(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103620392 B
(45)授权公告日 2017.05.17

(21)申请号 201280031638.0

(22)申请日 2012.04.23

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103620392 A

(43)申请公布日 2014.03.05

(30)优先权数据
11164118.9 2011.04.28 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.12.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2012/052028 2012.04.23

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2012/147021 EN 2012.11.01

(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 T·H·埃弗斯 D·J·W·克隆德
J·H·尼乌文赫伊斯
J·B·A·D·范佐恩

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
代理人 刘瑜 王英

(51)Int.Cl.
*G01N 21/94*(2006.01)
*G01N 21/55*(2014.01)
*G01N 21/88*(2006.01)
*G06T 7/00*(2017.01)

(56)对比文件
CN 101443649 A,2009.05.27,说明书第5页最后一段-第8页第一段.
CN 101655462 A,2010.02.24,说明书2-4页.
US 2009074285 A1,2009.03.19,说明书0024-0035段.
DE 102009003548 A1,2010.09.02,全文.
US 2005110989 A1,2005.05.26,全文.

审查员 孙勐

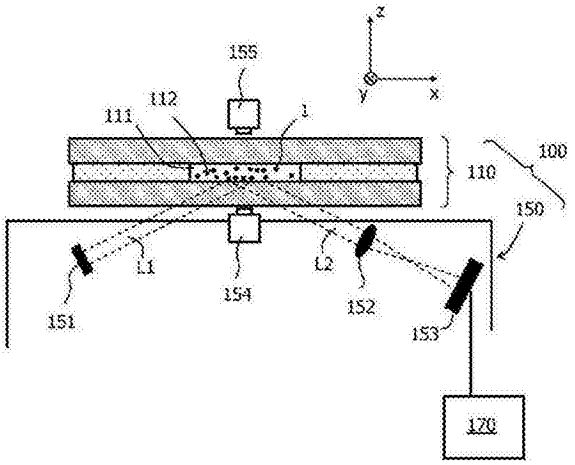
权利要求书2页 说明书7页 附图3页

(54)发明名称

具有光学不均匀性的测定的评估方法及装置

(57)摘要

本发明涉及一种用于评估利用样本的测定的方法和传感器设备(100)。在测定期间,在感测表面(112)处进行光学测量,并且生成所述感测表面(112)的至少一幅“均匀性图像”。从这幅图像,为至少一个感兴趣区域确定“均匀性指标”,之后根据所述指标评估所述光学测量。所述均匀性指标例如可以是二元值,其指示是否检测到不均匀性。如果检测到不均匀性,可以拒绝所有光学测量,可以仅拒绝针对所涉及的感兴趣区域的测量,或可以拒绝针对所涉及的感兴趣区域(ROI)的选定子区域的测量。




CN 103620392 B

1.一种用于评估利用样本执行的测定的方法,所述方法包括如下步骤:

a)在感测表面(112)处进行光学测量,这包括生成所述感测表面(112)的被称为“均匀性图像”的至少一幅图像;

b)确定所述均匀性图像的至少一个感兴趣区域(ROI)之内的图像均匀性的指标,其中,所述图像均匀性是指图像值在所述感兴趣区域(ROI)内的展开;

c)根据所述均匀性指标评估所述光学测量,其中,如果至少一个感兴趣区域(ROI)的所述均匀性指标偏离给定目标范围,则所述光学测量:

-完全被拒绝,

-相对于各自感兴趣区域(ROI)被拒绝,或

-相对于各自感兴趣区域(ROI)的子区域被拒绝。

2.根据权利要求1所述的方法,其中,所述测定包括所述样本的目标成分(1)与所述感测表面(112)上的至少一个结合部位(S)的特异性结合。

3.根据权利要求1所述的方法,其中,所述感测表面(112)处的所述光学测量包括生成所述感测表面(112)的多幅图像。

4.根据权利要求1所述的方法,其中,由特征检测程序确定所述均匀性的指标。

5.根据权利要求1所述的方法,其中,根据所述感兴趣区域(ROI)中的图像值的直方图来确定所述均匀性指标。

6.根据权利要求1所述的方法,其中,根据与参考数据的比较来确定所述均匀性指标。

7.根据权利要求6所述的方法,其中,所述参考数据是所述感兴趣区域的参考图像。

8.根据权利要求1所述的方法,其中,在所述测定的开始时、在所述测定的结束时和/或在所述测定期间生成所述均匀性图像。

9.根据权利要求1所述的方法,其中,所述光学测量的评估基于在所述测定的不同阶段期间生成的均匀性图像的比较。

10.根据权利要求9所述的方法,其中,所述不同阶段包括在由样本润湿所述感测表面(112)之前和之后的阶段。

11.根据权利要求1所述的方法,其中,通过被拒绝的所述感兴趣区域(ROI)的所述子区域的图像值与图像值的给定范围的偏离来识别所述子区域。

12.一种用于执行和评估利用样本的测定的传感器设备(100),包括:

a)具有能够由所述样本接触的感测表面(112)的载体(110);

b)用于在所述感测表面(112)处进行光学测量的光学传感器单元(151、152、153),所述传感器单元包括图像传感器(153),通过所述图像传感器能够生成所述感测表面(112)的图像;

c)评估单元(170),所述评估单元耦合到所述光学传感器单元,并适于:

-确定在由所述图像传感器(153)生成的所述感测表面(112)的“均匀性图像”的至少一个感兴趣区域(ROI)之内的图像均匀性的指标,其中,所述图像均匀性是指图像值在所述感兴趣区域(ROI)内的展开;

-根据所述均匀性指标评估由所述光学传感器单元(151、152、153)提供的所述光学测量,其中,如果至少一个感兴趣区域(ROI)的所述均匀性指标偏离给定目标范围,则所述光学测量:

-完全被拒绝，

-相对于各自感兴趣区域(ROI)被拒绝，或

-相对于各自感兴趣区域(ROI)的子区域被拒绝。

13.根据权利要求12所述的传感器设备(100)，其中，所述测定包括所述样本的目标成分(1)与所述感测表面(112)上的至少一个结合部位(S)的特异性结合。

14.根据权利要求12所述的传感器设备(100)，其中，所述感测表面(112)处的所述光学测量包括生成所述感测表面(112)的多幅图像。

15.根据权利要求12所述的传感器设备(100)，其中，由特征检测程序确定所述均匀性的指标。

16.根据权利要求12所述的传感器设备(100)，其中，根据所述感兴趣区域(ROI)中的图像值的直方图来确定所述均匀性指标。

17.根据权利要求12所述的传感器设备(100)，其中，根据与参考数据的比较来确定所述均匀性指标。

18.根据权利要求17所述的传感器设备(100)，其中，所述参考数据是所述感兴趣区域的参考图像。

19.根据权利要求12所述的传感器设备(100)，其中，在所述测定的开始时、在所述测定的结束时和/或在所述测定期间生成所述均匀性图像。

20.根据权利要求12所述的传感器设备(100)，其中，所述光学测量的评估基于在所述测定的不同阶段期间生成的均匀性图像的比较。

21.根据权利要求20所述的传感器设备(100)，其中，所述不同阶段包括在由样本润湿所述感测表面(112)之前和之后的阶段。

22.根据权利要求12所述的传感器设备(100)，其中，通过被拒绝的所述感兴趣区域(ROI)的所述子区域的图像值与图像值的给定范围的偏离来识别所述子区域。

23.权利要求12到22中任一项所述的传感器设备(100)针对分子诊断、生物样本分析、化学样本分析、食品分析和/或法医分析的用途。

24.一种用于评估利用样本执行的测定的装置，所述装置包括：

用于在感测表面(112)进行光学测量的光学传感器单元，其中，进行光学测量包括生成所述感测表面(112)的被称为“均匀性图像”的至少一幅图像；

用于确定所述均匀性图像的至少一个感兴趣区域(ROI)之内的图像均匀性的指标的单元，其中，所述图像均匀性是指图像值在所述感兴趣区域(ROI)内的展开；

用于根据所述均匀性指标评估所述光学测量的单元，其中，如果至少一个感兴趣区域(ROI)的所述均匀性指标偏离给定目标范围，则所述光学测量：

-完全被拒绝，

-相对于各自感兴趣区域(ROI)被拒绝，或

-相对于各自感兴趣区域(ROI)的子区域被拒绝。

# 具有光学不均匀性的测定的评估方法及装置

## 技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于评估包括生成感测表面的图像的测定的方法。此外，本发明还涉及一种用于执行和评估这种测定的传感器设备。

## 背景技术

[0002] US7410613B2公开了一种装置，其中，由图像传感器对血液测试所生成的不同部位成像。为了处理部位的不均匀性和/或反应区域中的细微灰尘，对在部位的多个子区域中检测到的光强度进行统计处理，以得到其平均值、中值、或正态分布。

## 发明内容

[0003] 本发明的目的是提供一种手段，其允许更准确地评估可能被不均匀性损害的测量。

[0004] 这一目的是通过根据权利要求1所述的方法、根据权利要求2所述的传感器设备、根据权利要求12所述的计算机程序产品、根据权利要求13所述的记录载体以及根据权利要求14所述的用途实现的。在从属权利要求中公开了优选实施例。

[0005] 根据其第一方面，本发明涉及一种评估利用样本执行的测定的方法，例如，利用像血液或唾液的生物材料。这里要在相当的广义上将术语“测定”理解为包括在最简单情况下仅提供用于测量的样本。然而，在很多情况下，测定将包括样本的一些处理，例如，利用试剂对其进行培育，将来自样本的物质结合到探头等。该方法包括如下步骤：

[0006] a)在下文称为“感测表面”且被(或能够被)样本接触的表面处进行光学测量。光学测量应当包括生成所述感测表面的至少一幅图像，其中，在下文中将该图像称为“均匀性图像”(因为其相对于均匀性方面被评估)。

[0007] b)确定上述均匀性图像中至少一个感兴趣区域之内的图像均匀性的指 标。这种指标在下文中将被称为“均匀性指标”。图像区域的“图像均匀性”是指图像值(例如，灰度图像情况中的灰度值)的展开，其中，完全均匀的图像是仅具有单一图像值的单色图。均匀性指标可以是二元变量或值，其仅仅表达所考虑的感兴趣区域是否为均匀的(根据特定给定定义或阈值)。然而，它也可以是多值的，甚至是连续变量，能够由其量化均匀性。均匀性指标例如可以对应于感兴趣区域中出现的最小和最大图像值之间的差。

[0008] c)根据上述(至少一个)均匀性指标评估在所述感测表面处进行的所述光学测量，其中，如果至少一个感兴趣区域(ROI)的所述均匀性指标偏离给定目标范围，则所述光学测量：

[0009] -完全被拒绝，

[0010] -相对于各自感兴趣区域(ROI)被拒绝，或

[0011] -相对于各自感兴趣区域(ROI)的子区域被拒绝。

[0012] 应当指出，“均匀性图像”通常是在测定的非瞬态阶段期间生成的，或换言之，“均匀性指标”通常捕获非瞬态不均匀性。在这种语境中，如果一个阶段或不均匀性最多持续若

干(例如5)秒,则认为它是“瞬态”的。一个范例是通过移动液体的弯月面导致的瞬态图像不均匀性。相反,在本发明的语境中感兴趣的不均匀性通常将持续更久,即,超过10s、60s等,或甚至测定的整个持续时间。

[0013] 根据第二方面,本发明涉及一种利用样本,尤其是根据上述种类的方法执行和评估测定的传感器设备。所述传感器设备包括以下部件:

[0014] a)在其中能够提供(容纳)样本的载体,所述载体具有能够由样本接触的感测表面。所述载体例如可以是一次性盒体,其用于具有(生物学)样本的单次测量。

[0015] b)用于在上述感测表面处进行光学测量的光学传感器单元,所述传感器单元包括图像传感器,由所述图像传感器能够生成所述感测表面的图像。在很多情况下,所述光学传感器单元将包括该图像传感器,但它可以任选地还包括其他部件(例如光源、光谱仪等)。

[0016] c)耦合到所述光学传感器单元并可以由专用电子硬件、具有相关联软件的数字数据处理硬件或两者的组合实现的评估单元。所述评估单元适于:

[0017] -确定在由所述图像传感器生成的感测表面的“均匀性图像”的至少一个感兴趣区域之内的图像均匀性的指标;

[0018] -根据所述均匀性指标评估由所述光学传感器单元提供的光学测量,其中,如果至少一个感兴趣区域(ROI)的所述均匀性指标偏离给定目标范围,则所述光学测量:

[0019] -完全被拒绝,

[0020] -相对于各自感兴趣区域(ROI)被拒绝,或

[0021] -相对于各自感兴趣区域(ROI)的子区域被拒绝。

[0022] 由于上文定义的方法和传感器设备紧密相关,所以针对它们之一提供的定义和解释类似地适用于另一者。该方法和传感器设备基于如下想法:根据感测区域的至少一幅(“均匀性”)图像确定一个或多个“均匀性指标”,并且评估测定期间的光学测量应当基于这一确定的结果。因此,相对于可能的(光学)不均匀性明确检查感测表面(或其中的感兴趣区域),所述可能的(光学)不均匀性常常是由还影响测量或测定的效应(例如,结合部位的不适当涂覆、污物的污染等)导致的。如果检测到这样的不均匀性,能够采取适当的措施,以便保证所执行的光学测量的有效性和准确性。这种方式允许获得比从现有技术(例如US7410613B2)获知的程序好得多的结果,在US7410613B2中,不均匀性不是独立检测的,而是被处理成平均值等。

[0023] 在下文中,将描述既涉及传感器设备,又涉及上述方法的本发明的各优选实施例。

[0024] 根据第一优选实施例,该方法和传感器设备所涉及的测定可以包括样本的目标成分与感测表面上的至少一个结合部位的特异性结合。之后可以通过光学方式检测目标成分在结合部位处的累积,这样允许确定目标成分在样本中的存在和/或量。如果结合部位不均匀,这种测量的准确性能够受损,例如,因为它们未均匀涂覆有结合位点,因为它们被污物等污染。然而,如果在结合部位上方的感兴趣区域中确定了均匀性指标,则能够检测这些状况。

[0025] 尤其可以通过磁性颗粒标记上述目标成分,这样允许通过磁力操纵它们。因此,能够加快结合过程和/或在测量前通过磁力将未结合成分从感测 表面冲洗掉。例如,在WO2008/155716A1、WO2009/125339A2、WO2009/001276A1或WO2008/142492A1中描述了关于这种测定和适当光学测量的更多细节,通过引用将其并入本申请。

[0026] 所述感测表面处的光学测量可以优选包括或完全包括生成所述感测表面的多幅图像。因此，用于产生均匀性图像的图像传感器也能够用于提供光学测量或至少其部分。具体而言，均匀性图像能够仅仅是光学测量之一。

[0027] 在本发明的一个实施例中，可以通过对均匀性图像操作的特征检测程序来确定均匀性指标。特征检测程序例如可以识别源于感测表面气泡的不均匀图像结构。当感兴趣区域中检测到可疑特征时，可以将对应的均匀性指标设置成指示存在不均匀性的值。

[0028] 根据本发明的另一实施例，可以从感兴趣区域中图像值的直方图来确定均匀性指标。如本领域的技术人员所知，直方图表示感兴趣区域之内出现特定图像值（例如，0到255之间的灰度值）的频率。如果这个区域是均匀的，对应的直方图具有尖锐（理想地，单值）峰。因此，偏离这种直方图将是图像不均匀的指标。具体而言，如果其直方图具有超过一个峰，可以认为感兴趣区域是非均匀的。

[0029] 在本发明的又一实施例中，通过均匀性图像与参考数据比较，尤其是与感兴趣区域的一幅或多幅参考图像比较，确定均匀性指标。参考图像例如可以是已知工作良好的盒体的图像。此外，比较尤其可以包括测得均匀性图像和参考图像的直方图的比较（或更具体而言，相减）。

[0030] 根据测定的类型，可能存在应当生成均匀性图像的不同时间。尤其可以在这些测定开始、测定结束或测定进行期间，生成均匀性图像。当然也能够在测定的不同时间生成多幅均匀性图像。

[0031] 如果为测定确定了超过一个均匀性指标，光学测量的评估可以基于这些指标的比较。具体而言，可以比较在测定的不同阶段期间生成的均匀性图像的均匀性指标（通常针对同一感兴趣区域）。测定的不同阶段可以引起特定失真的出现或消失。因此，均匀性指标的对应变化将常常允许推断出存在哪种失真。

[0032] 测定的上述不同阶段尤其可以包括发生样本润湿感测表面之前和之后的阶段。这样的润湿几乎总是发生在使用液体样本的测定中，因为作为第 一步，必须要将这种样本引入要进行测量的空间中。因此，通常始终有机会观察和比较这种润湿之前和之后的阶段。如上所述，润湿期间的均匀性指标变化允许获得关于可能失真种类的一些结论，例如：

[0033] -如果一开始存在的不均匀性在润湿期间消失，这可能是因为可溶成分之内的不规则性导致的，例如，因为结合部位上方保护性蔗糖层中的裂缝。

[0034] -如果在润湿期间出现不均匀性，这可能是由于样本中存在污物或气泡。

[0035] -如果在润湿期间不均匀性保持不变，这可能是由光路中的干扰，例如因光学窗口上的污物或刮擦导致的。

[0036] 如果至少一个感兴趣区域的所确定的均匀性指标偏离给定目标范围的“正常”或“可允许”值，对于评估光学测量而言，这能够具有不同的后果。例如，可以拒绝光学测量，即不将其考虑为有效值。具体而言，如果在感测表面上的任何地方都检测到不均匀性，则可以完全拒绝所有光学测量。或者，可以仅拒绝涉及均匀性指标偏离目标范围的各自感兴趣区域的那些测量（而其他区域的光学测量仍然可以使用）。最后，拒绝可以仅涉及受影响感兴趣区域的子区域。在这种情况下，这个区域中充分均匀的部分仍然可以贡献于针对测定获得的最终测量结果。

[0037] 上述（仅）针对感兴趣区域的子区域拒绝光学测量需要适当的流程，以在所述感兴

趣区域的拒绝和接受部分之间进行区分。具体而言，能够通过其图像值与给定范围的图像值的偏离来识别被拒绝的感兴趣区域的子区域。如果正常情况下感兴趣区域例如应当具有来自某个给定区间的灰度值，则可以根据该评估拒绝图像值在这个区间之外的感兴趣区域的那些部分(像素)。

[0038] 将通常借助于计算设备，例如利用微控制器或个人计算机来实现根据本发明的方法。因此，本发明还包括一种计算机程序产品，当在计算设备上执行时，其提供根据本发明的任何方法的功能。

[0039] 此外，本发明包括数据载体，例如软盘、硬盘、EPROM、或压缩盘(CD-ROM)，其以机器可读形式存储计算机产品，且当计算设备上执行数据载体上存储的程序时，其执行本发明方法中的至少一种。数据载体可以特别适合于存储前面段落中提到的计算设备的程序。

[0040] 当前，常常在因特网或公司内部网上提供这样的软件以供下载，因此 本发明还包括在局域网或广域网上传输根据本发明的计算机产品。

[0041] 本发明还涉及上述传感器设备针对分子诊断、生物样本分析、化学样本分析、食品分析和/或法医分析的用途。例如，可以借助于直接或间接附着于目标分子的磁珠或荧光颗粒实现分子诊断。

## 附图说明

[0042] 本发明的这些和其他方面将从下文描述的实施例变得显而易见并参考下文描述的实施例加以阐述。

[0043] 在附图中：

[0044] 图1示意性地示出了根据本发明的传感器设备的侧视图；

[0045] 图2示出了结合部位连同在其处评估图像值的对应感兴趣区域的示范性图像；

[0046] 图3示出了这样的感测表面的图像：在发生样本流体润湿之前(左)和之后(右)，其保护性蔗糖层中具有裂缝；

[0047] 图4示出了这样的感测表面的图像：在样本流体发生润湿之前(左)和之后(右)具有光学失真；

[0048] 图5示出了具有气泡的感测表面的图像；

[0049] 图6图示了借助于直方图的对不均匀感兴趣区域的评估；

[0050] 图7图示了在测定不同阶段的不均匀结合部位。

[0051] 图8示出了图7的结合部位的边缘和中心的图像值。

## 具体实施方式

[0052] 在下文中，将相对于基于纳米颗粒标签的，尤其是基于能够由电磁场致动的磁珠的生物传感器，来描述本发明。特定的范例是用于快速手持式心脏测试或手持式甲状旁腺激素(PTH)测试产品的生物传感器，所述快速手持式心脏测试允许检测心脏肌钙蛋白以诊断心肌梗塞，所述手持式甲状旁腺激素(PTH)测试产品允许检测PTH以进术中监测。然而，应注意，本发明不限于这些应用，而是能够用于通常的样本检查。

[0053] 图1示意性地示出了根据本发明的传感器设备100的侧视图。这种传感器设备100包括具有样本室111的可更换(一次性)载体或盒体110，在 样本室111中能够提供液体样本

以靠近感测表面112。此外，所述传感器设备包括分析器150，利用分析器150能够在感测表面进行光学测量(如果盒体110被正确放在分析器上或之中)。分析器150包括光学传感器单元，其具有用于向感测表面发射输入光束L1的光源151(例如LED)、聚焦透镜152以及用于检测从感测表面112返回的输出光束L2的图像传感器153(2D照相机)。由评估单元170处理由图像传感器153生成的测量数据(图像或像素值)。此外，分析器150包括用于在样本室111中生成磁场的磁体154和155。

[0054] 通常，样本包括利用抗体进行功能化的磁珠1，所述抗体能够与特定被分析物分子结合。珠子1被吸引到感测表面112，在那里它们能够间接(借助捕获的被分析物)或直接结合到所述表面上印记的捕获探头(例如抗体)。已结合珠子的数量与样本中存在的被分析物分子的量直接相关或逆相关。之后能够使用对接近所述表面的珠子更敏感的任何技术检测珠子。在图示的范例中，该检测技术基于瞬逝光场，即受抑全内反射(FTIR)，例如在WO2008/155716A1中更详细所述的。

[0055] 在另一种检测原理中，可以例如图1所示的输入光束照射盒体/流体界面，而使用位于盒体下方的高NA物镜直接检测来自所述表面附近颗粒的散射光。

[0056] 在利用传感器设备100执行测定之后，照相机图像在已经印记了捕获探头(抗体)的部位S中的黑暗程度是多少颗粒已经结合到部位S的度量。图2就此而言示出了在磁性纳米颗粒已经结合到喷墨印记的抗体之后部位S的四幅FTIR图像。矩形“ROI”指示在其中评估信号(即像素值)的感兴趣区域。

[0057] 图2的左上方图像示出了在相对均匀部位S中正确定位的ROI的期望情况。

[0058] 图2的右上方图像示出了在相对均匀部位S中的错误放置的ROI。

[0059] 图2的底部图像示出了在ROI之内具有清晰的不均匀性的部位S。

[0060] 通常，对(矩形)感兴趣区域(ROI)内部的灰度进行平均，以获得针对所考虑结合部位S的最终结果。优选地，ROI覆盖该部位的大部分，以能够在更多图像像素上求平均，以获得更准确的结果。然而，这也是可能 的：ROI包含表面上的结合颗粒量的不均匀性，从而导致不正确的测定结果。ROI中的这种不均匀性能够由许多原因导致，例如：

[0061] -在该部位上错放了ROI(图2，右上)；

[0062] -在该部位之内不均匀地加载了抗体(例如由在干燥印记部位期间形成盐晶体导致)；

[0063] -该部位中的抗体的部分损坏。

[0064] 为了防止不正确的结果，本发明提出在测定之前、期间和/或之后测量检测信号的均匀性。在至少一个对应的“均匀性图像”中进行这种测量，并将这种测量的结果表达为至少一个“均匀性指标”。基于这些(即，对(一个或多个)均匀性指标的)测量，可以拒绝整个光学测量，仅拒绝特定部位或仅拒绝部位的部分。

[0065] 在下文中将相对于若干优选实施例的细节解释这种一般方法，所述优选实施例涉及检测不同原因的且在整个测定程序期间的不同时间处的不均匀性。

[0066] 在第一实施例中，能够检测蔗糖层的缺陷。在正常工作流程中，在添加样本之前，将包含抗体部位S和干燥纳米颗粒的盒体110插入分析器150中。因此，能够获得在被润湿之前盒体表面112的(均匀性)图像。在这种干燥状态下的不均匀性的原因可能是例如(塑料)传感器表面的损伤或通过盒体的光路的进出窗口的损伤。另一个原因可能是通常用于使用

长期贮藏物保存抗体活性的保护层的损伤。用于这种保护层的典型药剂是蔗糖。如果蔗糖层被损伤，下方的抗体同样可能被损伤。

[0067] 图3示出了在印记抗体部位的区域上蔗糖层中的“裂缝”C的范例。裂缝C仅在干燥状态下可见，即，在样本润湿感测表面之前(图3左)。在润湿之后，裂缝消失。图3中的右侧图像示出了由于结合的磁珠导致结合部位S变得可见之后的这种状态。蔗糖层中裂缝的原始位置仍然能够被看到为抗体印记部位S上方较亮条纹，即，这些区域显示出磁性颗粒较少的结合。能够选择这些区域，以从所得计算中排除掉。

[0068] 在第二实施例中，能够检测光路中的缺陷。在图4中示出了这种情况，图4示出了样本润湿之前(左)和之后(右)盒体的两幅FTIR图像。

[0069] 如上所述，在施加样本之后，由蔗糖层导致的不均匀性C消失。如果 不均匀性仍然存在，这些可能是由例如光束进/出盒体(图1)的光学窗口上的污物或损伤导致的。图4示出了这种不均匀性的范例，即在施加样本之后仍然能够看到的污物部位D。原则上，这样的不均匀性将不会影响结合到该部位的颗粒量，并能够得到补偿，因为最终测量结果被计算为相对于磁致动之前的灰度值的相对变化。然而，如果ROI中存在这样的不均匀性，在极低的信号变化下，即使例如盒体的细微移动都能够导致相对大的误差。

[0070] 原则上，这样的不均匀性也可能由例如光路(分析器窗口、透镜、传感器等)中别处的例如污物、表面损伤(例如刮擦)等导致。这能够指示分析器需要维护/清洁。能够在分析器中存储不均匀性的形状和位置，使得如果在相继测量期间观察到润湿之后的相同的不均匀性，分析器指示需要维护、清洁或替换。

[0071] 在第三实施例中，能够检测气泡。在图5中图示了这种情况，其示出了具有小气泡B的FTIR图像，一个气泡接近ROI。

[0072] 测量室中包括气泡是样本润湿之后图像中不均匀性的另一重要原因。利用适当的图像处理算法，能够从单幅图像检测到气泡B。尤其是如果在ROI上或附近有小气泡(图5)，可能无法使用特殊设计的润湿检测器结构检测这些气泡，所述润湿检测器结构通常不在ROI附近。

[0073] 在第四实施例中，确定结合部位中颗粒密度的均匀性。在图6中示出了这种情况，图6示出了具有不均匀性的部位S的略图(左)和所示ROI的对应强度直方图(右)。

[0074] 如图2中所示，在磁性颗粒已经结合到结合部位S之后，在颗粒密度中能够存在不均匀性。能够通过适当的图像处理算法检测这些不均匀性，并且能够从测量中排除对应区域，或者能够拒绝整个测量。

[0075] 图6中图示了实现这点的简单算法。如果均匀部位S被细分为许多更小区域(最小的可能区域为图像上的单个像素)，其强度的直方图会产生灰度值的窄分布。然而，如果存在不均匀性(例如更亮的区域)，这会呈现为不同灰度值处的额外峰(参考图6右侧)。检测或排除对应区域的一种可能性是对所检测主峰的宽度设置阈值，使得落在阈值外部的所有值都不用于计算ROI的平均灰度值。当然，也能够应用更先进的图像处理算法，这些 算法也考虑了不均匀区域的位置。

[0076] 必须注意，对于上述所有实施例，能够使用在特定图像帧(“均匀性图像”)中检测到的不均匀性校正来自测量中稍晚或稍早帧的结果。在图7中所示的状况中，结合部位S包括两个区域：主要(中心)区域S1和外缘S2。不同的区域包含不同密度的功能抗体，从而导致

颗粒结合到表面的速率不同。尽管在测定的结束处(时间$t_2$),从边缘测量的信号变化可能落在预定义均匀性阈值之内(如图6中所示),但当不考虑这个边缘时,能够获得更准确的结果。因为边缘中的信号饱和,两个区域之间信号的差在$t_2$变得非常小。然而,在测定中的更早时间点($t_1$),能够从边缘C2更清晰地区分出主要区域S1。能够从图7中看出这种情况,图7分别示出了边缘和中心的图像值G(例如,灰度值)。也能够在$t_2$中排除在$t_1$处检测到的包含不均匀性的区域(外缘)。

[0077] 此外,不需要根据单个帧/测量来确定不均匀性,而是也能够通过对多幅(均匀性)图像进行评估或求平均来确定不均匀性。对于磁珠致动期间的均匀性检测,优选的时间会是从表面清除未结合颗粒的“冲洗脉冲”的不久之后。

[0078] 总之,捕获探头(例如抗体)的(喷墨印记的)部位的非均匀加载能够导致免疫测定中的不正确测定结果。本发明提供了检测并校正能够影响测量的这种不均匀性和其他不均匀性的方法。为了防止不正确的结果,提出在整个测定期间测量ROI中所检测信号的均匀性,并通过仅考虑满足所有捕获帧的预设均匀性要求的那些区域来校正给定帧中的不均匀性,或者,如果不满足特定的均匀性要求,则拒绝测定结果。

[0079] 尽管已经在附图和前面的描述中详细说明和描述了本发明,但这样的说明和描述被认为是说明性或示范性的而非限制性的;本发明不限于公开的实施例。通过研究附图、说明书和权利要求书,本领域的技术人员在实施请求保护的本发明时能够理解和实现所公开实施例的其他变型。在权利要求中,“包括”一词不排除其他元件或步骤,量词“一”或“一个”不排除多个。在互不相同的从属权利要求中记载特定措施并不指示不能有利地使用这些措施的组合。权利要求中的任何附图标记不得被解释为对范围的限制。

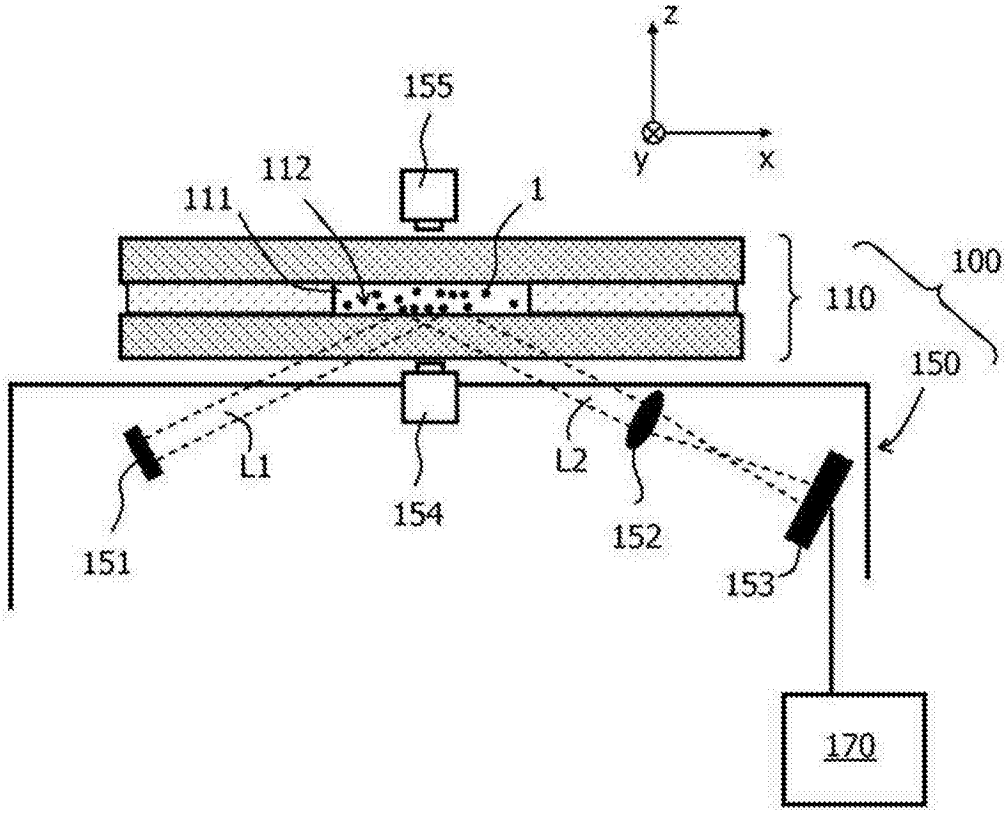

z
y
x
155
112
111
1
110
100
150
L1
L2
154
151
152
153
170

图1

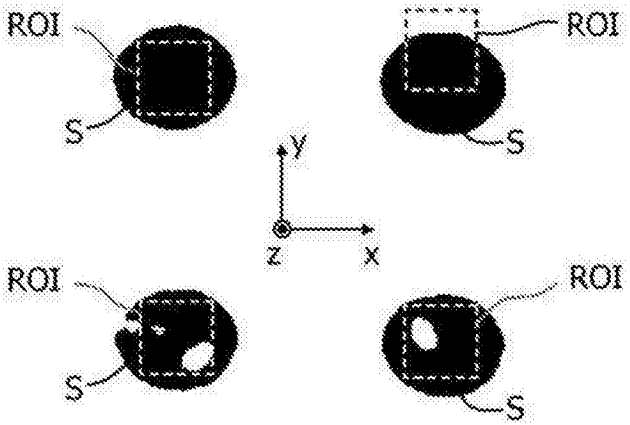

ROI
S
ROI
S
y
z
x
ROI
S
ROI
S

图2

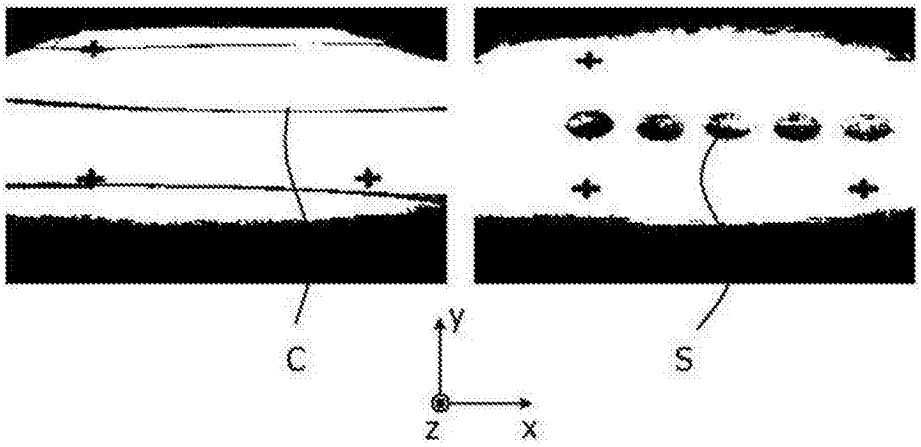



图3

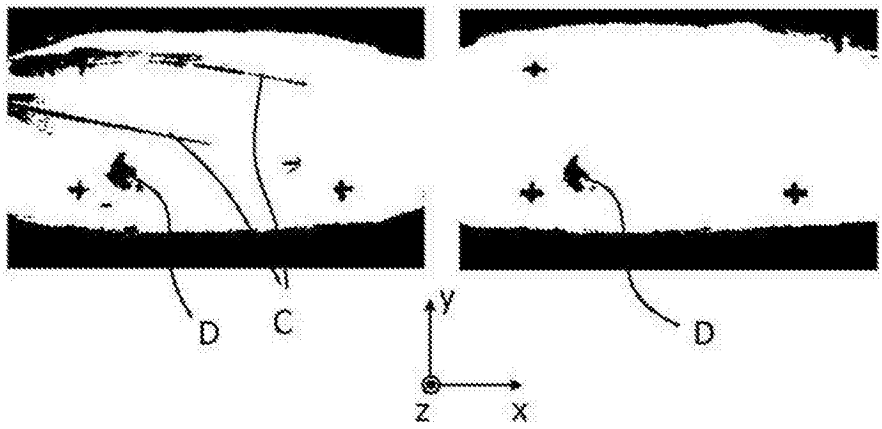



图4

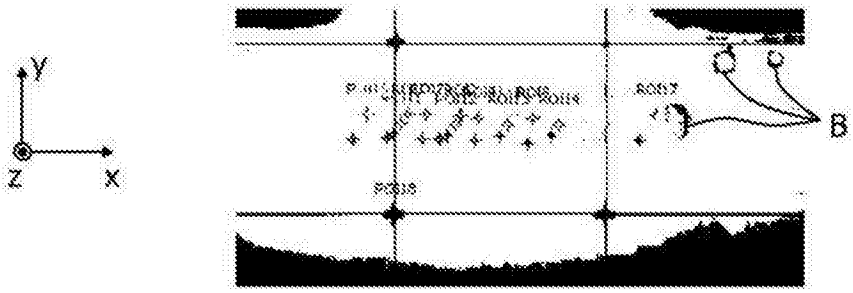



图5

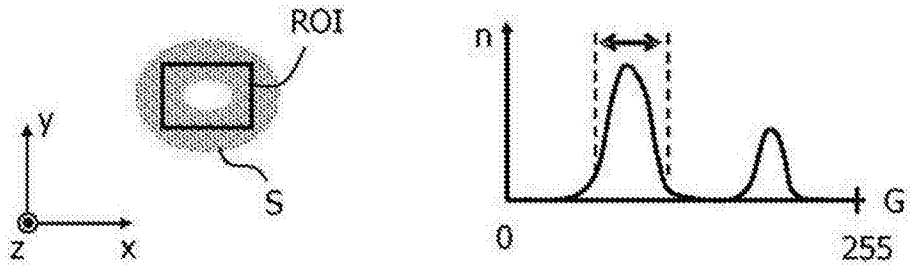



图6

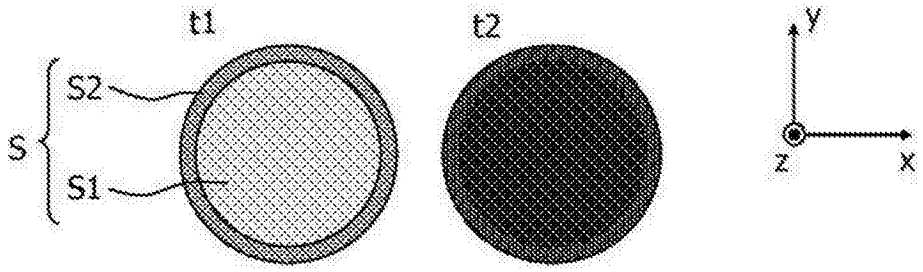



图7

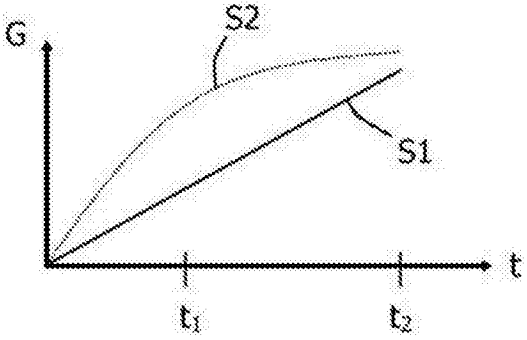



图8