



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108027968 B

(45) 授权公告日 2022.05.27

(21) 申请号 201680041910.1

(22) 申请日 2016.07.12

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108027968 A

(43) 申请公布日 2018.05.11

(30) 优先权数据
15176980.9 2015.07.16 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.01.16

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2016/066540 2016.07.12

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/009337 EN 2017.01.19

(73) 专利权人 皇家飞利浦有限公司
地址 荷兰艾恩德霍芬

(72) 发明人 J.P.温克 R.维鲁特斯
A.皮伊里克 B.胡斯肯
R.维姆伯格-弗里伊德 S.尼肯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
专利代理师 陈俊 陈岚

(51) Int.Cl.
G06T 7/00 (2017.01)
G06T 7/33 (2017.01)
G06T 11/00 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2012102779 A2, 2012.08.02
W0 2014184005 A1, 2014.11.20
审查员 党英霞

权利要求书2页 说明书14页 附图10页

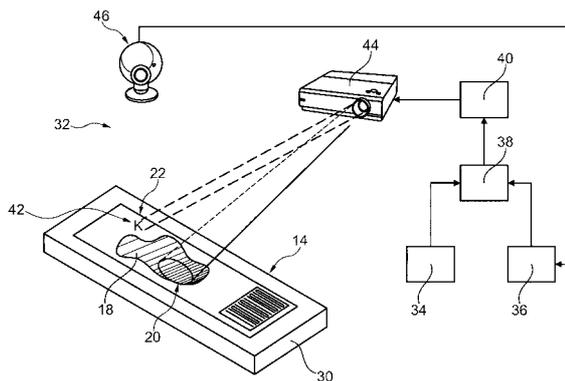
(54) 发明名称

在数字病理学中的信息转换

(57) 摘要

本发明涉及一种在样品载玻片(14)处的注释(22)的图示。本发明的意图是将在参考载玻片(12)处提供的注释(22)拷贝到样品载玻片(14)。典型地,特别是通过扫描参考载玻片(12)而提供参考载玻片(12)的参考图像(26)。参考图像(26)因此具有关于由参考载玻片(12)承载的参考切片(16)的信息。另外,参考载玻片(12)已被标记有感兴趣区域(20)和注释(22),该注释可以与感兴趣区域(20)关联。如果这种参考载玻片(12)被扫描,各个参考图像(26)也包含关于所标记感兴趣区域(20)以及注释(22)的信息。另外,承载样品切片(18)的样品载玻片(14)可以被扫描,以便提供样品图像(28)。样品切片(18)和参考切片(16)切割自从生物材料的同一对象(10)。特别地,紧接着在材料块的切割已被进行以提供参考切片(18)之后,样品切片(16)被切割。由于参考切片(16)和样品切片(18)来自同一对象(10),它们的特征是非常可能使得参考图像(26)和样品

图像(28)非常相似。由于此相似性,参考载玻片(12)的注释(22)基于在参考图像(26)和样品图像(28)之间的图像辨别而被拷贝到样品载玻片(14)。



1. 一种装置(32), 包含:

参考提供单元(34), 其配置成提供参考载玻片(12)的数字参考图像(26)并且在该参考图像中提供数字注释(22), 该参考载玻片包含对象(10)的参考切片(16), 该对象包含生物材料;

样品提供单元(36), 其配置成提供样品载玻片(14)的数字样品图像(28), 该样品载玻片包含所述对象的样品切片(18), 其中该样品切片和该参考切片切割自同一对象(10);

辨别单元(38), 其配置成在该参考图像和该样品图像之间进行辨别以提供该参考图像和该样品图像之间的空间链接;

确定单元40, 其配置成基于该空间链接确定用于在该样品载玻片处的该注释的注释位置(42); 和

图示单元(44), 其配置成在该样品载玻片处的该注释位置处物理地图示该注释。

2. 根据权利要求1所述的装置, 其中该参考切片是该对象的染色的切片, 并且该样品切片是该对象的未染色的或者不同地染色的切片。

3. 根据权利要求1或2其中一项所述的装置, 其中该图示单元进一步配置成在该样品载玻片的该切片处物理地图示该注释。

4. 根据权利要求1至3其中一项所述的装置, 其中该辨别包含: 该样品图像中的该参考图像的特征的图像辨别, 和/或该参考图像和该样品图像的图像配准以提供该参考图像的配准特征和该样品图像的配准特征之间的该空间链接。

5. 根据权利要求1至4其中一项所述的装置, 其中该参考提供单元配置成在该参考图像处提供参考移除区域(48), 其中该参考注释是数字注解, 该数字注解提供对于该参考移除区域的另外信息。

6. 根据权利要求5所述的装置, 其中该确定单元进一步配置成基于该空间链接确定用于在该样品载玻片处的该移除区域的移除位置(50); 并且该图示单元进一步配置成在该样品载玻片处的该移除位置处物理地图示该移除区域。

7. 根据权利要求1至6其中一项所述的装置, 其中该图示单元包含投影机或者显示器(52)以将光投射到该样品载玻片上, 以可见地图示该注释和/或移除区域。

8. 根据权利要求1至7其中一项所述的装置, 其中该图示单元包含墨水沉积单元(58)以在该样品载玻片处沉积墨水, 以物理地图示在该样品载玻片处的该注释和/或在该样品载玻片处的该移除区域。

9. 根据前述权利要求其中一项所述的装置, 其中该装置配置成使用该参考载玻片(12)的数据载体和/或该样品载玻片(14)的数据载体用于载玻片识别目的。

10. 一种系统, 包含:

载玻片图像生成装置; 和

根据前述权利要求其中一项的装置;

其中该载玻片图像生成装置配置成生成该参考载玻片的该数字参考图像, 并且生成该样品载玻片的该数字样品图像。

11. 一种注释图示方法(65), 包含下列步骤:

a) 提供(66)参考载玻片的数字参考图像, 该参考载玻片包含对象的参考切片, 该对象包含生物材料;

- b) 在该参考图像中提供(68)数字注释;
 - c) 提供(70)样品载玻片的样品图像,该样品载玻片包含该对象的样品切片,其中该样品切片和该参考切片切割自同一对象(10);
 - d) 在该参考图像和该样品图像之间进行(72)辨别以提供该参考图像和该样品图像之间的空间链接;
 - e) 基于该空间链接确定(74)用于在该样品载玻片处的该注释的注释位置;并且
 - f) 在该样品载玻片处的该注释位置处物理地图示(76)该注释。
12. 根据权利要求11所述的该方法,其中该图示包含:在该样品载玻片的该切片处物理地图示该注释。
13. 一种计算机可读介质,存储了计算机程序元件,所述计算机程序元件用于控制根据权利要求1至9中一项所述的装置,所述计算机程序元件在由处理单元执行时,适配成进行权利要求11或12的方法步骤的一个。
14. 一种用于保持样品切片的载玻片,其包含用于承载样品切片的支撑结构,以及存储了在该样品切片处的注释和/或移除区域的计算机可读介质。

在数字病理学中的信息转换

技术领域

[0001] 本发明涉及数字病理学,并且特别地涉及在承载生物材料的切片的载玻片之间的注释的转换。

背景技术

[0002] 病理学家在治疗周期的诊断部分中具有核心作用。当生物材料样品在活检期间从病人取得时,通常是病理学家通过对来自活检的组织和细胞的显微检查而作出关于潜在疾病的性质和严重性作出最终诊断。

[0003] 在一示例中,用于显微检查的载玻片可以在下述的若干步骤中被制备。首先,生物材料样品可以安放在福尔马林中用于固定并且随后被处理到石蜡块中,从该石蜡块切割得到薄的约5 μm 的切片。这些切片的一个然后安放在载玻片的基底上,特别地安放在玻璃基底上,此后一个或者多个染色物质可以被应用,使得相关的细胞或者组织部分利用显微镜是可见的。之后,匹配的液体和/或固定剂可以添加至切片。另外,薄的(约170 μm)、透明的盖玻片可以被安放到切片的顶部,使得该切片被密封。这使包括该切片的该载玻片的长期存储(特别地多于10年)成为可能。

[0004] 尽管病理学典型地是模拟的职业,近期已经存在朝向数字病理学的移动,以便改善诊断效率和质量。数字病理学指的是用于在生物学、组织学和/或病理学的领域中分析生物材料(特别是切片)的所需要信息的数字化。特别地,数字病理学指的是先前已经从生物材料样品切割的切片的数字分子诊断。

[0005] 数字病理学的示例性适配将导致病理学家本身不再物理地处理该载玻片,而是利用数字图像工作,数字图像可以从载玻片和其他临床信息取得以用于做出他或者她的诊断。

[0006] 使用合适的分切技术(例如,通过激光的微分切),一个或者若干个小组织样品可以从由载玻片的基底承载的切片切割得到。小组织样品可以经历另外分子测试,诸如DNA基因分型或者RNA转录成型。典型地,病理学家在切片选择一个或者若干个感兴趣区域,该切片可以经历先前解释的分切技术。经常,这个选择通过在载玻片的背侧上做标记而作出。操作者可以然后使用聚焦激光束用于沿着该标记的线而切割,其将感兴趣区域和周围组织样品区域分开。所分开的组织样品然后被提取用于经历另外分子诊断。

[0007] US2012/0045790A1涉及一种微型分切方法和一种信息处理系统。为了方便在生物材料样品中选择感兴趣区域以及在该感兴趣区域提取组织样品的步骤,基于数字图像中的感兴趣区域而确定样品切片中的感兴趣区域被提供,其中样品组织在各个感兴趣区域从该样品切片被提取。

[0008] 切片的实际处理已经示出,切片可以具有多于一个的感兴趣区域。这种感兴趣区域典型地彼此隔开。为了识别不同的感兴趣区域,注释可以被提供至载玻片,特别地在载玻片的背侧。因此,与感兴趣区域关联的注释可以含有用于识别感兴趣区域的识别符。另外注释可以被提供至载玻片,特别是对于切片的评论、对于肿瘤细胞的估计的百分比注解、或者

在诊断信息的上下文中会是相关的任何其他信息。典型地,病理学家注释所谓的参考载玻片,在至少一个感兴趣区域被标记在该参考载玻片。另外,所谓的样品载玻片(每个包含样品切片)被提供。优选地,参考载玻片的参考切片和样品载玻片的样品切片从生物材料切割得到,该生物材料可以具有块形式。参考切片和样品切片典型地被发送至实验室,在实验室中技术人员通常基于参考载玻片的信息而人工地识别在与参考载玻片的感兴趣区域对应的至少一个样品载玻片处的区域。因此,当处理样品载玻片时,存在注释的人工痕迹。

发明内容

[0009] 会存在便于在参考载玻片处提供的信息到样品载玻片的转换的需求,其中参考载玻片和样品载玻片含有同一生物材料块的切片。

[0010] 本发明的目的由各独立权利要求的主题解决,其中另外实施例被结合在从属权利要求中。

[0011] 根据本发明的第一方面,提供一种装置,其包含参考提供单元、样品提供单元、辨别单元、确定单元和图示单元。参考提供单元配置成提供参考载玻片的数字参考图像并且在参考图像中提供数字注释,参考载玻片包含对象的参考切片,对象包含生物材料。样品切片和参考切片切割自同一对象。样品提供单元配置成提供样品载玻片的数字样品图像,该样品载玻片包含对象的样品切片。辨别单元配置成在参考图像和样品图像之间进行辨别以提供参考图像和样品图像之间的空间链接。确定单元配置成基于空间链接确定用于在样品载玻片处的注释的注释位置。图示单元配置成在样品载玻片处的注释位置处物理地图示注释。

[0012] 为了方便样品载玻片的处理和/或由样品载玻片承载的样品切片的样品组织的分切,该装置提供这样的优点,相关注释可见地直接地出现在载玻片上,其中在样品载玻片处的注释的布置对应于在参考载玻片处的注释的布置。因此,对于载玻片的形状或者载玻片的任何其他特征特别是与感兴趣区域的关联可以被维持。例如,在注释已被布置靠近在参考载玻片处的感兴趣区域以便实现在感兴趣区域和注释之间的关联的情况中,各个注释可以按相似布置被提供在样品载玻片处。在感兴趣区域也被提供到样品载玻片的情况中,该靠近布置也可以出现。特别地,可以通过注释而识别注释和感兴趣区域之间的期望关联。因此,来自样品载玻片的样品切片的样品组织的分切被简化,这是由于技术人员可以容易地识别感兴趣区域。另外,注释可以被用于验证目的。

[0013] 在一示例中,该装置涉及优选地在生物学、组织学和/或病理学领域中的一种用于诊断,特别是用于分子诊断的装置。

[0014] 在一另外示例中,该装置被用于显微镜或者与显微镜一起使用。

[0015] 包含生物材料的对象涉及生物材料的样品,特别是形成材料的块。因此,“对象”也可以称为“对象样品”、“材料样品”或者“对象块”。

[0016] 术语“切片”涉及对象的一件样品材料,特别是作为以优选地薄(例如约 $5\mu\text{m}$)切片的形式从对象的切割部分。

[0017] 在一示例中,载玻片涉及被提供用于支持和/或承载切片的载体,特别是用于诊断目的。载玻片也可以配置成用于存档目的,特别是用于存储切片。

[0018] 在一示例中,术语“空间链接”指的是参考图像的特征和样品图像的特征之间的转

换规则。

[0019] 在一示例中,数字参考图像指的是承载参考切片的参考载玻片的数字图像。

[0020] 在一示例中,数字样本图像指的是承载样品切片的样品载玻片的数字图像。

[0021] 在一示例中,注释涉及注解、标记、文本、手迹、绘画、记号、图、符号和/或图标的最小一种。

[0022] 在一示例中,术语“物理地图示注释”涉及注释的实际或者真实的出现。

[0023] 根据一示例性实施例,参考切片是对象的染色的切片,并且样品切片是对象的未染色的或者不同地染色的切片。

[0024] 术语“染色的”涉及着色。染色可以提升切片的对比度和/或突出切片的具体感兴趣特征。

[0025] 术语“未染色的”涉及未被与染色物质的化学相互作用采用的切片。

[0026] 术语“不同地染色的”涉及使用于染色的不同化学染色物质。例如,H&E染色的切片与H染色的切片是不同地染色的。

[0027] 在样品切片是未染色的或者不同地染色的情况中,样品切片的相关细胞或者相关部分会是不可见的。但是通过在样品载玻片上,并且因此特别地直接地在样品切片上物理地图示注释,利用注释提供的信息将便于样品载玻片的处理。在一示例中,图示可以帮助识别样品载玻片或者样品切片的相关区域。在一另外示例中,注释的该图示可以提供与样品切片的感兴趣区域关联的相关信息。

[0028] 根据一示例性实施例,图示单元被进一步配置成在样品载玻片的样品切片处物理地图示该注释。

[0029] 结果,注释可以在样品切片上可见地直接地出现。这可以便于样品切片的样品组织的分切。

[0030] 根据一示例性实施例,图示单元包含投影机或者显示器以将光投射到样品载玻片上,以可见地图示注释和/或移除的区域。

[0031] 结果,注释可以在样品切片上可见地直接地出现而不改变样品载玻片或者样品切片的条件。因此,条件地未改变的样品组织可以从样品切片分切。

[0032] 根据一示例性实施例,图示单元包含墨水沉积单元以将墨水沉积在样品载玻片处,以物理地图示在样品载玻片处的注释和/或在样品载玻片处的移除区域。

[0033] 结果,注释可以在样品切片上可见地直接地出现。当在墨水已经被沉积后移动样品切片时,注释维持在样品载玻片处。这个维持便于样品切片的样品组织的分切质量,这是由于该分切可以通过刮擦进行。在刮擦样品组织时的位移将不改变注释在样品载玻片的位置。

[0034] 根据本发明的第二方面,提供一种系统,其包含载玻片图像生成装置和根据该前述示例其中一个的装置。载玻片图像生成装置配置成生成参考载玻片的数字参考图像并且生成样品载玻片的数字样品图像。

[0035] 结果,该系统可以自动地将参考载玻片的注释拷贝到样品载玻片。

[0036] 根据本发明的第三方面,提供一种注释图示方法。该方法包含下列步骤:

[0037] a) 为参考载玻片提供数字参考图像,该参考载玻片包含对象的参考切片,该对象包含生物材料,

[0038] b) 在参考图像中提供数字注释,

[0039] c) 提供样品载玻片的样品图像, 该样品载玻片包含对象的样品切片, 其中样品切片和参考切片切割自同一对象,

[0040] d) 在参考图像和样品图像之间进行辨别以提供参考图像和样品图像之间的空间链接,

[0041] e) 基于空间链接确定用于在样品载玻片处的注释的注释位置, 并且

[0042] f) 在样品载玻片处的注释位置处物理地图示该注释。

[0043] 结果, 参考载玻片的注释可以被拷贝到该至少一个样品载玻片。在若干样品载玻片被提供的情况中, 参考载玻片的注释可以被拷贝至每个样品载玻片。因此, 该方法减少注释样品载玻片的努力并且提升在样品载玻片处的注释的准确度。

[0044] 在一示例性实施例中, 图示步骤f) 包含: 在样品载玻片的样品切片处物理地图示该注释。

[0045] 结果, 可以便于样品切片的样品组织的分切。

[0046] 根据本发明的第四方面, 提供一种用于控制根据前述示例其中一个的设备的计算机程序元件, 该计算机程序元件在由处理单元执行时, 适配成进行根据前述示例其中一个的方法步骤其中一个。

[0047] 根据本发明的第五方面, 提供一种存储了根据本发明前述方面的程序元件的计算机可读介质。

[0048] 根据本发明的第六方面, 提供一种用于保持样品切片的载玻片, 其包含用于承载样品切片的支持结构, 以及存储了在样品切片处的注释和/或移除区域的计算机可读介质。

[0049] 根据本发明的一方面, 提供一种注释图示方法。该方法的意图是将在参考载玻片处提供的注释拷贝到样品载玻片。典型地, 特别是通过扫描参考载玻片而提供参考载玻片的参考图像。参考图像因此具有关于由参考载玻片承载的参考切片的信息。另外, 参考载玻片已经被标记有感兴趣区域和注释, 该注释可以与感兴趣区域关联。如果这种参考载玻片被扫描, 各个参考图像也含有关于所标记感兴趣区域以及注释的信息。另外, 承载样品切片的样品载玻片可以被扫描, 以便提供样品图像。样品切片和参考切片切割自生物材料的同一对象。特别地, 紧接着在材料块的切割已被进行以提供参考切片之后, 样品切片被切割。由于参考切片和样品切片来自同一对象, 它们的特征非常可能是相似的。由于它们的相似特征, 图像辨别可以被进行以获得参考图像和样品图像之间的转换规则。优选地, 转换规则形成参考载玻片和样品载玻片之间的空间链接。基于该空间链接, 参考图像中的像素、特征或者任何点的任何位置信息可以被转换到在样品图像处的对应位置。因此, 优选的是, 确定在样品图像处的注释位置, 在该注释位置处在参考图像中提供的同一注释可以被拷贝到样品图像。由此, 在样品图像处的注释位置是该注释期望在样品载玻片处的位置。因此, 通过在样品图像确定注释位置, 在样品载玻片的注释位置也被确定。基于所确定的注释位置, 注释(特别是从参考图像已知的文本或者任何其他记号、颜色或者纹理)被物理地应用到样品载玻片。例如, 注释可以由投影机的光投影被直接地应用到样品载玻片。可替换地, 注释可以利用墨水直接地印刷到样品载玻片上, 特别是在样品载玻片的样品切片上。

[0050] 本发明的这些和其他方面将通过下文描述的实施例变得明显, 并且参照下文描述的实施例予以阐述。

附图说明

- [0051] 本发明的示例性实施例将在下文中参照下述附图予以描述：
- [0052] 图1示意性地示出对象块；
- [0053] 图2示意性地示出一系列载玻片；
- [0054] 图3示出参考图像的示例；
- [0055] 图4示出样品图像的示例；
- [0056] 图5示出根据本发明的装置的第一示例的示意性设置；
- [0057] 图6示出根据本发明的装置的第二示例的示意性设置；
- [0058] 图7示出参考图像的另外示例；
- [0059] 图8示出样品图像的另外示例；
- [0060] 图9示出参考图像的另外示例；
- [0061] 图10示意性地示出布置在显示器上的样品切片的示例；
- [0062] 图11示出根据本发明的装置的第三示例的示意性设置；
- [0063] 图12示出根据本发明的装置的第四示例的示意性设置；
- [0064] 图13示出根据本发明的装置的第五示例的示意性设置；并且
- [0065] 图14示出根据本发明的方法的示例的示意性流程图。

具体实施方式

- [0066] 除非另外指定，在不同图中出现的相同或者相似附图标记标注相同或者相似组件。
- [0067] 本发明涉及在样品载玻片处的注释的照射。注释的照射可以提高工作流的效率和/或质量，这使在数字病理学领域中的分析（特别是利用分子诊断）成为可能。各自分析会是困难的并且会要求详细分析生物材料的精细结构，特别是细胞和/或它们的形貌。因此，将组织分类为正常类型和肿瘤类型会是困难的。样品载玻片处的注释的照射可以加速工作流的进行。
- [0068] 图1示出对象10的示例。
- [0069] 对象10包含生物材料。在一示例中，对象10涉及生物材料的样品，特别地形成生物材料的块。
- [0070] 因此，对象10也可以称为“对象样品”，“材料样品”或者“对象块”。
- [0071] 在一示例中，一系列切片16、18从对象10被切割。这些切片的一个优选地被染色，特别地用苏木精和伊红（H&E）染色。通常地，不同的用于染色物质可以被使用。
- [0072] 在一示例中，染色一切片允许例如区分细胞、组织和互连，特别是区分肌肉纤维、结缔组织、血细胞和/或单个细胞内的细胞器。
- [0073] 在一示例中，术语“染色”涉及着色。因此，染色优选地提高切片的生物材料的对比度和/或优选地突出例如切片的生物材料的具体感兴趣特征。
- [0074] 在图2中，一系列切片12、14被示出。参考载玻片12的示例被布置在该系列前。样品载玻片14的示例被布置在参考载玻片12后。
- [0075] 参考载玻片12包含对象10的参考切片16。样品载玻片14的每个包含关联的样品切片18（未示出）。切片16、18优选地一个接一个从对象10被切割。因此，它们可以具有相似的

形状或者图案。

[0076] 在分析样品载玻片12的样品切片16后,在样品切片12处的感兴趣区域20可以被识别。感兴趣区域20可以在参考切片16被圈出。特别地,感兴趣区域20的标记可以由病理学家进行。在一示例中,感兴趣区域20涉及参考切片16的一区块,在该区块中例如肿瘤细胞的具体细胞被估计。

[0077] 另外,注释22可以被应用至参考载玻片12。

[0078] 在一示例中,载玻片12、14涉及载体,其被提供用于支持和/或承载切片16、18用于诊断目的,特别地也用于存储切片16、18的存档目的。

[0079] 在一另外示例中,载玻片12、14包含透明基底24(例如玻璃基底24),在其上切片16、18可以被提供。

[0080] 在一示例中,例如薄玻璃层或者透明板的盖玻片(未示出)可以被提供在切片16、18和基底24顶上以保护和/或保持切片16、18。

[0081] 在一示例中,注释22可以被应用至参考载玻片12的透明基底24的背表面。特别地,病理学家可以使用笔以将注释22应用至基底24的背侧。可替换地,注释22可以被应用至参考载玻片12的前侧。例如,注释22可以被应用至参考载玻片12的透明基底24的前侧和/或参考载玻片12的盖玻片。

[0082] 在一示例中,注释22涉及注解、标记、文本、手迹、绘画、记号、图、符号和/或图标的至少一种。

[0083] 在一示例中,注释可以涉及感兴趣区域20。在一可替换实施例中,注释可以不涉及或者可以不标记感兴趣区域20,特别是一区块,在该区块中肿瘤细胞被估计。

[0084] 在一示例中,感兴趣区域20涉及切片12、14的区域,该区域假定被移除用于另外目的,例如,形成待分析组织。

[0085] 在一示例中,术语“感兴趣区域”可以称为“移除区域”。

[0086] 参照图1,切片(特别是参考切片16和/或样品切片18)可以被一个接一个从对象10切割。因此,切片16、18可以具有相似的形状或者图案。

[0087] 在一示例中,在从同一对象10切割前,参考切片16和样品切片18是相邻的。

[0088] 图3示出参考载玻片12的参考图像26。

[0089] 参考图像26优选地示出参考载玻片12的顶视图。因此,参考图像26部分地包含参考切片16的图像。另外,参考图像26包含数字形式的注释22。因此,参考图像26包含数字注释22。

[0090] 在一示例中,参考图像26示出对应于感兴趣区域20的圈出的区域。因此,参考图像26可以包含感兴趣的数字区域20。

[0091] 在一示例中,参考切片16被染色,特别是当参考图像26被生成时。

[0092] 在一示例中,病理学家在参考图像26数字地选择感兴趣区域20。

[0093] 在一示例中,在参考图像26处的感兴趣区域20是基于参考切片16的形貌或者染色图案。

[0094] 图4示出样品载玻片14的样品图像28的示例。

[0095] 样品图像28优选地涉及样品载玻片14的顶视图。

[0096] 在一示例中,样品载玻片14包含透明基底30,其承载样品切片18。

- [0097] 在一示例中,样品切片18是未染色的和/或石蜡包埋的,特别是当样品图像28被生成时。
- [0098] 图5示出根据本发明一实施例的装置32的第一示例。装置32包含参考提供单元34,样品提供单元36、识别单元38、确定单元40和图示单元44。
- [0099] 参考提供单元34配置成提供参考载玻片12的数字参考图像26(该参考载玻片包含对象10的参考切片16,该对象包含生物材料)并且在参考图像26中提供数字注释22。
- [0100] 术语“数字参考图像”也称为“参考图像”。
- [0101] 术语“数字注释”也可以称为“注释”。
- [0102] 样品提供单元36配置成样品载玻片14的数字样品图像28,该样品载玻片包含对象10的样品切片18。
- [0103] 术语“数字样品图像”也可以称为“样品图像”。
- [0104] 识别单元38配置成在参考图像26和样品图像28之间进行识别以提供参考图像26和样品图像28之间的空间链接。
- [0105] 确定单元40配置成基于该空间链接确定在样品载玻片14处的注释22的注释位置42。
- [0106] 图示单元44配置成在样品载玻片14处在注释位置42处物理地图示注释22。
- [0107] 结果,该注释可以可见地直接出现在样品载玻片14。这个出现方便处理样品载玻片14,由于处理样品载玻片14的人不必须持续地检查在参考载玻片处的注释。
- [0108] 在一示例中,在样品载玻片14处的注释22对应于在参考图像26中的注释22。特别地,在样品载玻片14处的注释22可以是参考图像26的数字注释22的可见和/或真实副本。
- [0109] 在一示例中,确定单元20配置成在至少两个步骤中确定注释位置42。在该至少两个步骤的第一步中,确定单元40可以配置成基于空间链接确定在样品图像28处的注释22的注释位置。在样品图像28处的注释22可以是在参考图像26中的数字注释22的数字副本。在该至少两个步骤的第二步骤中,确定单元40可以配置成基于在样品图像28中数字注释22的注释位置而确定在样品载玻片14处的注释22的注释位置42。在样品载玻片14处的注释22可以是在样品图像28处的数字注释22的可见和/或真实副本。
- [0110] 在一示例中,数字样品图像28指的是承载样品切片18的样品载玻片14的数字图像。
- [0111] 在一示例中,参考提供单元34包含配置成接收数字形式的参考图像26的界面。
- [0112] 在一示例中,样品提供单元36可以被连接至摄像机46,其中摄像机46适配成生成样品载玻片14的数字样品图像28。样品提供单元36和摄像机46之间的连接可以是数据连接,其配置成将摄像机46的数字样品图像28的数据传输至样品提供单元36。
- [0113] 摄像机46可以是配置成生成数字样品图像28的合适种类。
- [0114] 在一示例中,数字样品图像2/指的是承载样品切片18的样品载玻片14的数字图像。
- [0115] 在一示例中,参考提供单元34包含配置成接收数字形式的数字参考图像36的界面。
- [0116] 在一示例中,参考提供单元34被连接至摄像机(未示出)。该连接可以是用于传输对应于数字参考图像26的数据的数据连接。该摄像机可以配置成生成数字参考图像26。

- [0117] 在一另外示例中,参考提供单元34可以被连接(未示出)至与样品提供单元36相同的摄像机46。
- [0118] 在一另外示例中,参考提供单元34和样品提供单元36被组合和/或由共同单元形成。
- [0119] 在一另外示例中,参考提供单元36和样品提供单元36是同一单元,其可以被称作“提供单元”。
- [0120] 在一示例中,参考图像26和样品图像28之间的辨别由图像辨别或者图像配准提供。
- [0121] 在一示例中,参考切片16和样品切片18(特别是一个接一个地)切割自同一对象10。因此非常可能的是,参考切片16和样品切片18具有相似的形状、图案和/或其他特征。
- [0122] 在一示例中,参考图像26和样品图像28之间的辨别提供参考图像26和样品图像28的特征之间的转换规则。该特征可以涉及各个切片16、18的形状和/或各个切片16、18的图案。
- [0123] 在一示例中,术语“空间链接”指的是参考图像26和样品图像28的特征之间的转换规则。
- [0124] 在一示例中,转换规则提供在参考图像的位置到在样品图像的对应位置的转换的规则。
- [0125] 在一示例中,空间链接可以被应用至数字注释22。因此,空间链接可以被应用至参考图像26中的数字注释22的位置,以提供用于样品图像28中的注释22的副本的注释位置42。在一示例中,确定单元40可以配置成确定前述步骤。
- [0126] 在一示例中,确定单元40配置成基于空间链接确定样品图像28中的注释22的注释位置并且配置成此后将注释位置映射至样品载玻片14。
- [0127] 在一示例中,基于样品图像28中的注释22的注释位置,用于在样品载玻片14处的注释22的注释位置42被确定。确定单元40可以配置成进行这个确定。
- [0128] 在一示例中,注释位置涉及用于该注释的在样品图像28处的位置。
- [0129] 在一示例中,注释位置42涉及用于图示注释22的在样品载玻片14处的位置。
- [0130] 在一示例中,注释位置42涉及在样品载玻片14或者由样品载玻片14承载的样品切片16的表面上用于图示该注释的位置。换言之,确定单元40可以配置成基于空间链接确定样品图像28中的注释22的注释位置42并且配置成此后将注释位置42映射至样品载玻片14。
- [0131] 图5示出装置32的示例的示意性设置。
- [0132] 在一示例中,在图5中示出的图示单元44配置成由在样品载玻片14处的在注释位置42处的光投射图示注释22。
- [0133] 在一示例中,术语“在样品载玻片处”也可以称为“在样品载玻片上”。
- [0134] 在一示例中,图示单元44配置成在样品载玻片14上的注释位置42处物理地图示注释22。特别地,注释22在样品载玻片14的表面上被物理地图示。样品载玻片14的表面可以至少部分地由样品载玻片14的基底30的表面和/或至少部分地由样品切片18的表面形成。
- [0135] 在一示例中,该图示可以用光和/或墨水实施。
- [0136] 在一示例中,术语“在样品载玻片处”也可以称为“在样品载玻片中”。
- [0137] 在一示例中,图示单元44配置成在样品载玻片14中的注释位置42处物理地图示注

释22。

[0138] 在一示例中,注释22的物理地图示可以是在样品载玻片14的基底30中和/或在由样品载玻片14的基底30承载的样品切片18中。优选地,样品载玻片14的基底30是透明的。

[0139] 在一示例中,图示单元44配置成在样品载玻片14处物理地图示感兴趣区域20。

[0140] 在一示例中,参考载玻片12可以被扫描以提供参考载玻片12的数字图像,其中此后至少一个注释22可以被数字地应用至参考载玻片12的数字图像,以便形成参考载玻片12的数字参考图像26(包括它的数字注释22)。

[0141] 在一示例中,参考载玻片12包含基底24,特别是透明基底24,其中基底24承载参考切片16。另外,参考切片12可以包含盖玻片,其布置在参考切片16顶上,使得参考切片16布置在基底24和盖玻片之间。

[0142] 在一另外示例中,样品载玻片14包含基底30,特别是透明基底30,其中基底30承载样品切片18。优选的是,样品载玻片14无覆盖。因此,样品载玻片14可以不具有用于覆盖样品切片18的盖玻片。没有该盖玻片,样品切片18的生物材料可以被容易地分切用于另外分析或者其他目的。

[0143] 装置32并且特别是装置32的摄像机46,可以配置成用于生成若干样品载玻片14的数字样品图像28。

[0144] 在一示例中,装置32可以配置成识别参考载玻片12和/或样品载玻片14。这方便在参考载玻片12和样品载玻片14之间的分配,特别是在若干样品载玻片14可以被分配至同一参考载玻片12的情况中。

[0145] 在一示例中,参考载玻片12和样品载玻片14每个包含数据载体,例如条码和/或电子存储介质,特别是RFID芯片。

[0146] 在一示例中,参考载玻片12的数据载体和/或样品载玻片14的数据载体分别可以被用于识别目的。例如,如果样品载玻片14被识别并且可以被分配有参考载玻片12,装置32可以配置成在样品载玻片14处的注释位置42处物理地照射注释22,该注释对应于在参考载玻片12的参考图像26中的数字注释22。

[0147] 通过使用装置32,想要分析样品载玻片14的样品切片18的生物材料的至少一部分的技术人员不需要持续地检查参考载玻片12以得到提供在参考载玻片12上的信息,这是因为注释22可以被物理地图示在样品载玻片14处。因此,技术人员不需要从参考载玻片12至载玻片14来回地切换。由此,在分析对象10的(特别是样品切片18的)生物材料的工作流期间,可能错误率显著地降低。

[0148] 在一另外示例中,参考切片16是对象10的染色切片,并且样品切片18是对象10的未染色的或者不同地染色的切片。

[0149] 在一示例中,染色涉及切片的特征的着色。例如,染色可以提升切片的对比度和/或突出切片的具体感兴趣特征。

[0150] 在一示例中,参考切片16和/或样品切片18可以是福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)。

[0151] 在一示例中,苏木精(H)、伊红(E)或苏木精和伊红的组合(H&E)可以被应用为用于染色切片的染色物质。

[0152] 在一示例中,染色切片允许例如区分细胞、组织和互连,特别是区分肌肉纤维、结缔组织、血细胞和/或单个细胞内的细胞器。

[0153] 在一示例中,染色可以由切片的生物材料和用于染色的染色物质之间的化学相互作用引发。

[0154] 术语“未染色的”涉及未被与染色物质的化学相互作用采用的切片。因此,样品切片18可以尚未应用至与染色物质的化学相互作用。

[0155] 术语“不同地染色的”可以涉及关于染色参考切片16的用于样品切片18的不同化学染色物质。例如,参考切片16可以用苏木精和伊红(H&E)染色并且样品切片可以仅仅用苏木精染色,由此是H染色的。在这个情况中,参考切片16和样品切片18是不同地染色的。

[0156] 在一示例中,参考切片16是染色的,使得期望的感兴趣区域可以被识别。

[0157] 在一示例中,在参考切片16处的感兴趣区域(可以指的是移除区域)是基于参考切片16的形貌和/或染色图案。

[0158] 在一示例中,在参考图像26中感兴趣区域可以被识别,该参考图像特别地是(包含染色的参考切片16的)参考载玻片12的图片。

[0159] 图6示出装置32的另外示例。

[0160] 在一示例中,图示单元44进一步配置成物理地照射在样品载玻片14的样品切片18处的样品位置42处的注释22。

[0161] 在一示例中,术语“在切片处”也可以指的是“在切片上”。特别地,注释可以在样品切片18的顶表面上被物理地图示。

[0162] 在一另外示例中,术语“在切片处”也可以指的是“在切片中”。

[0163] 在一示例中,注释22可以在样品切片18内被物理地照射,并且由此被物理地图示。这可以由包含投影机的图示单元44完成。

[0164] 在一示例中,图示单元44可以包含激光投影机。激光投影机可以配置使得激光束可以照射在样品切片18的注释22。

[0165] 根据一另外示例,辨别包含在样品图像28中的参考图像26的特征的图像辨别。

[0166] 图像辨别在现有技术中通常是已知的。在样品图像28中的参考图像26的特征的图像辨别可以被进行,以生成参考图像26的特征和样品图像28的各个特征之间的转换规则。

[0167] 根据一另外示例,辨别包含参考图像26和样品图像28的图像配准,以提供参考图像26的配准特征A、B、C、D和样品图像28的配准特征A'、B'、C'、D'之间的空间链接。

[0168] 参考图像26的配准特征A、B、C、D示意性地示出在图7中。

[0169] 样品图像28的配准特征A'、B'、C'、D'示意性地示出在图8中。

[0170] 在一示例中,对于图像配准,参考图像26的至少一些特征A、B、C、D投射到样品图像28的相似特征A'、B'、C'、D'上。

[0171] 在一示例中,对于图像配准,参考图像26的至少一些特征A、B、C、D的参考位置和到参考位置的参考向量被确定,样品图像28的至少一些特征A'、B'、C'、D'的样品位置和到样品位置的样品向量被确定,并且分别基于位置和向量的匹配,作为空间链接的空间转换规则被确定。优选地,确定单元40配置成进行这种确定。

[0172] 在另一示例中,参考图像26和图像28的叠加的对比度被最大化,以确定作为空间链接的空间转换规则。优选地,确定单元40可以配置成进行这个确定。

[0173] 在另一示例中,配准可以包含参考图像26的卷绕以匹配样品图像28,从而确定作为空间链接的空间转换。优选地,确定单元40可以配置成进行这个确定。

[0174] 在一示例中,配准引起参考图像26的参考坐标系与样品图像28的样品坐标系的空间匹配。

[0175] 在一示例中,用于参考载玻片12的参考坐标被确定,并且参考坐标被转移至用于样品载玻片14的样品坐标,以便基于该转换确定空间链接。优选地,确定单元40配置成进行这个确定。

[0176] 根据一另外示例,参考提供单元34配置成在参考图像26中提供参考移动区域。在这个情况中,数字注释22优选地是数字注解,其相对于该参考移除区域48提供另外信息。

[0177] 在图9中,参考图像26的另外示例被提供。参考图像26对应于参考载玻片12的顶视图的图片。参考载玻片12包含参考切片16。另外,移除区域48被示出。

[0178] 在一示例中,移除区域48涉及参考切片16的一部分。

[0179] 在一示例中,移除区域48涉及在参考图像26中或者在参考切片16处的区域,该区域假定被移除用于另外目的,例如形成待分析生物材料组织。因此,术语“移除区域”可以替代使用。

[0180] 如在图9中示意性地示出,术语“20%”可以对应于数字注释22并且因此是数字注解。该数字注解包含对于参考移除区域48的另外信息。特别地,病理学家已经注解“20%”作为肿瘤细胞位于移除区域48的可能性。

[0181] 在一示例中,数字注释22可以是在参考切片16外,特别是在参考载玻片12的基底24的顶表面上。

[0182] 在一示例中,并且特别地对于上文所解释的上下文,数字注释22可以不涉及移除区域48。优选地,移除区域48涉及描写参考切片16的参考图像26中的一区块。进一步优选地,数字注释22在参考图像26中放置在一区块处,该区块在描写参考切片16的区块外。

[0183] 在一示例中,数字注解涉及标记、文本、手迹、绘画、颜色、记号、图、符号和/或图标的至少一种。

[0184] 在一另外示例中,不同颜色可以被使用。例如,不同颜色可以被使用以在样品切片处标记不同区块。在实施例,一个颜色的墨水可以被使用以描画感兴趣肿瘤区块的轮廓,而第二颜色的墨水可以被用于标记感兴趣参考区块(例如,健康组织)。

[0185] 根据一另外示例,确定单元40进一步配置成基于空间链接确定用于在样品载玻片14移除区域48的移除位置。

[0186] 在一示例中,确定单元40配置成基于空间链接确定在样品图像28的、用于移除区域(其可以是参考移除区域48的副本)的移除位置。进一步优选地,确定单元40可以配置成基于在样品图像28处的移除位置确定在样品载玻片14处的、用于移除区域的对应移除位置。

[0187] 在一示例中,图示单元44进一步配置成在位于样品载玻片14处的移除位置50处地理地图示移除区域48,特别是对应于在参考图像26中的移除区域48的移除区域。

[0188] 图10示出布置在显示器52上的样品切片18的示例。

[0189] 在一示例中,图示单元44包含显示器52以将光投射至样品载玻片14上,以可见地图示注释22和/或移除区域48。

[0190] 在一示例中,显示器52可以被形成为LCD显示器。

[0191] 在一示例中,样品载玻片14布置在显示器52上,特别是在显示器52的顶表面上。可

替换地,样品载玻片14可以被安放在显示器52前,特别是显示器52的顶表面前。样品载玻片14和显示器52之间的相对位置可以是固定的。在一示例中,显示器52可以突出载玻片14待布置在其中的区域56。

[0192] 在一另外示例中,显示器52可以将光投射到样品载玻片14上,使得注释22和/或移除区域48被显示在样品载玻片14中或者在样品载玻片14上。优选地,样品切片18布置在样品载玻片14的透明基底30上。显示器52可以因此配置成照射在样品切片18处的注释22和/或移除区域48。

[0193] 在一示例中,照射单元44配置成将光直接地投射在样品载玻片14上或者在样品切片18中。

[0194] 根据一另外示例,图示单元44包含投影机以将光投射到样品载玻片14上,以可见地图示注释22或者移除区域48。

[0195] 在一另外示例中,显示器52布置在样品载玻片14的透明基底30的背侧上。

[0196] 在一示例中,样品载玻片14可移除地附着至显示器52。因此,样品载玻片14和显示器52之间的机械对齐可以被实现。

[0197] 根据一另外示例,图示单元44包含墨水沉积单元58以将墨水沉积在样品载玻片14处,以物理地图示在样品载玻片14处的注释22和/或图示样品载玻片14的移除区域50。

[0198] 图11示出装置32的另外示例的示意性设置。

[0199] 装置32可以与显微镜(未示出)一起使用。在一示例中,装置32包含用于载玻片16、18的保持件60。

[0200] 在一示例中,载玻片保持件60配置成用于可移除地保持和/或承载样品载玻片14。

[0201] 在一示例中,保持件分别相对于显示器52或者投影机是静止地固定的。

[0202] 在一示例中,注释单元44包含墨水沉积单元58以将墨水沉积在样品载玻片14处,以物理地图示在样品载玻片14处的注释22和/或图示样品载玻片14的移除区域50。

[0203] 在一示例中,装置32包含背光,其布置在保持件60的背侧处。

[0204] 在一示例中,墨水沉积单元58布置在保持件60的顶侧。因此,保持件60可以布置在墨水沉积单元58和背光62之间。在样品载玻片14由保持件60保持的情况中,样品载玻片14可以布置在墨水沉积单元58和背光62之间。

[0205] 在一示例中,小狭缝由保持件60提供,样品载玻片14可以插在狭缝之间。

[0206] 在一示例中,背光配置成在样品载玻片14的表面处提供照射,特别是对由样品载玻片14的透明基底30所承载的样品切片18。

[0207] 在一示例中,样品切片18可以嵌入石蜡。

[0208] 在一示例中,墨水沉积单元58配置成将墨水沉积在样品载玻片14。优选地,墨水被沉积,使得注释22被印刷在样品载玻片14处的注释位置42处。

[0209] 在一示例中,样品载玻片14布置在保持件60处,使得样品切片18布置在样品载玻片14的透明基底30和背光62之间。因此,墨水沉积单元58配置成在样品载玻片14的基底30的背侧上印刷注释22。换言之,图示单元44可以配置成将墨水沉积在样品载玻片14的远离样品切片18的表面上。

[0210] 在图12中示出装置32的另外示例的示意性设置。除了指的是样品载玻片14的取向的那些解释之外,参考对于图11的解释。

[0211] 在一示例中,样品载玻片14可以由保持件60保持,使得样品载玻片14的基底30布置在样品载玻片14的样品切片18和背光62之间。

[0212] 在一示例中,并且特别是在去石蜡样品载玻片14被使用的情况中,墨水可以利用墨水沉积单元58直接地沉积在样品切片18上。

[0213] 图13图示装置32的另外示例的示意性设置。除了墨水沉积单元58之外,参考对于图12的解释。在这个情况中,墨水沉积58是具有至少一个笔的绘图机。

[0214] 在一示例中,将利用墨水沉积单元58沉积的墨水可以由利用笔的绘图而进行。该绘图可以被直接地应用至样品载玻片14。

[0215] 在一示例中,该绘图可以被应用在样品载玻片14的透明基底30的背侧上。可替换地,并且根据一另外示例,该绘图可以被直接地应用至样品载玻片14的样品切片18。

[0216] 根据一另外示例,提供一种系统,其包含载玻片图像生成装置,和根据前述示例其中一个的装置。载玻片图像生成装置优选地配置成生成参考载玻片12的数字参考图像26并且配置成生成样品载玻片14的样品图像28。

[0217] 在一示例中,载玻片图像生成装置是摄像机46。

[0218] 在一示例中,载玻片图像生成装置包含载玻片处理单元和数字摄像机46。摄像机46可以配置成用于采集(暂时地保持处理单元的)切片的数字图像数据并且将数据提供至处理单元,例如该处理单元由参考提供单元34和/或样品提供单元36形成。处理单元也可以包含识别单元38和/或确定单元40。

[0219] 图14示出根据本发明的方法65。方法65包含下述:

[0220] 在也称为步骤a)的第一提供步骤66中,提供包含对象10的参考切片16的参考载玻片12的数字参考图像26,该对象包含生物材料。

[0221] 在也称为步骤b)的第二提供步骤68中,提供在参考图像26中的数字注释22。

[0222] 在也称为步骤c)的第三提供步骤70中,提供包含对象10的样品切片18的样品载玻片14的样品图像28。

[0223] 在也称为步骤d)的进行步骤72中,进行参考图像26和样品图像28之间的辨别,以提供参考图像26和样品图像28之间的空间链接。

[0224] 在也称为步骤e)的确定步骤74中,基于空间链接,确定在样品载玻片14处的注释22的注释位置42。

[0225] 在也称为步骤f)的图示步骤76中,注释22被物理地图示在样品载玻片14处的注释位置42处。

[0226] 根据一示例,图示包含在样品载玻片14的样品切片18处物理地图示注释22。

[0227] 在一示例中,辨别包含参考图像26和样品图像28的特征的图像辨别和/或参考图像26和样品图像28的图像配准,以提供参考图像26的配准特征和样品图像的配准特征之间的空间链接。

[0228] 在一示例中,其中步骤b)包含在参考图像中提供参考移除区域48的子步骤b1),其中注释22是提供对于参考移除区域48的另外信息的数字注解。

[0229] 在一示例中,其中步骤e)包含基于空间链接确定用于在样品载玻片14处的移除区域48的移除位置50的子步骤e1)。

[0230] 在一示例中,其中步骤f)包含在样品载玻片14处的移除位置50处物理地图示移除

区域50的子步骤f1)。

[0231] 在一示例中,注释22和/或移除区域48由经投射光在样品载玻片14处图示。

[0232] 在一示例中,光被直接地投射在样品载玻片上或者样品切片上。

[0233] 在一示例中,显示器42(特别是LCD显示器或者投影机)被用于投射光。

[0234] 在一示例中,注释22的图示包含在样品载玻片14处和/或在样品切片18处光学地突出注释22。

[0235] 在一示例中,移除区域48的图示包含在样品载玻片14处和/或样品切片18处光学地突出移除区域48。

[0236] 在一示例中,注释22被光学地突出成比与样品载玻片14处和/或样品切片18处的注释22接壤的区域更亮或者更暗。

[0237] 在一示例中,移除区域48被光学地突出成比与样品载玻片14处和/或样品切片18处的移除区域48接壤的区域更亮或者更暗。

[0238] 在一示例中,其中步骤f)包含在样品载玻片14处沉积墨水,以在样品载玻片14处和/或在样品载玻片14的移除区域50处物理地图示注释22。

[0239] 在一示例中,样品切片18由样品载玻片14的透明基底30提供,其中为了图示注释22,注释22被印刷在基底30的背侧。

[0240] 在一示例中,注释22被印刷在移除区域48之外。

[0241] 在一示例中,为了图示移除区域48,墨水被沉积为包围在样品载玻片14处的区块的线,该区块确切地与在样品切片18处的移除区域48重叠。

[0242] 在一示例中,墨水被沉积为包围在样品切片18的表面上的移除区域50的线。

[0243] 在一示例中,其中进一步提供:步骤g),移除在样品切片18的移除区域50处的生物材料的至少一部分,并且步骤h),提供所移除的生物材料用于另外目的。

[0244] 应注意,本发明实施例参照不同主题被描述。特别地,一些实施例参照装置被描述,然而其他实施例参照方法被描述。然而,本领域技术人员将从上文中收集,除非另外通知,除了属于一个主题的特征的任何组合之外,涉及不同主题的特征之间的任何组合也被认为是利用本申请被公开。然而,所有特征可以被组合从而提供比特征的简单总和更多的协同效果。

[0245] 尽管本发明在附图和前文的描述中已经被详细地图示和描述,这种图示和描述将被认为是图示性的或者示例性的而非限制性的。本发明不限于所公开实施例。通过研究附图、本公开以及所附权利要求,本领域技术人员在实践所要求保护的发明时可以理解和实施所公开实施例的其他变化。

[0246] 在权利要求中,该词语“包含”不排除其他要素或者步骤,并且不定冠词“一(a或an)”不排除多个。单个切片或者其他单元可以履行在权利要求中叙述的若干项目的功能。在互相不同的从属权利要求中叙述某些措施的纯粹事实不表明这些措施的组合不能够被有利地使用。权利要求中的任何附图标记不应该被解释为限制范围。

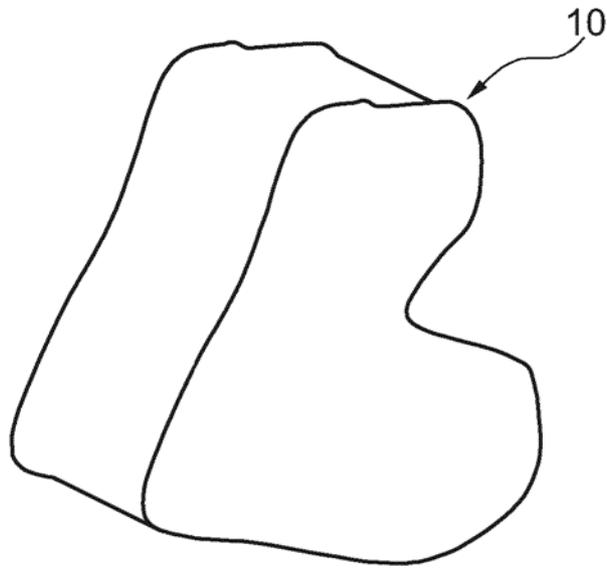


图 1

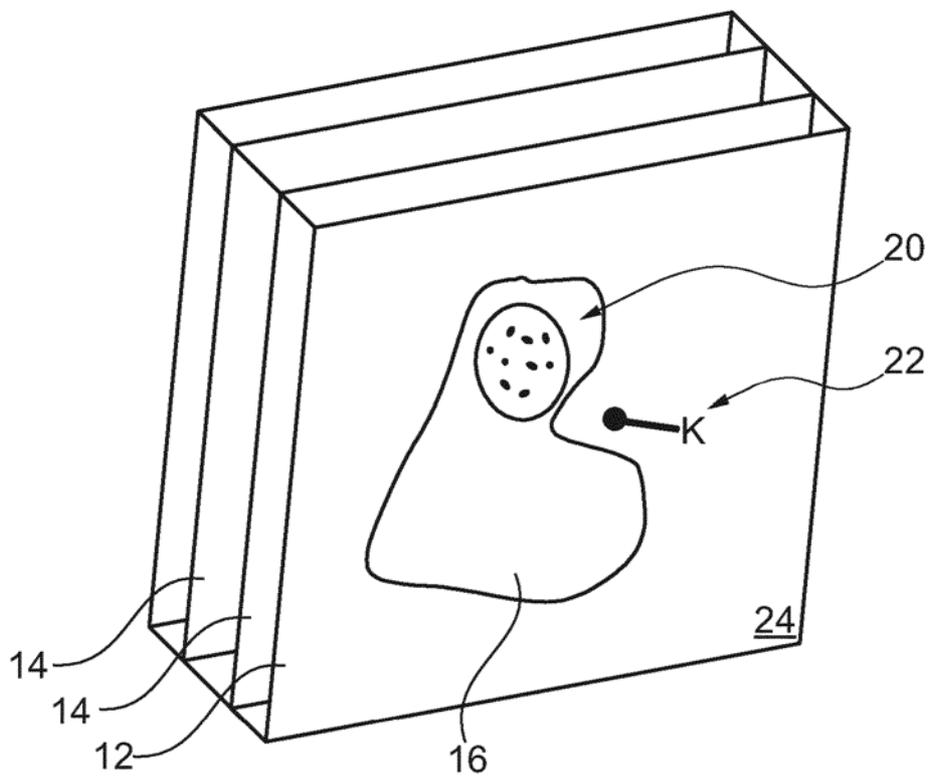


图 2

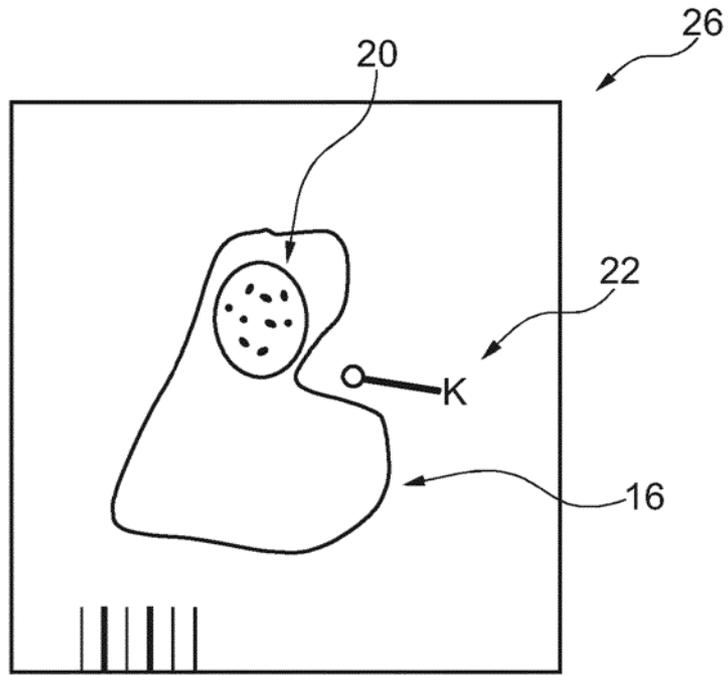


图 3

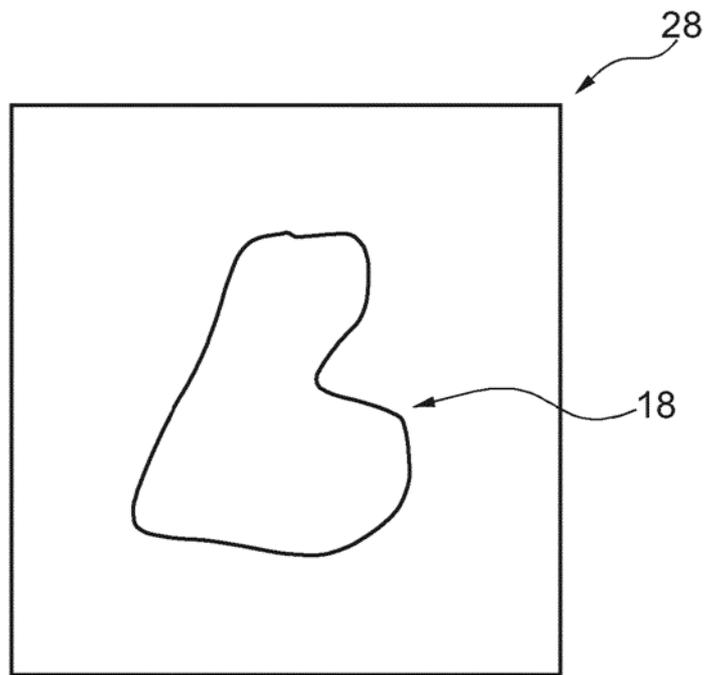


图 4

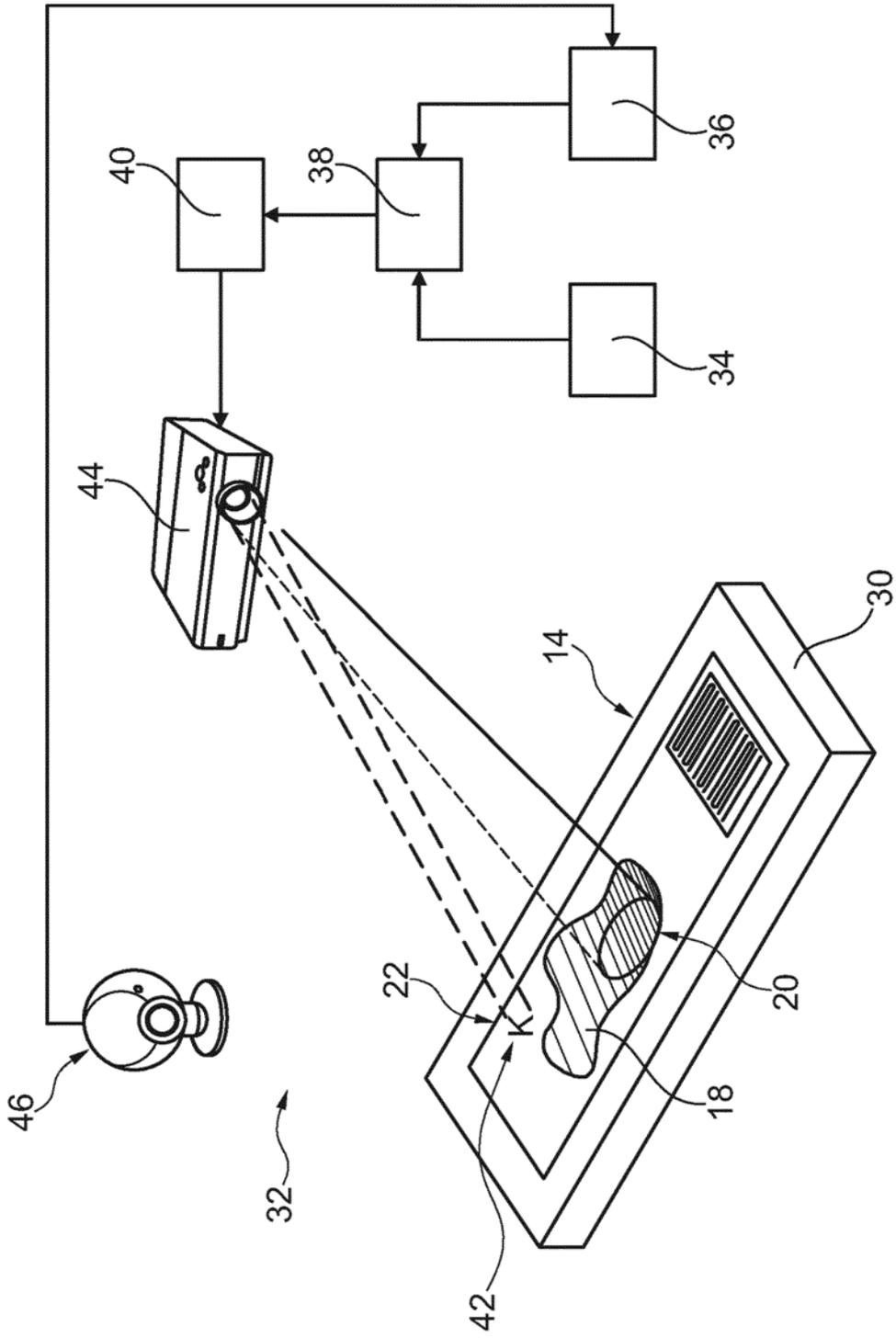


图 5

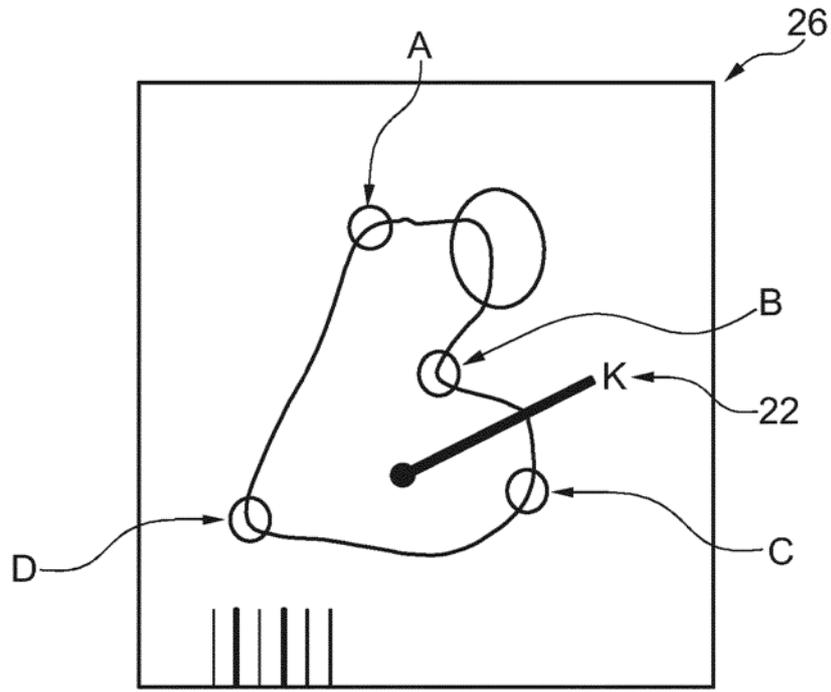


图 7

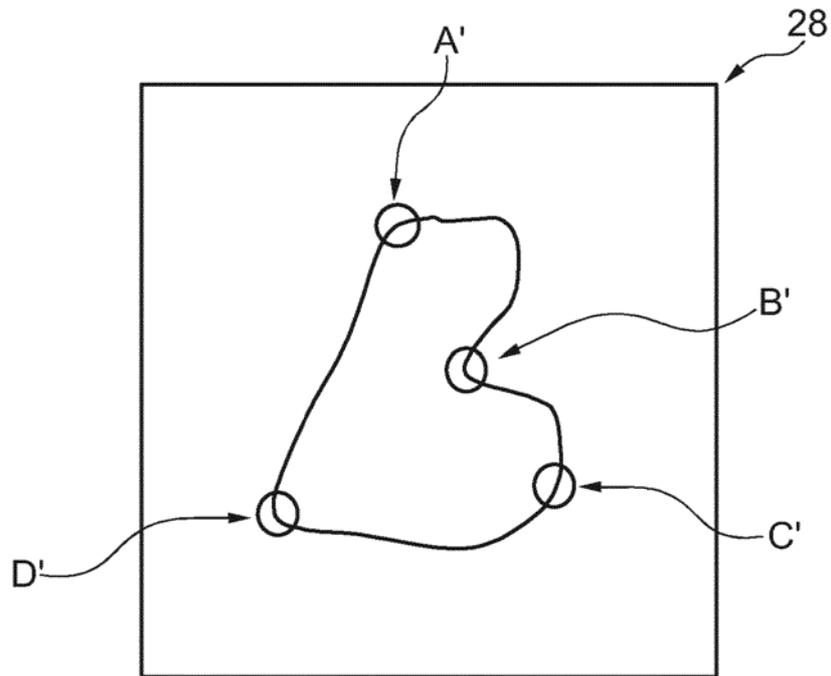


图 8

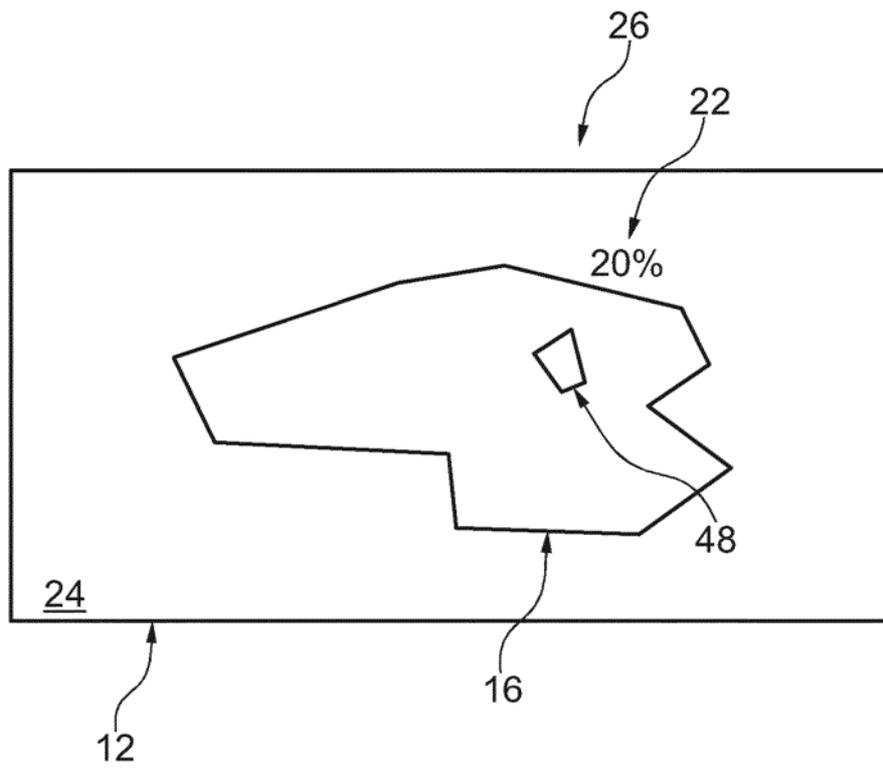


图 9

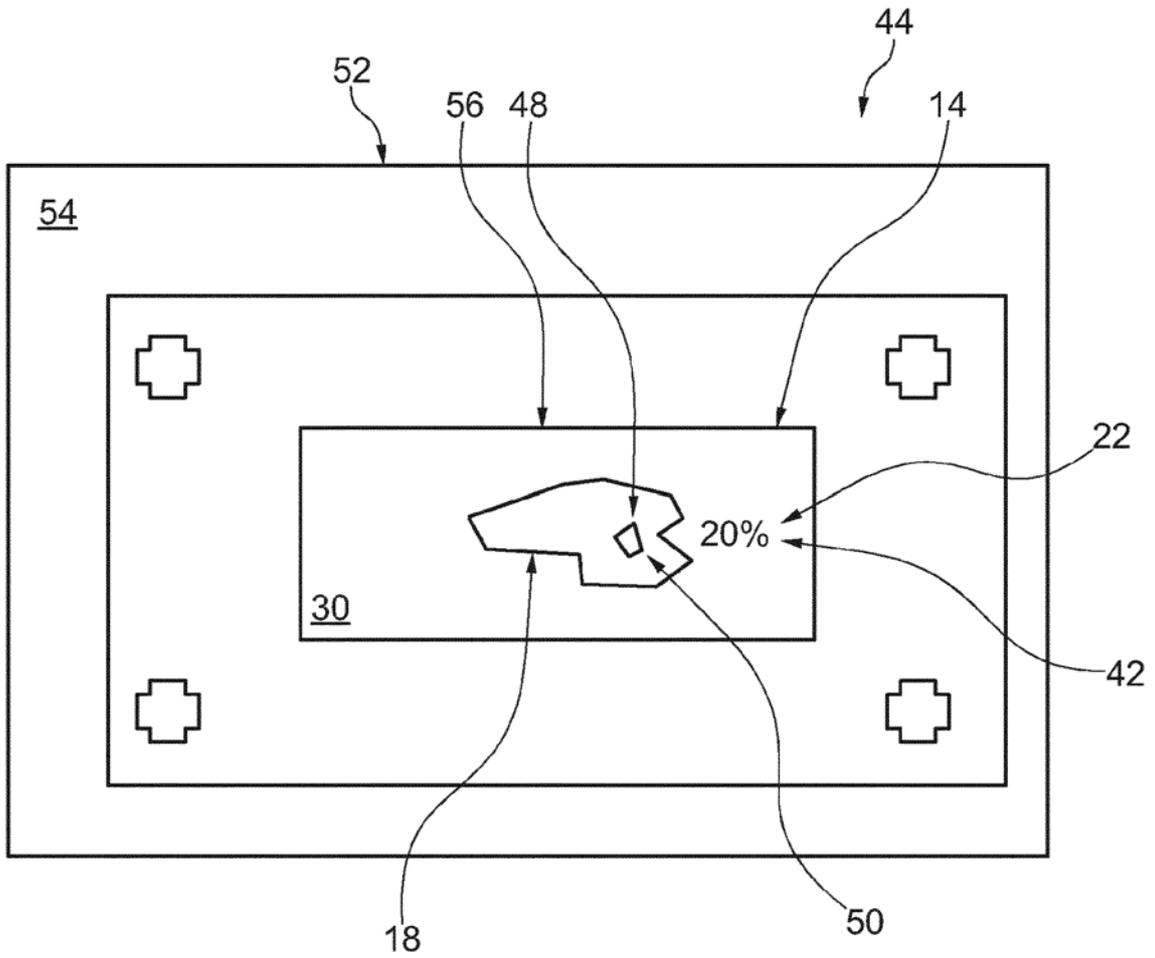


图 10

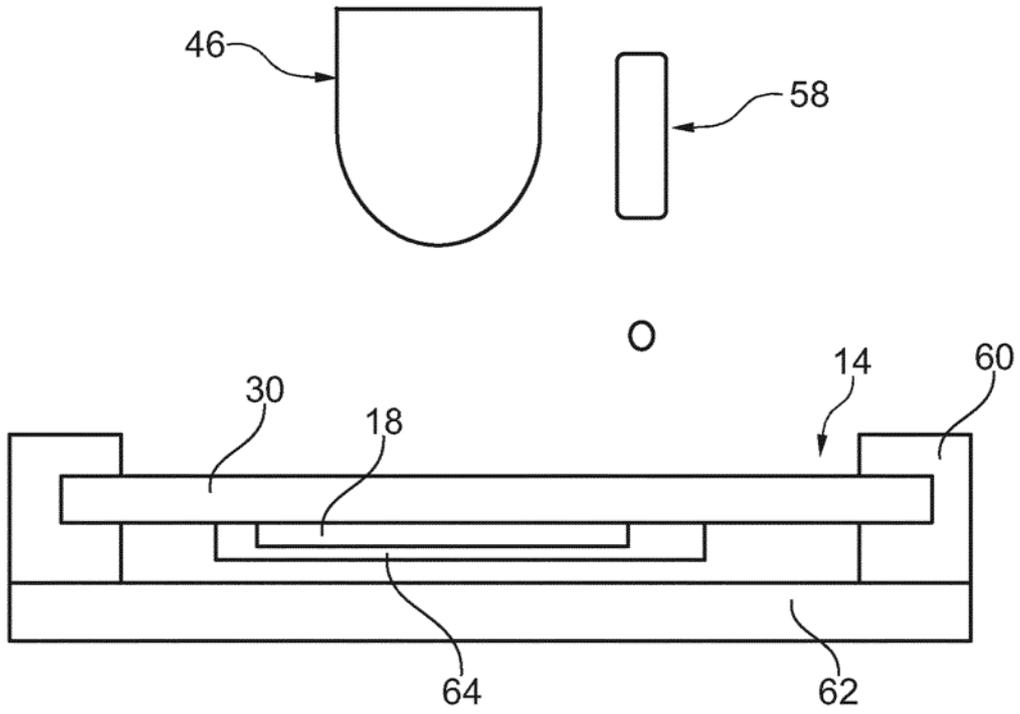


图 11

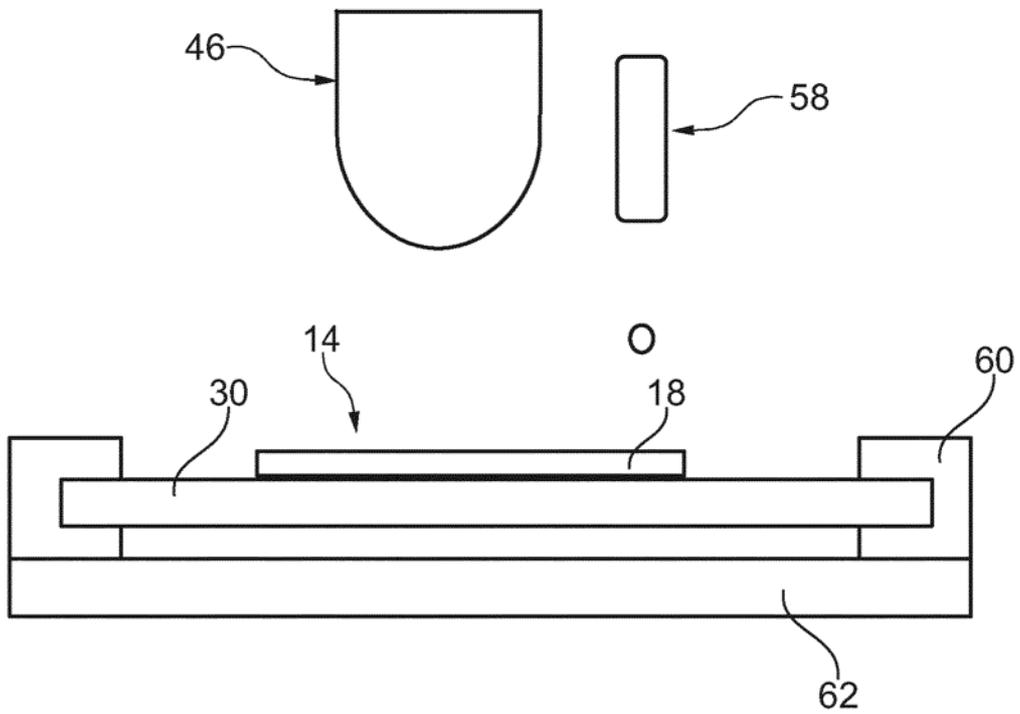


图 12

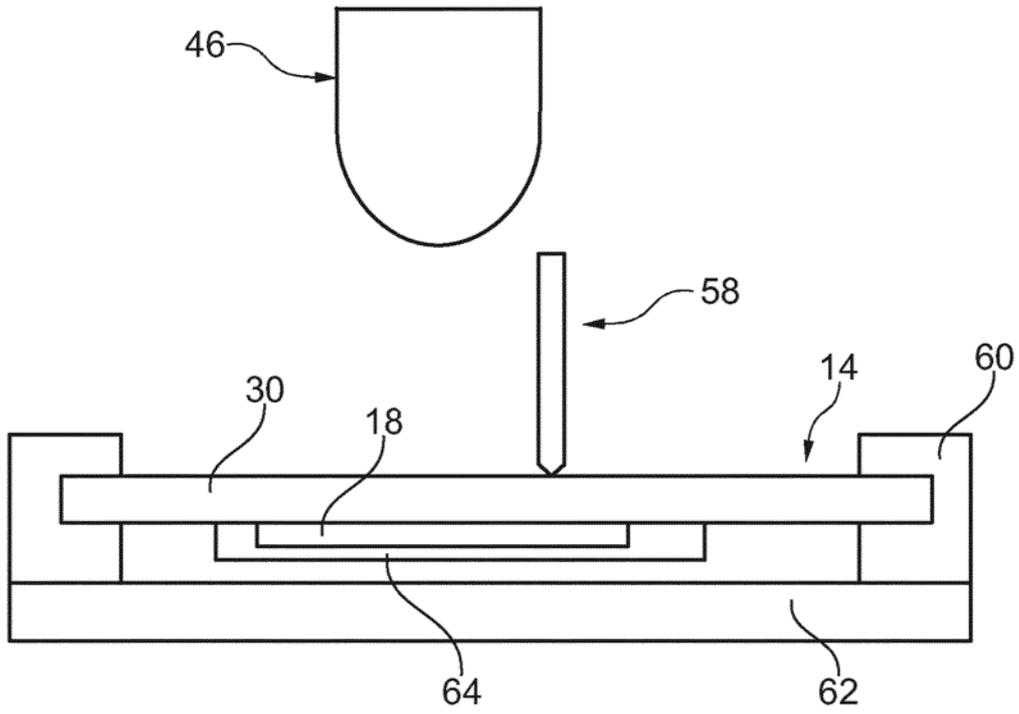


图 13

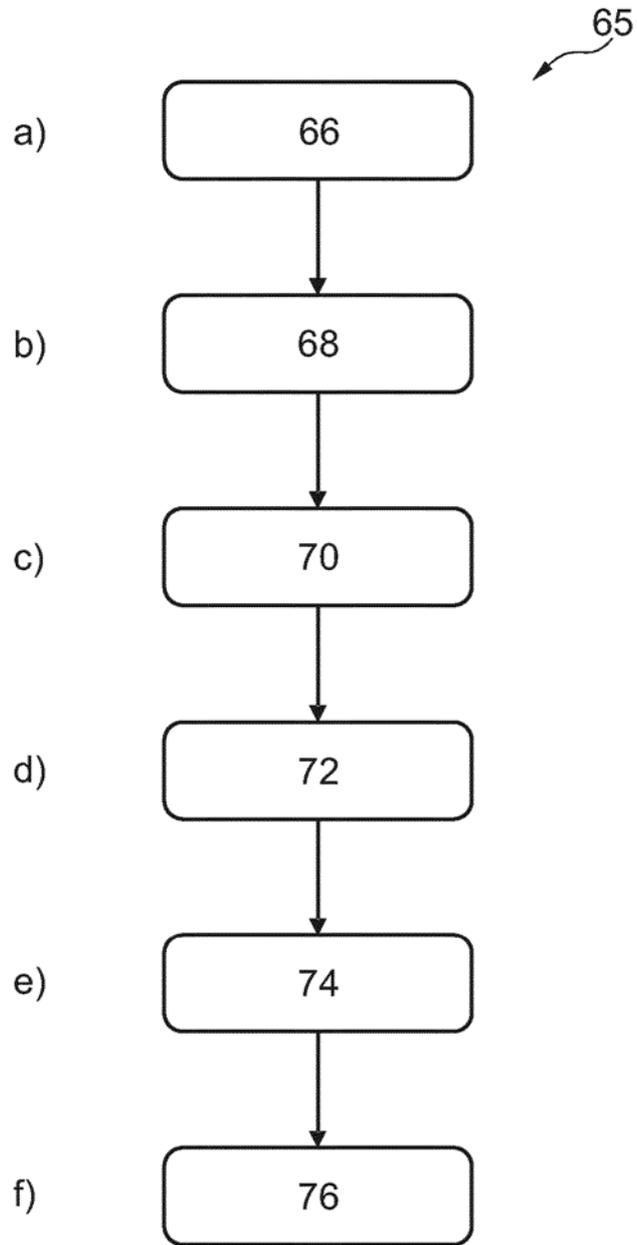


图 14