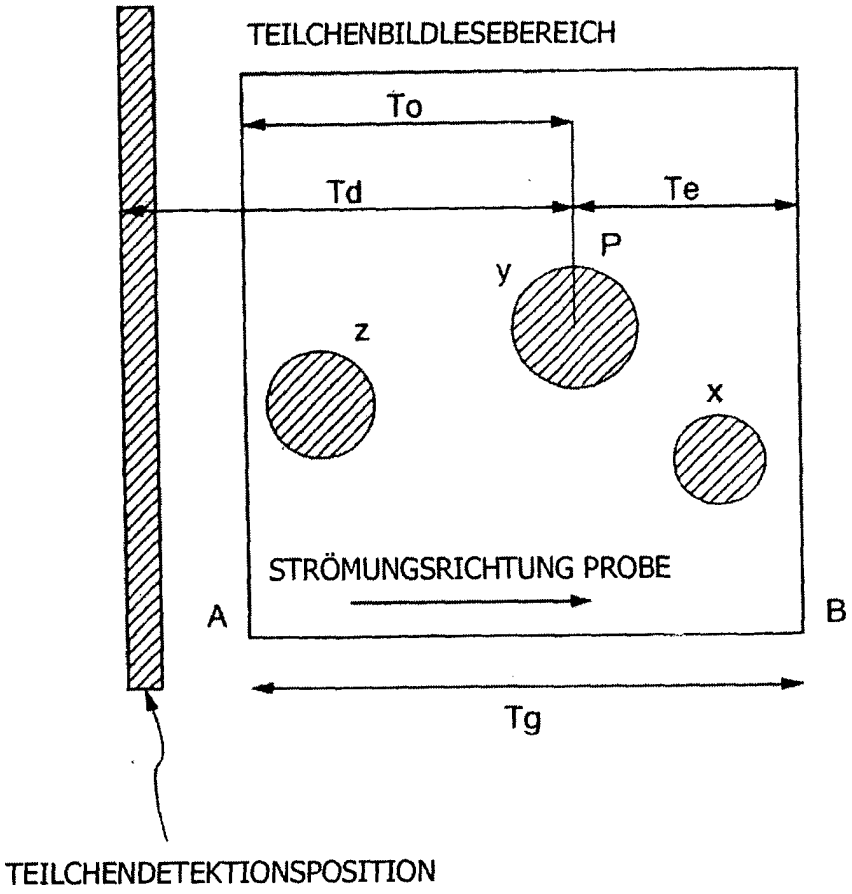

TEILCHENBILDLESEBEREICH
To
Td
Te
P
y
z
x
STRÖMUNGSRICHTUNG PROBE
A
B
Tg
TEILCHENDETEKTIONSPOSITION

FIG. 4

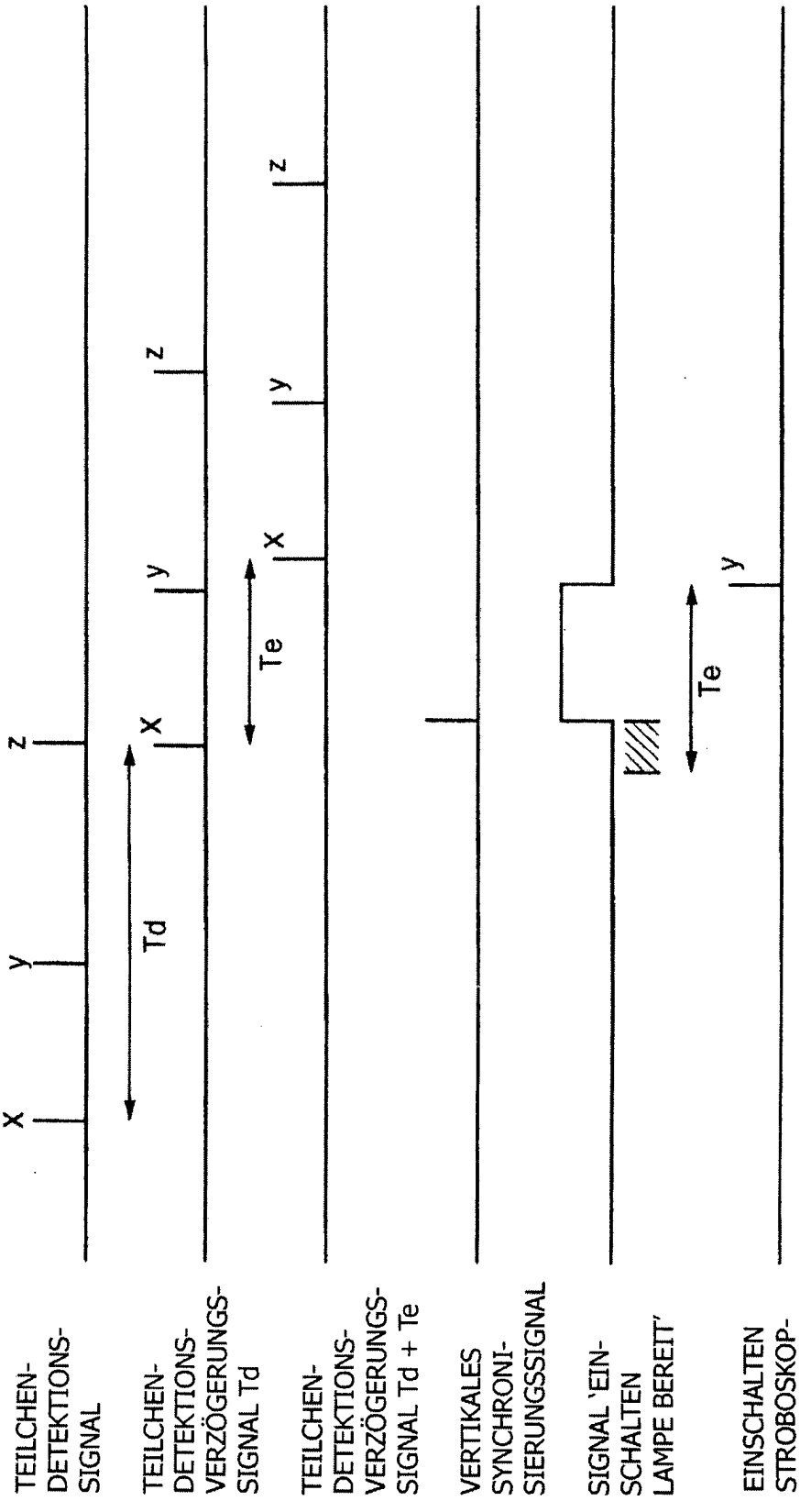
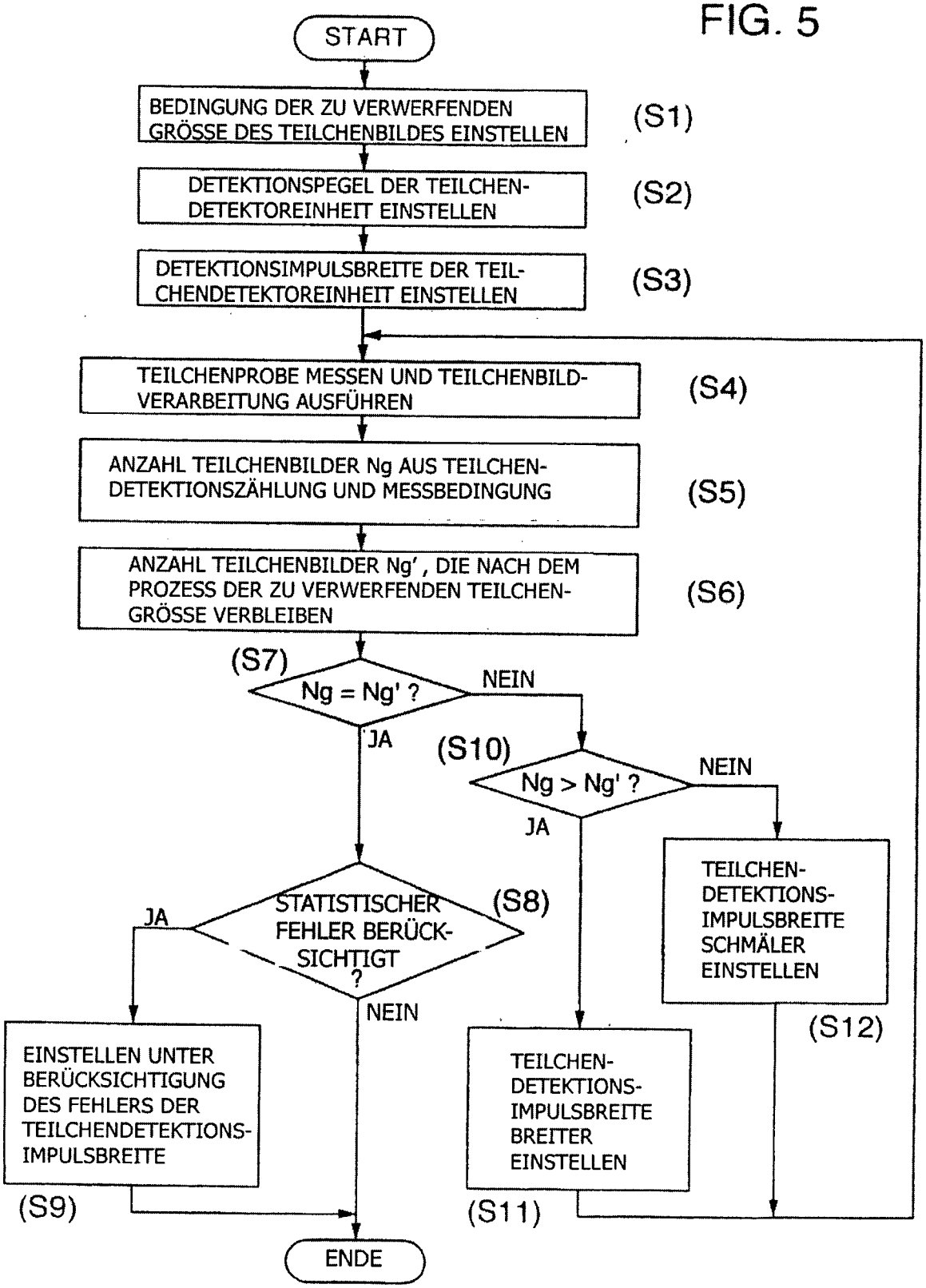

TEILCHEN-DETEKTIONS-SIGNAL
TEILCHEN-DETEKTIONS-VERZÖGERUNGS-SIGNAL Td
TEILCHEN-DETEKTIONS-VERZÖGERUNGS-SIGNAL Td + Te
VERTIKALES SYNCHRONI-SIERUNGSSIGNAL
SIGNAL 'EIN-SCHALTEN LAMPE BEREIT'
EINSCHALTEN STROBOSKOP-LAMPE
x
y
z
Td
Te

FIG. 5


START
BEDINGUNG DER ZU VERWERFENDEN GRÖSSE DES TEILCHENBILDES EINSTELLEN
(S1)
DETEKTIONSPEGEL DER TEILCHEN-DETEKTOREINHEIT EINSTELLEN
(S2)
DETEKTIONSIMPULSBREITE DER TEILCHENDETEKTOREINHEIT EINSTELLEN
(S3)
TEILCHENPROBE MESSEN UND TEILCHENBILD-VERARBEITUNG AUSFÜHREN
(S4)
ANZAHL TEILCHENBILDER Ng AUS TEILCHEN-DETEKTIONSZÄHLUNG UND MESSBEDINGUNG
(S5)
ANZAHL TEILCHENBILDER Ng', DIE NACH DEM PROZESS DER ZU VERWERFENDEN TEILCHEN-GRÖSSE VERBLEIBEN
(S6)
(S7)
Ng = Ng' ?
NEIN
JA
(S10)
Ng > Ng' ?
NEIN
JA
TEILCHEN-DETEKTIONS-IMPULSBREITE SCHMÄLER EINSTELLEN
(S12)
STATISTISCHER FEHLER BERÜCK-SICHTIGT ?
(S8)
JA
NEIN
EINSTELLEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES FEHLERS DER TEILCHENDETEKTIONS-IMPULSBREITE
(S9)
TEILCHEN-DETEKTIONS-IMPULSBREITE BREITER EINSTELLEN
(S11)
ENDE