



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 34 055 T2 2007.12.06

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 226 546 B1

(51) Int Cl.⁸: **G06K 9/58** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 34 055.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/41634**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 992 753.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/031566**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.10.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **03.05.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **31.07.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **21.03.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.12.2007**

(30) Unionspriorität:

430198	29.10.1999	US
430196	29.10.1999	US
430116	29.10.1999	US
430117	29.10.1999	US

(73) Patentinhaber:

Cytec Corp., Boxborough, Mass., US

(74) Vertreter:

**Mitscherlich & Partner, Patent- und
Rechtsanwälte, 80331 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**ZAHNISER, David J., Wellesley, MA 02481, US;
GEISELMAN, Theodore S., Bolton, MA 01740, US**

(54) Bezeichnung: **VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR ÜBERPRÜFUNG DIE ORTUNG AUSSAGEFÄHIGER
BILDBEREICHE INNERHALB EINER PROBE IN EINEM ABBILDUNGSSYSTEM**

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 eingeleitet, 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**Gebiet der Erfindung**

[0001] Die Erfindung bezieht sich allgemein auf Vorrichtungen und Verfahren zur Überprüfung der Lage von Interessenbereichen innerhalb einer Probe. Speziell bezieht sich die Erfindung auf eine Vorrichtung zur Überprüfung der Lage von Interessenbereichen innerhalb einer Zellprobe in einem automatischen Abbildungssystem.

Hintergrund

[0002] Die Zytologie ist ein Zweig der Biologie, der sich mit dem Studium der Bildung, dem Aufbau und der Funktion von Zellen beschäftigt. Wie in einem Laboraufbau angewendet, erstellen Zytologen, Zelltechniker und andere Berufsmediziner Diagnosen über den Zustand eines Patienten basierend auf der visuellen Untersuchung einer Patientenzellprobe. Ein typisches zytologisches Verfahren ist ein „Abstrich“, bei dem Zellen von dem Gebärmutterhals einer Frau abgeschabt und analysiert werden, um das Vorhandensein anomaler Zellen zu entdecken, ein Vorläufer für den Ausbruch von Gebärmutterhalskrebs. Zytologische Verfahren werden ebenso verwendet, anomale Zellen und Krankheiten an anderen Stellen des menschlichen Körpers zu entdecken.

[0003] Das herkömmliche menschliche Revisionsverfahren zur Abstrichanalyse umfasst das manuelle Screening mikroskopischer Proben auf einem Objektträger durch einen Zelltechniker. Der Zelltechniker sieht sich die zehntausenden Zellen auf einem Objektträger systematisch an, typischerweise bei kleiner Vergrößerung, um Interessenbereiche zu bestimmen, die manuell markiert werden. Der Pathologe sieht sich dann jeden ermittelten Bereich bei starker Vergrößerung an, um anomale Zellen durch Vergleich der Größe, Form und Dichte der in dem Bereich lokalisierten Zellen mit anerkannten Kriterien abzugrenzen.

[0004] Der diagnostische Abstrich litt unter einer hohen falschnegativen Quote aufgrund von Eintönigkeit und Ermüdung, die mit dieser erschöpfenden Suche verbunden sind. Wegen der hohen falschnegativen Quote bleiben viele Anomalien unentdeckt oder werden zu spät entdeckt.

[0005] Ungefähr ein Drittel der falschnegativen Ergebnisse wurden mit Screening-Fehlern in Verbindung gebracht. Um Screening-Fehler zu verringern, wurde die Computerabbildung in der automatischen Abstrichanalyse eingesetzt. Es wurden Prescreening-Systeme entwickelt, die die möglicherweise anomalen Proben aus der hohen Anzahl normaler Proben aussortiert, so dass die Anzahl der normalen Proben, die ein vollständiges menschliches Ablesen

erfordern, verringert werden kann. Die US Patente Nr. 5.428.690 und 5.581.487 beschreiben Prescreening-Systeme, die Justiermarken auf einem Objektträger erkennen, auf dem Proben abgelegt sind, und dann Interessenbereiche in der Probe relativ zu den Justiermarken ausfindig machen, so dass die Interessenbereiche anschließend während einer Revision der Proben ermittelt werden können. Diese automatischen Prescreening-Systeme können jedoch auch falsche Messungen wegen ungenauer Messungen durch die Systeme verursachen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0006] In Übereinstimmung mit einer ersten Ausführungsform umfasst die Erfindung ein Verfahren gemäß Anspruch 1 und ein Abbildungssystem des Anspruchs 13 zur Überprüfung der Lage eines Interessenbereichs innerhalb einer Probe, das die Schritte umfasst, eine Bezugsmarke auf der Probe aufzufinden, den Interessenbereich innerhalb der Probe zu bestimmen, die Lage des Interessenbereichs relativ zu der Marke festzulegen und die Bezugsmarke wieder aufzufinden. Wenn ein Abmessungsfehler beim Wiederauffinden kleiner als ein Toleranzwert ist, ist dann die Lage des Interessenbereichs bestätigt. Der Schritt, den Interessenbereich innerhalb der Probe zu ermitteln, kann eine optische Abtastung der Probe umfassen und der Toleranzwert liegt zwischen ungefähr zehn Mikron und eintausend Mikron.

[0007] Das Verfahren kann ebenso die Schritte umfassen, eine Vielzahl an Interessenbereichen innerhalb der Probe zu ermitteln und die Vielzahl an Interessenbereichen in eine Reihenfolge zu ordnen. Die Probe kann eine Zellprobe sein, die auf einem Glasobjektträger, der auf einem Objekttrichter eines Abbildungssystems montierbar ist, abgelegt ist, wobei die Interessenbereiche innerhalb der Probe anomale Zellen sind. Gemäß dem Verfahren weist das System die Probe als unzuverlässig zurück, wenn die Lage des Interessenbereichs nicht bestätigt wird. Wahlweise kann das Verfahren beim Festlegen eines Interessenbereichs das Setzen eines sichtbaren Indikators benachbart zu dem innerhalb der Probe ermittelten Interessenbereich umfassen.

[0008] Gemäß einer anderen Ausführungsform kann ein Verfahren zur Überprüfung einer Lage eines Interessenbereichs innerhalb einer Probe die Schritte umfassen, eine Bezugsmarke auf der Probe aufzufinden, einer Lage der Marke einen Bezugskoordinatenwert zuzuweisen, einen Interessenbereich innerhalb der Probe zu ermitteln, der Lage des Interessenbereichs einen Koordinatenwert zuzuweisen und die Marke räumlich aufzufinden und dadurch einen räumlichen Verschiebungswert der Marke relativ zu dem Bezugskoordinatenwert zu bestimmen, wobei die Lage des Interessenbereichs bestätigt wird, wenn der räumliche Verschiebungswert kleiner als ein Tole-

ranzwert ist. Das erste Auffinden der Bezugsmarke kann durch Zentrieren der Marke in einem Sichtfeld eines optischen Instruments erreicht werden.

[0009] Das Verfahren kann ferner das Speichern des Koordinatenwerts des Interessenbereichs in einem Speicher, Übergeben der Probe an eine Revisionsstation, Auffinden der Bezugsmarke und Festlegen eines Koordinatensystems der Revisionsstation basierend auf einer Lage der Marke umfassen.

[0010] Ein anderes Verfahren gemäß der Erfindung zur Überprüfung einer Lage eines Interessenbereichs innerhalb einer Zellprobe auf einem Objektträger, der in einem automatischen Zellabbildungssystem geladen ist, umfasst die Schritte, den Objektträger innerhalb eines optischen Wegs des Abbildungssystems zu platzieren, eine Bezugsmarke auf dem Objektträger innerhalb eines Sichtfelds des Abbildungssystems zu zentrieren, einer Lage der Marke einen Bezugskoordinatenwert zuzuweisen, den Bezugskoordinatenwert im Speicher zu speichern, die Probe abzutasten, um einen Interessenbereich innerhalb der Probe zu ermitteln, den Interessenbereich innerhalb des Sichtfelds des Abbildungssystems zu zentrieren, dem Interessenbereich einen Koordinatenwert zuzuweisen, zu der Bezugskoordinatenstelle zurückzukehren, die Marke ein zweites Mal räumlich aufzufinden und den Bezugskoordinatenwert mit einem Koordinatenwert zu vergleichen, der von dem zweiten Auffinden der Marke herrührt, wodurch ein räumlicher Verschiebungswert der Marke bestimmt wird, wobei die Lage des Interessenbereichs bestätigt wird, wenn der räumliche Verschiebungswert kleiner als ein Toleranzwert ist.

[0011] Die Erfindung umfasst ebenso eine Vorrichtung zur Verwendung in einem Abbildungssystem zur Abbildung einer Probe, wobei die Vorrichtung ein Objektträger ist, der einen Bereich aufweist, der für die Ablage der Probe darauf angepasst ist und wenigstens zwei Bezugsmarken darauf aufweist, worin der Bereich wenigstens zum Teil durch die mindestens zwei Marken begrenzt ist. Die Probe kann eine Zellprobe sein und die Lage jeder der mindestens zwei Marken liegt innerhalb eines vorherbestimmten Toleranzwerts. Die Vorrichtung kann ebenso einen Indikator umfassen, der auf dem Objektträger an einer Stelle eines Interessenbereichs innerhalb des Probenbereichs platziert ist, worin der Interessenbereich innerhalb des Probenbereichs eine Lage einer anomalen Zelle anzeigt.

[0012] Die Erfindung umfasst ferner ein Abbildungssystem zur Überprüfung einer Lage eines Interessenbereichs innerhalb einer Probe, wobei das Abbildungssystem ein optisches System und einen Objektisch, der relativ zu dem optischen System beweglich ist, umfasst, wenigstens entweder das optische System oder der Objektisch betriebsfähig ist,

um die Probe in einen optischen Weg des optischen Systems zu schieben, worin das Abbildungssystem in der Lage ist, eine Bezugsmarke auf der Probe räumlich aufzufinden und einen räumlichen Verschiebungswert der Marke relativ zu einer nominalen Position davon zu bestimmen. Die Probe kann eine auf einem Objektträger abgelegte Zellprobe sein.

[0013] Die Erfindung umfasst ebenso eine Vorrichtung zur Betrachtung einer Probe und zur Überprüfung einer Lage eines Interessenbereichs innerhalb der Probe, wobei die Vorrichtung ein Abbildungssystem mit einem ersten optischen System und einen Objektisch, der relativ zu dem ersten optischen System beweglich ist, wobei wenigstens entweder das optische System oder der Objektisch betriebsfähig ist, die Probe in einen optischen Weg des ersten optischen Systems zu schieben, einen Computer-Server, der in Verbindung mit dem Abbildungssystem steht, und eine Revisionsstation, die in Verbindung mit dem Server steht, umfasst, wobei die Revisionsstation ein zweites optisches System umfasst, wobei das erste und das zweite optische System betriebsfähig sind, eine Bezugsmarke auf der Probe räumlich aufzufinden und entsprechende Koordinatensysteme des ersten optischen Systems und des zweiten optischen Systems zu normieren.

Kurzbeschreibung der Zeichnungen

[0014] Diese Erfindung wird mit Sorgfalt in den angehängten Ansprüchen beschrieben. Die obigen und weiteren Vorteile dieser Erfindung können besser mit Bezug auf die folgende Beschreibung verstanden werden, die zusammen mit den begleitenden Zeichnungen gegeben wird, in denen:

[0015] [Fig. 1](#) ein Schemadiagramm einer Ausführungsform eines Objektträgers zur Verwendung in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung darstellt.

[0016] [Fig. 2](#) ein Gesamtschemadiagramm einer Ausführungsform eines Systems der vorliegenden Erfindung darstellt.

[0017] [Fig. 3](#) ein ausführlicheres Schemadiagramm einer Ausführungsform einer Vorrichtung der vorliegenden Erfindung ist.

[0018] [Fig. 4](#) ein schematisches Flussdiagramm darstellt, das die Arbeitsschritte in einem Verfahren zur Überprüfung der Lage eines Interessenbereichs in einer Probe gemäß der vorliegenden Erfindung erläutert.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0019] [Fig. 1](#) stellt eine Draufsicht eines Objektträgers **10** der vorliegenden Erfindung dar. Der Objekt-

träger **10** weist einen Probenbereich **12** auf, der zur Ablage einer Probe darauf angepasst ist, zum Beispiel eine Zellprobe **14**. Der Objektträger **10** weist tolerierte Maße und abgeschrägte Kanten auf, um die Handhabung und die Verwendung des Objektträgers **10** in einer automatischen, geeichten Anlage zu ermöglichen, wie zum Beispiel eine Abbildungsanlage. In einer Ausführungsform ist der Objektträger **10** aus Glas hergestellt und weist eine Breite von ungefähr einem Zoll, eine Länge von ungefähr drei Zoll und eine Dicke von ungefähr 0,04 Zoll auf. 1 Zoll = 2,54 cm.

[0020] Der Objektträger weist wenigstens eine darauf platzierte Bezugsmarke **16** auf und kann zwei oder mehr Marken **16** darauf aufweisen. Der Probenbereich **12** kann wenigstens zum Teil durch zwei Marken **16** begrenzt sein. Die Marke **16**, die alternativ als eine Justiermarke bezeichnet werden kann, ist in einem Sichtfeld eines optischen Instruments sichtbar, wie zum Beispiel einem Mikroskop oder einer Kamera eines Abbildungssystems, und kann als Bezugsgröße oder zu Zwecken einer Eichmessung verwendet werden. In einer Ausführungsform kann der Objektträger eine erste, eine zweite und eine dritte Justiermarke **16** enthalten, die sich auf dem Objektträger **10** an nicht kollinearen Punkten befinden. In einer Ausführungsform weisen die Justiermarken **16** einen Durchmesser von ungefähr 0,010 Zoll und eine Lagetoleranz von ungefähr +/-0,015 Zoll auf. Die Marken **16** können durch ein Seidensiebdruckverfahren auf den Objektträger **10** aufgetragen werden.

[0021] Der begrenzte Probenbereich **12** kann eine Fläche von ungefähr einem Quadratzoll aufweisen. Ein Ende **18** des Objektträgers kann mattiert oder beschichtet sein, um eine Kennzeichnung und Identifizierung der Probe **14** darauf zu ermöglichen. Das mattierte Ende **18** kann eine Fläche von ungefähr einem Quadratzoll aufweisen. Ein mattierter Ring **20**, der einen Bereich festlegt, in den die Zellen übertragen werden, kann ebenso bereitgestellt sein, um das Abtasten spärlicher Proben zu ermöglichen. Ebenso kann eine Ecke **22** des mattierten Endes **18** jedes Objektträgers **10** in einem größeren Ausmaß abgeschrägt sein als die anderen Ecken, um die richtige Ausrichtung des Objektträgers **10** sicherzustellen, wenn er in die Abbildungsanlage geladen wird.

[0022] Die auf dem Objektträger **10** abgelegte Probe ist vorzugsweise eine Zellprobe, kann jedoch eine andere Probenart sein. In einer Ausführungsform der Erfindung ist die Zellprobe von einem Zervixabstrich erstellt. Die Abstrichprobe ist vorzugsweise ein Einschichtpräparat, in dem die Zervixzellen auf dem Objektträger in einer einzelnen Schicht angeordnet sind, um die Abbildung und Analyse zu ermöglichen. Eine Vorrichtung zur Erstellung der Einschichtproben ist in U.S. Patent Nr. 5.143.627 offenbart.

[0023] Der Objektträger **10** kann mit einem Barcode **24** sowie mit einem Vermerk **26** gekennzeichnet sein, die Informationen enthalten, die für den Abgleich der Analyseergebnisse mit dem richtigen Patienten erforderlich sind, zum Beispiel für die Ermittlung des Patienten, von dem die Probe auf dem Objektträger entnommen wurde, oder des Arztes, der den Objektträger bereitgestellt hat. Der Objektträgervermerk **26** kann jede Art der Gestalt aufweisen einschließlich eine oder mehrere alphanumerische Zeichen. Es ist allgemein wünschenswert, die Objektträger **10** mit menschenlesbaren Vermerken zu kennzeichnen, so dass der Zytologe, der eine fixierte gefärbte Probe untersucht, die Einzelprobe und die zugehörige Materialprobe, von der die Einzelprobe erstellt wurde, leicht ermitteln kann. Ferner werden Proben häufig archiviert und für längere Dauer zurückbehalten. Dementsprechend ist es allgemein wünschenswert, die Verwendung eines Vermerkstandards zu vermeiden, der außer Gebrauch kommt oder veraltet. Während der Objektträgervermerk auf einem Aufkleber beschriftet sein kann, der auf den Objektträger **10** geklebt wird, kann nachfolgende Verarbeitung, wie zum Beispiel Fixieren und Färben, den Vermerk oder die Klebverbindung verschlechtern. Da Probenobjektträger **10** häufig in Objektträgerordnernschubladen archiviert werden, ist es allgemein wünschenswert, dass der Objektträgervermerk **26** entlang der Breiten- oder Schmalabmessung des mattierten Endes **18** ausgerichtet ist, so dass er lesbar ist, ohne dass eine Entnahme des Objektträgers **10** aus der Ordnerschublade erforderlich ist.

[0024] **Fig. 2** stellt ein Schemadiagramm einer Ausführungsform einer Vorrichtung **30** der vorliegenden Erfindung dar. Die Vorrichtung **30** umfasst wenigstens ein Bildverarbeitungssystem **32**, einen Computer-Server **34** und wenigstens eine Revisionsstation **36**. Der Server **34** steht sowohl mit dem Bildverarbeitungssystem **32** als auch mit der Revisionsstation **36** in Verbindung und koordiniert den Arbeitsablauf und den Datenfluss zwischen dem Bildverarbeitungssystem **32** und der Revisionsstation **36**.

[0025] **Fig. 3** stellt ein ausführlicheres Beispieldiagramm einer Ausführungsform des Bildverarbeitungssystems **32** der vorliegenden Erfindung dar. Das Bildverarbeitungssystem **32** umfasst ein erstes optisches System **38** und einen relativ dazu beweglichen Objektträgertisch **40**. Die Revisionsstation **36** umfasst ein zweites optisches System **44** und ist mit dem Bildverarbeitungssystem **32** über den Server **34** verbunden. Ein internes Computersystem **46** steuert das erste optische System **38** und steht mit dem Server **34** in Verbindung.

[0026] Das erste optische System **38** umfasst eine elektronische Kamera **48**, wie zum Beispiel eine CCD-Kamera **48**, und ein Mikroskop **50**. Das Mikroskop **50** ist vorzugsweise ein automatisches Mikros-

kop. Das automatische Mikroskop **50** kann Eigenschaften umfassen, eine schnelle und genaue Abbildung eines Bereichs eines Objekträgers **10** bereitzustellen, der in den optischen Weg **51** des Mikroskops **50** gebracht wird, zum Beispiel einen Autofokusmechanismus **54**. Das erste optische System **38** kann ein oder mehrere Linsensysteme **52** umfassen. Eine Beleuchtungsvorrichtung **42** kann die Beleuchtung für die auf dem Objekträger **10** abgelegte Probe **14** bereitstellen und kann den Objekträger **10** allgemein von unterhalb des Objektischs **40** beleuchten.

[0027] Der Objektisch **40** transportiert den Probenobjekträger **10** in den und innerhalb des optischen Wegs **51** des Mikroskops **50** als Antwort auf geeignete Befehle von dem internen Computersystem **46**. In einer Ausführungsform kann eine Roboterobjekträgermanipulervorrichtung **64** bei geeigneten Befehlen von dem Computersystem **46** den Probenobjekträger **10** aus einer Objekträgervorratskassette zu dem beweglichen Objektisch **40** zur Abbildung der Zellen in der Probe und dann nach der Abbildung zurück in die Kassette bewegen. Ein Objekträgerhalter **65** positioniert einen Objekträger **10** fest und auswechselbar wiederholt in einer genauen Lage und Ausrichtung auf dem Objektisch **40**. Der Objektisch **40** kann motorisiert sein und durch einen oder mehrere Objektischmotoren **56** angetrieben werden. Der Objektisch **40** kann auf einer Lagerung **58** angebracht sein, die wiederum auf dem Unterteil **59** des Mikroskops **50** angebracht ist. In einer Ausführungsform ist der Objektisch **40** in einer x-y-Ebene beweglich, wie in [Fig. 3](#) dargestellt ist.

[0028] In einer Ausführungsform kann ein Schnittstellen-Controller **60**, der in Verbindung mit dem beweglichen Objektisch **40** steht, eine genaue Bewegungssteuerung des Objekträgers **10** relativ zu dem optischen Weg **51** und dem Betrachtungsbereich des Mikroskops **50** bereitstellen. Der Schnittstellen-Controller **60** steuert die Objektischmotoren **56** durch Umwandlung der Befehle von dem Computersystem **46** in geeignete Signale, die die Motoren **56** veranlassen, den Objektisch **40** zu vorgeschriebenen Stellen zu bewegen. Ein Stellungsgeber **62** kann die genaue Lage des Objektischs **40** ermitteln und für das Computersystem **46** Impulse erzeugen, die die Bewegung oder Lage des Objektischs darstellen. Wie nach dem Stand der Technik bekannt ist, können diese Impulse durch das Computersystem **46** dekodiert werden, um die Lage des Objektischs **40** in dem Koordinatensystem einer Abbildungsstation zu bestimmen.

[0029] In einer Ausführungsform umfasst das Bildverarbeitungssystem **32** einen Barcodeleser **66**, der eingerichtet ist, den Bereich eines Objekträgers, der den Barcode **24** enthält, zu prüfen, sobald der Objekträger **10** durch den Roboterobjekträgermanipulator **64** zu dem beweglichen Objektisch **40** transportiert oder von Hand geladen wurde. In einer Ausführungs-

form umfasst das Bildverarbeitungssystem **32** einen Marker **68**, der automatisch einen Punkt oder eine Markierung oder ein anderes sichtbares Zeichen in den Interessenbereichen innerhalb der Probe platziert, in denen möglicherweise anomale Zellen lokalisiert werden können.

[0030] Die Revisionsstation **36** ist mit dem Bildverarbeitungssystem **32** über den Server **34** verbunden und kann sich abseits befinden. Die Revisionsstation **36** umfasst ein zweites optisches System **44**. Das zweite optische System **44** kann ein und alle Merkmale des ersten optischen Systems **38** umfassen. In einer Ausführungsform umfasst das zweite optische System **44** ein Mikroskop **50**, das mit einem beweglichen Objektisch verbunden ist und das für die Verwendung durch einen menschlichen Bediener zur visuellen Kontrolle der Interessenbereiche, die durch das Bildverarbeitungssystem **32** ermittelt wurden, angepasst ist.

[0031] In Betrieb führt das Bildverarbeitungssystem **32** eine Eingangssicht und Abtastung eines Objekträgers **10** aus, auf dem eine Zellprobe **14** abgelegt ist, um eine vorläufige Beurteilung der Probe **14** zu erstellen. Das Bildverarbeitungssystem **32** ermittelt für eine nachfolgende Betrachtung durch einen Zelltechniker oder Pathologen die Stellen jener Interessenbereiche auf dem Objekträger, die möglicherweise am meisten von Bedeutung sind. Um falsche negative Angaben in einem Abstrich-Screening zu vermeiden, müssen die Stellen der Bereiche, die durch das Bildverarbeitungssystem **32** in diesem vorläufigen Screening ermittelt wurden, innerhalb eines akzeptablen Fehlerspielraums korrekt sein. Falsche Handhabung oder Platzierung der Objekträger während des Abtastungsvorgangs können Fehler in der Lage der ermittelten Bereiche und nachfolgende Missdeutung in der Revisionsstation **36** verursachen.

[0032] Gemäß dieser Erfindung werden die Justiermarken **16** auf dem Objekträger **10** verwendet um zu überprüfen, dass der Objekträger **10** richtig geladen wurde, sowie die Zuverlässigkeit der Stellen der ermittelten Interessenbereiche innerhalb der Probe zu überprüfen. Der Objekträger **10**, der mit zwei oder drei Justiermarken **16** gekennzeichnet ist, und eine Probe **14** darauf aufweist, wird durch den Objekträgerhalter **65** auf dem beweglichen Objektisch **40** fest positioniert und gehalten. Als nächstes sucht das automatische Mikroskop **50** nach der ersten Justiermarke **16**. Nominalstellen der Justiermarken **16** sind in das Computersystem **46** vorprogrammiert. Das Computersystem **46** sucht nach den Justiermarken **16** durch Senden von Steuersignalen an den Schnittstellen-Controller **60**, um den Objektisch **40** an die erwartete Stelle der ersten Justiermarke **16** zu bewegen. Als Antwort bewegen die Objektischmotoren **56** den Objektisch **40**, bis die gewünschte Justiermarke **16** innerhalb eines Sichtfelds des Mikroskops **50** be-

wegt ist. Allgemein stellt der Teil des Objektträgers **10**, der betrachtet wird, ein Sichtfeld des Mikroskops **50** dar. Die erste Justiermarke **16** kann dann automatisch innerhalb des Sichtfelds des Mikroskops **50** zentriert werden, um kleine Fehler aufgrund von Toleranzen und anderen kleinen Fehlern zu berücksichtigen.

[0033] Das Computersystem **46** kann der räumlichen Lage der ersten Justiermarke einen Bezugskoordinatenwert, zum Beispiel (0,0), zuweisen und den Bezugskoordinatenwert und die Objekttischlage in einem Speicher speichern. Die relative Position der zweiten Justiermarke **16** bezüglich der ersten Justiermarke **16** wurde ebenfalls in das Computersystem **46** vorprogrammiert. Deshalb sucht das Computersystem **46** die zweite Justiermarke **16** auf, sobald die Position der ersten Justiermarke **16** bekannt ist. Das Computersystem **46** veranlasst die Motoren **56** den Objekttisch **40** zu der Nominalstelle der zweiten Justiermarke **16** zu bewegen, wonach die zweite Justiermarke **16** automatisch innerhalb des Sichtfelds des Mikroskops **50** zentriert werden kann. Das Computersystem **46** weist der räumlichen Lage der zweiten Justiermarke einen anderen Bezugskoordinatenwert, zum Beispiel (x₁, y₁), zu und speichert den Bezugskoordinatenwert in seinem Speicher. Die Bezugskoordinatenwerte (0,0) und (x₁, y₁) legen ein zweidimensionales Koordinatensystem fest, bezüglich dessen ausgewählte Bereiche innerhalb der Probe **14** nachfolgende ermittelt werden können. In einer Ausführungsform, in welcher der Objektträger **10** mehr als zwei Justiermarken aufweist, kann das Bildverarbeitungssystem **32** nach der dritten Justiermarke **16** und jeder anderen Justiermarke **16** auf dem Objektträger **10** suchen und diese ähnlich zentrieren und ihre jeweiligen Lagen speichern.

[0034] Das Bildverarbeitungssystem **32** tastet dann die gesamte Probe **14**, die typischerweise zehntausende Zellen enthält, ab, um die möglicherweise relevantesten Interessenbereiche innerhalb der Probe zu ermitteln, wie zum Beispiel Zellen mit übermäßig großen und/oder dunklen Zellkernen. Während des Abtastungsvorgangs bedient das Computersystem **46** den beweglichen Objekttisch **40**, indem es geeignete Steuersignale erzeugt, die die Motoren **56** veranlassen, den Objekttisch **40** auf eine solche Weise zu bewegen, dass die verschiedenen Bereiche des Objektträgers **10** in den optischen Weg des Mikroskops **50** geschoben werden. Indem der Objekttisch **40** durch die Motoren **56** als Antwort auf die Signale von dem Computersystem **46** bewegt wird, wird das durch das Linsensystem **52** des Mikroskops betrachtete Bild ebenfalls bewegt, um so einen anderen Teil des Objektträgers **10** zu betrachten. Das Bildverarbeitungssystem **32** tastet die Probe **14** durch Bewegen des beweglichen Objekttisches **40**, und folglich des Sichtfelds des Mikroskops **50**, über die gesamte Probe **14** ab. Der Objekttisch **40** kann bewegt wer-

den, so dass das Sichtfeld des Mikroskops **50** über den gesamten Abtastbereich bewegt wird.

[0035] Die elektronische Kamera **48** ist in dem optischen Weg **51** des Mikroskops **50** angeordnet, um so ein elektronisches Bild des betrachteten Bereichs des Objektträgers **10** aufzunehmen. In einer Ausführungsform beträgt das Sichtfeld der Kamera **640** Pixel in der Breite mal 480 Pixel in der Länge. Jedes Pixel liegt in der Größenordnung von ungefähr 0,74 Mikron. Die Kamera **48** führt das elektronische Bild dann dem Computersystem **46** zu, so dass das Computersystem **46** eine Analyse der Zellen, die in dem abgebildeten Bereich erscheinen, durchführen kann. Das elektronische Bild wird vorzugsweise durch elektrische Signale dargestellt, die durch Bildprozessoren **70** innerhalb des Computersystems **46** verarbeitet werden können. 1 Mikron = 1·10⁻⁶ Meter.

[0036] Das Computersystem **46** führt die notwendige Analyse durch, um zu bestimmen, ob maligne oder premaligne Zellen in der Probe basierend auf ihrem Aussehen enthalten sind. Das Computersystem **46** kann auf Merkmalsextraktionsalgorithmen beruhen, die versuchen, ein Merkmal innerhalb des Bilds, zum Beispiel die Form oder die Größe des Zellkerns, oder die Dichte der Zellen innerhalb des Bereichs, auszuwählen und auszumessen. Zum Beispiel kann ein ungewöhnlich großer Zellkern eine Zell anomalie anzeigen. Basierend auf vorprogrammierten Kriterien führt das Computersystem **46** eine Erkennung jener Bereiche innerhalb der Probe **14** durch, die am wahrscheinlichsten bestimmte Interessenmerkmale enthalten, wie zum Beispiel Zell anomalien. Typischerweise ermittelt das Computersystem **46** zwischen ungefähr 10 bis ungefähr 30 Interessenbereiche innerhalb der Zellprobe, die Anzahl der Interessenbereiche kann jedoch von 0 bis 100 oder mehr variieren.

[0037] Sobald die Interessenbereiche ermittelt worden sind, ordnet das Computersystem **46** die ermittelten Bereiche basierend auf dem Ausmaß, in dem jeder Bereich Merkmale aufweist, die wahrscheinlicher in einer typischen premalignen oder malignen Zelle als in einer typischen gutartigen Zelle gefunden werden. Das Computersystem **46** weist dann jedem ermittelten Bereich einen Koordinatenwert in dem Koordinatensystem zu, das durch die Bezugskoordinatenwerte festgelegt ist, wodurch die relative Lage jedes Bereichs bezüglich des ersten und des zweiten Justierungspunkts bestimmt wird. Das Computersystem **46** speichert dann im Speicher eine Datei, die die Koordinatenwerte jedes Interessenbereichs enthält. Das Bildverarbeitungssystem **32** überträgt diese Daten ebenfalls an den Server **34**. In einer Ausführungsform kann ein Marker **68** ein sichtbares Zeichen auf dem Objektträger an den Stellen jedes ermittelten Interessenbereichs platzieren, um den Pathologen bei der Feststellung der möglicherweise malignen Zellen an der Revisionsstation **36** zu unterstützen.

[0038] Um die Genauigkeit der Lagen der ermittelten Interessenbereiche zu überprüfen, bestimmt das Computersystem **46** einen räumlichen Verschiebungswert der Justiermarken **16**, nachdem der Objektträger abgetastet wurde. Das Computersystem **46** ruft die tatsächlichen Koordinatenwerte für die erste und zweite Justiermarke aus dem Speicher ab. Das Computersystem **46** sendet dann geeignete Steuersignale, um den Objekttisch an eine Stelle zu bewegen, die dem gemessenen Bezugskoordinatenwert der ersten Justiermarke entspricht, und danach an eine zweite Stelle zu bewegen, die dem gemessenen Bezugskoordinatenwert der zweiten Justiermarke entspricht. Das Computersystem **46** erwartet, dass die erste Justiermarke **16** an der ersten Position und die zweite Justiermarke **16** an der zweiten Position angeordnet ist. Wegen eines Fehlerspielraums, der jedem mechanischen System eigen ist, sind die Justiermarken **16** typischerweise um einen kleinen räumlichen Verschiebungswert versetzt. Wenn der räumliche Verschiebungswert größer ist als ein vorherbestimmter Toleranzwert, hat sich entweder der Objektträger während des Abtastens relativ zu dem Objekttisch bewegt, das System die Position verloren oder es ist ein anderer Fehler aufgetreten, was die Frage der Gültigkeit der gespeicherten Lagen der ermittelten Interessenbereiche aufwirft. Dementsprechend wird der Objektträger als Ergebnis einer unzulässigen Abtastung zurückgewiesen. In einer Ausführungsform liegt der Toleranzwert im Bereich von ungefähr +/-10 Mikron bis ungefähr +/-1000 Mikron.

[0039] Die Justiermarke kann aus verschiedenen Gründen räumlich versetzt sein. Ursachen für die Versetzung können inkorrektes Laden oder Positionieren des Objektträgers zu Beginn des Abtastungsvorgangs oder Bewegungen des Objektträgers **10** relativ zu dem beweglichen Objekttisch **40** umfassen, wie zum Beispiel Rutschen oder Vibrieren des Objektträgers während des Abtastungsvorgangs. Andere Fehlerursachen können übermäßiges Positionsspiel des beweglichen Objekttisches während der Abtastung, jede Art von manuellem physikalem Eingreifen oder übermäßige mechanische Vibrationen innerhalb des Bildverarbeitungssystems **32** umfassen.

[0040] Wenn der räumliche Verschiebungswert innerhalb eines akzeptablen Toleranzwerts liegt, ist der Objektträger überprüft und kann für eine weitere Revision durch einen Zelltechniker oder einen Pathologen an der Revisionsstation **36** akzeptiert werden. Der oben beschriebene Überprüfungsvorgang wird für jeden Objektträger **10** getrennt durchgeführt. Wenn der räumliche Verschiebungswert der Justiermarken **16** auf dem Objektträger **10** kleiner ist als der Toleranzwert, sind die Lagen der Interessenbereiche als zuverlässig innerhalb eines akzeptablen Fehlerspielraums überprüft. Der Objektträger **10** wird daher an die Revisionsstation **36** übergeben.

[0041] In der Revisionsstation **36** wird der einmal abgetastete Objektträger **10** für eine Revision durch einen menschlichen Bediener vorgelegt, der der Zelltechniker sein kann, der ein anderes vorläufiges Screening für einen Pathologen durchführt, oder der ein Pathologe sein kann, der ein letztes Screening durchführt. So oder so hat das Bildverarbeitungssystem **32** elektronisch für einen menschlichen Bediener die Bereiche innerhalb der Probe begrenzt, die der menschliche Bediener betrachten muss.

[0042] Die Revisionsstation **36** weist typischerweise ein internes Computersystem auf, das auf den Server **34** zugreifen kann, und das mit einem Mikroskop und einem beweglichen Objekttisch verbunden ist. Der menschliche Bediener lässt das Mikroskop den Barcode des Objektträgers lesen, beginnt dann mit der Bearbeitung des Objektträgers **10**, indem er physisch nach der ersten und der zweiten Justiermarke auf dem Objektträger **10** sucht. Wenn der menschliche Bediener die Justiermarke **16** auf dem Objektträger findet, zentriert er die Marke innerhalb des Sichtfelds des Mikroskops und setzt die Koordinaten der ersten Justiermarke **16** zu (0,0). Der Server liefert dann die Koordinaten, die den Interessenbereichen für diesen Objektträger durch das Bildverarbeitungssystem **32** zugewiesen wurden.

[0043] Der menschliche Bediener weist sein Mikroskop an, zu der ersten zugewiesenen Koordinate zu gehen. Nach der Untersuchung des Bereichs, der der ersten zugewiesenen Koordinate entspricht, betätigt der Bediener einen WEITER-Schalter, der Steuersignale an das Mikroskop sendet, zu der nächsten zugewiesenen Koordinate zu gehen. Auf diese Weise geht der Bediener durch den gesamten Bereich der Stellen, die für die Revision durch das Bildverarbeitungssystem **30** ausgewählt wurden. Wenn der menschliche Bediener ein Zelltechniker ist, kann er ferner gewisse Bereiche bestimmen, falls er denkt, dass eine Zelle oder ein Zellcluster von Interesse ist. Nachdem der Zelltechniker die letzte Interessenstelle durchgesehen hat, betätigt er den FERTIG-Schalter. Diese Bereiche werden zur Revision durch einen Pathologen vorgelegt, der die Schlussbestimmung vornimmt, ob die Interessenbereiche maligne Zellen enthalten oder nicht. Alternativ kann der menschliche Bediener an der Revisionsstation der Pathologe selbst sein, der jeden der Bereiche, die den in dem Server **34** durch das Bildverarbeitungssystem **32** gespeicherten Koordinaten entsprechen, durchsieht und eine Schlussbestimmung für jeden Bereich vornimmt. Nach der Revision kann die Revisionsstation **36** wahlweise die Justiermarken **16** erneut auffinden um zu überprüfen, dass der Objektträger sich nicht bewegt hat und keine anderen Koordinatensystemfehlfunktion während der Revision des Objektträgers **10** aufgetreten ist.

[0044] In einer Ausführungsform können eine Viel-

zahl an Bildverarbeitungssystemen **32** und Revisionsstationen **36** in Abstimmung über einen gemeinsamen Server **36** in Verwendung sein. Sobald ein Objektträger **10** von einem Bildverarbeitungssystem **32** an ein anderes übergeben wird oder von einem Bildverarbeitungssystem **32** an eine der vielen Fernstationen **34**, können Informationen bezüglich der Lagen der Interessenbereiche auf dem Objektträger gespeichert und von der Vielzahl an Bildverarbeitungssystemen **32** und Revisionsstationen **36** gemeinsam genutzt werden, so dass jede Anlage auswechselbar mit einem hohen Maß an Zuversicht verwendet werden kann, dass die richtigen Bereiche durch den Pathologen durchgesehen werden.

[0045] Zusammenfassend veranschaulicht [Fig. 4](#) in einem schematischen Flussdiagramm eine Zusammenfassung der Arbeitsschritte in einem Verfahren zur Überprüfung der Lage von Interessenbereichen in einer Probe gemäß der vorliegenden Erfindung. Der erste Schritt umfasst das Auffinden einer Bezugsmarke auf einer Probe. Die Bezugsmarke kann eine Justiermarke sein, die auf einem Objektträger, auf dem eine Zellprobe abgelegt wurde, aufgedruckt ist, wie vorher beschrieben wurde. Der zweite Schritt umfasst die Ermittlung eines Interessenbereichs innerhalb der Probe. Zum Beispiel kann der Probenobjektträger durch ein automatisches Mikroskop optisch abgetastet werden, um Bereiche zu ermitteln, die möglicherweise maligne Zellen enthalten. Der dritte Schritt umfasst die Bestimmung der Lage des Interessenbereichs relativ zu der Bezugsmarke. Der vierte Schritt umfasst das erneute Auffinden der Bezugsmarke. Der fünfte Schritt umfasst die Feststellung, ob ein Abmessungsfehler beim Auffinden der Bezugsmarke kleiner als ein Toleranzwert ist. Falls das so ist, wird die Probe an die Revisionsstation übergeben, andernfalls wird die Probe zurückgewiesen.

[0046] Obwohl die Erfindung insbesondere mit Bezug auf bestimmte bevorzugte und beispielhafte Ausführungsformen dargestellt und beschrieben wurde, ist von den Fachleuten zu verstehen, dass verschiedene Änderungen in der Form und im Detail durchgeführt werden können, ohne von dem Geltungsbereich der Erfindung abzuweichen, wie er durch die angehängten Ansprüche festgelegt ist.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Überprüfung der Lage eines Interessenbereichs innerhalb einer auf einem Objektträger abgelegten Probe, wobei das Verfahren die Schritte umfasst, eine Bezugsmarke auf dem Objektträger aufzufinden, den Interessenbereich innerhalb der Probe zu ermitteln und die Lage des ermittelten Interessenbereichs relativ zu der Bezugsmarke zu bestimmen, wobei das Verfahren **dadurch gekennzeichnet** ist, dass es ferner die Schritte umfasst: Wiederauffinden der Bezugsmarke auf dem Objekt-

träger; und

Überprüfen der Lage des Interessenbereichs, falls ein Abmessungsfehler beim Wiederauffinden der Bezugsmarke relativ zum Auffinden der Bezugsmarke kleiner als ein Toleranzwert ist.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin der Schritt zur Ermittlung des Interessenbereichs innerhalb der Probe den Schritt umfasst, die Probe optisch abzutasten.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin der Toleranzwert zwischen ungefähr zehn Mikrometer und eintausend Mikrometer liegt.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1, ferner die Schritte umfassend:
Ermitteln einer Vielzahl an Interessenbereichen innerhalb der Probe; und
Ordnen der Vielzahl an Interessenbereichen in eine Reihenfolge.

5. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin die Probe eine Zellprobe ist.

6. Verfahren gemäß Anspruch 1, ferner den Schritt umfassend, die Probe zurückzuweisen, falls die Lage des Interessenbereichs nicht bestätigt wird.

7. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin der Schritt, die Bezugsmarke aufzufinden, umfasst, die Bezugsmarke in einem Sehfeld eines optischen Instruments zu zentrieren.

8. Verfahren gemäß Anspruch 1, ferner die Schritte umfassend:
Zuweisen eines Bezugskoordinatenwerts zu einer Lage der Marke; und
Zuweisen eines Koordinatenwerts zu dem Interessenbereich.

9. Verfahren gemäß Anspruch 8, ferner die Schritte umfassend:
Übergeben der Probe an eine Revisionsstation;
Auffinden der Bezugsmarke; und
Festlegen eines Koordinatensystems der Revisionsstation basierend auf der Lage der Bezugsmarke.

10. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin der Interessenbereich ermittelt und die Bezugsmarke aufgefunden und in demselben Koordinatensystem wieder aufgefunden wird.

11. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin der Interessenbereich ermittelt wird, nachdem die Bezugsmarke aufgefunden wird und bevor die Bezugsmarke wieder aufgefunden wird.

12. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin die Bezugsmarke aufgefunden und wieder aufgefunden

wird, ohne den Objektträger von dem Objekttisch zu entfernen.

13. Abbildungs- oder Revisionssystem zur Überprüfung der Lage eines Interessenbereichs innerhalb einer auf einem Objektträger abgelegten Probe mit einer Bezugsmarke, wobei das System ein optisches Teilsystem mit einem optischen Weg, einen Objekttisch, der zur Aufnahme eines Objektträgers ausgelegt ist und relativ zu dem optischen Teilsystem beweglich ist, um die Probe in dem optischen Weg zu verschieben, und ein Computerteilsystem, das zum Auffinden einer Bezugsmarke auf einem Objektträger, Ermitteln des Interessenbereichs innerhalb der Probe und Bestimmen der Lage des ermittelten Interessenbereichs relativ zu der Bezugsmarke ausgelegt ist, umfasst, wobei das System dadurch gekennzeichnet ist, dass das Computersystem ferner ausgelegt ist zur:

Wiederauffindung der Bezugsmarke auf dem Objektträger; und

Überprüfung der Lage des Interessenbereichs, falls ein Abmessungsfehler bei der Wiederauffindung der Bezugsmarke relativ zum Auffinden der Bezugsmarke kleiner als ein Toleranzwert ist.

14. System gemäß Anspruch 13, ferner wenigstens einen Motor umfassend, wobei das Computerteilsystem ferner zum Betrieb des mindestens einen Motors ausgelegt ist, um wenigstens eines der optischen Teilsysteme und den Objektträger zu bewegen, um die Probe in dem optischen Weg zu verschieben.

15. System gemäß Anspruch 13, worin das Computerteilsystem zum Ermitteln des Interessenbereichs relativ zur Lage der Bezugsmarke ausgelegt ist.

16. System gemäß Anspruch 13, worin das Computerteilsystem zum Ermitteln des Interessenbereichs und zum Auffinden und Wiederauffinden der Bezugsmarke in demselben Koordinatensystem ausgelegt ist.

17. System gemäß Anspruch 13, worin das Computerteilsystem zum Ermitteln des Interessenbereichs nach dem Auffinden der Bezugsmarke und vor dem Wiederauffinden der Bezugsmarke ausgelegt ist.

18. System gemäß Anspruch 13, worin das Computerteilsystem zum Auffinden und Wiederauffinden der Bezugsmarke ausgelegt ist, ohne den Objektträger von dem Objekttisch zu entfernen.

19. System gemäß Anspruch 13, worin das Computerteilsystem zur Festlegung eines Koordinatenwerts der aufgefundenen Bezugsmarke innerhalb eines Koordinatensystems und Festlegung eines Koor-

dinatenwerts der wieder aufgefundenen Bezugsmarke innerhalb des Koordinatensystems ausgelegt ist, um den Abmessungsfehler zu bestimmen.

20. System gemäß Anspruch 13, worin das optische Teilsystem wenigstens eine Linse in dem optischen Weg umfasst.

21. System gemäß Anspruch 13, worin das optische Teilsystem eine Kamera in dem optischen Weg umfasst.
biologischen Materials in der Probe ausgelegt ist.

22. System gemäß Anspruch 13, worin das Computerteilsystem zur Analyse biologischen Materials in der Probe ausgelegt ist.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

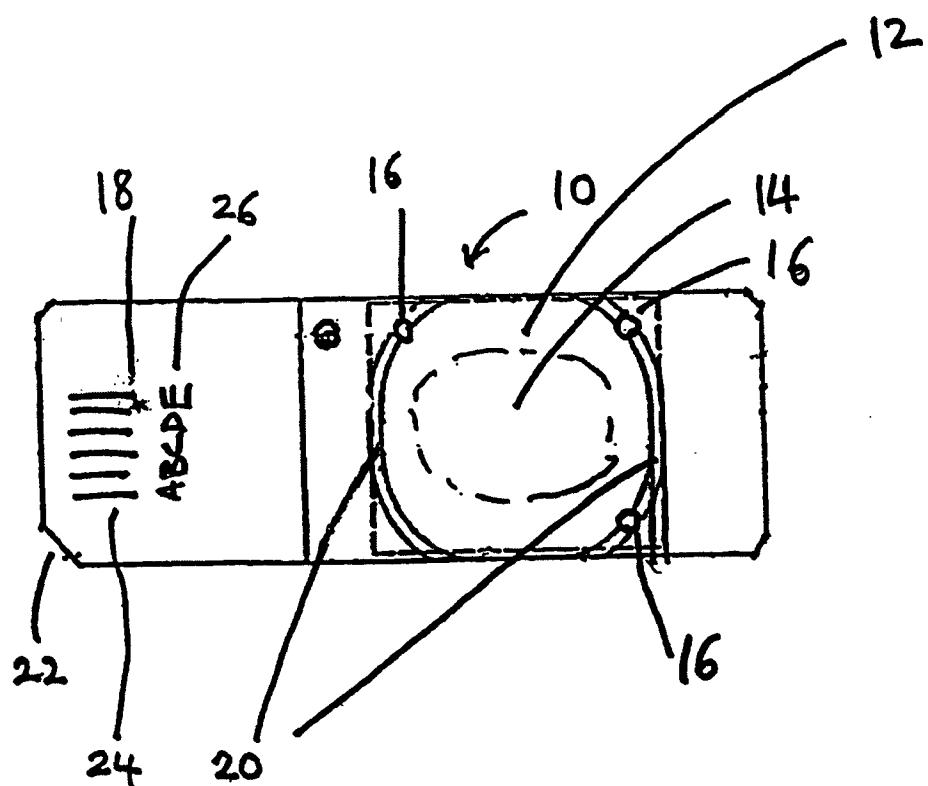


FIG. 1

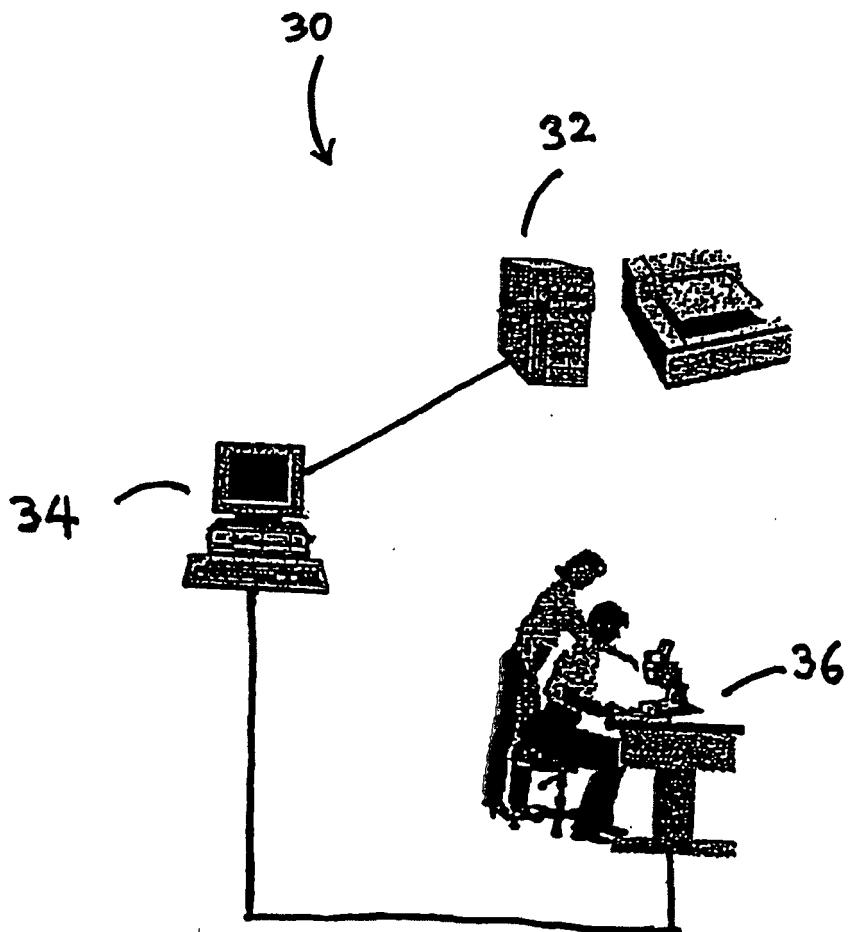


FIG. 2

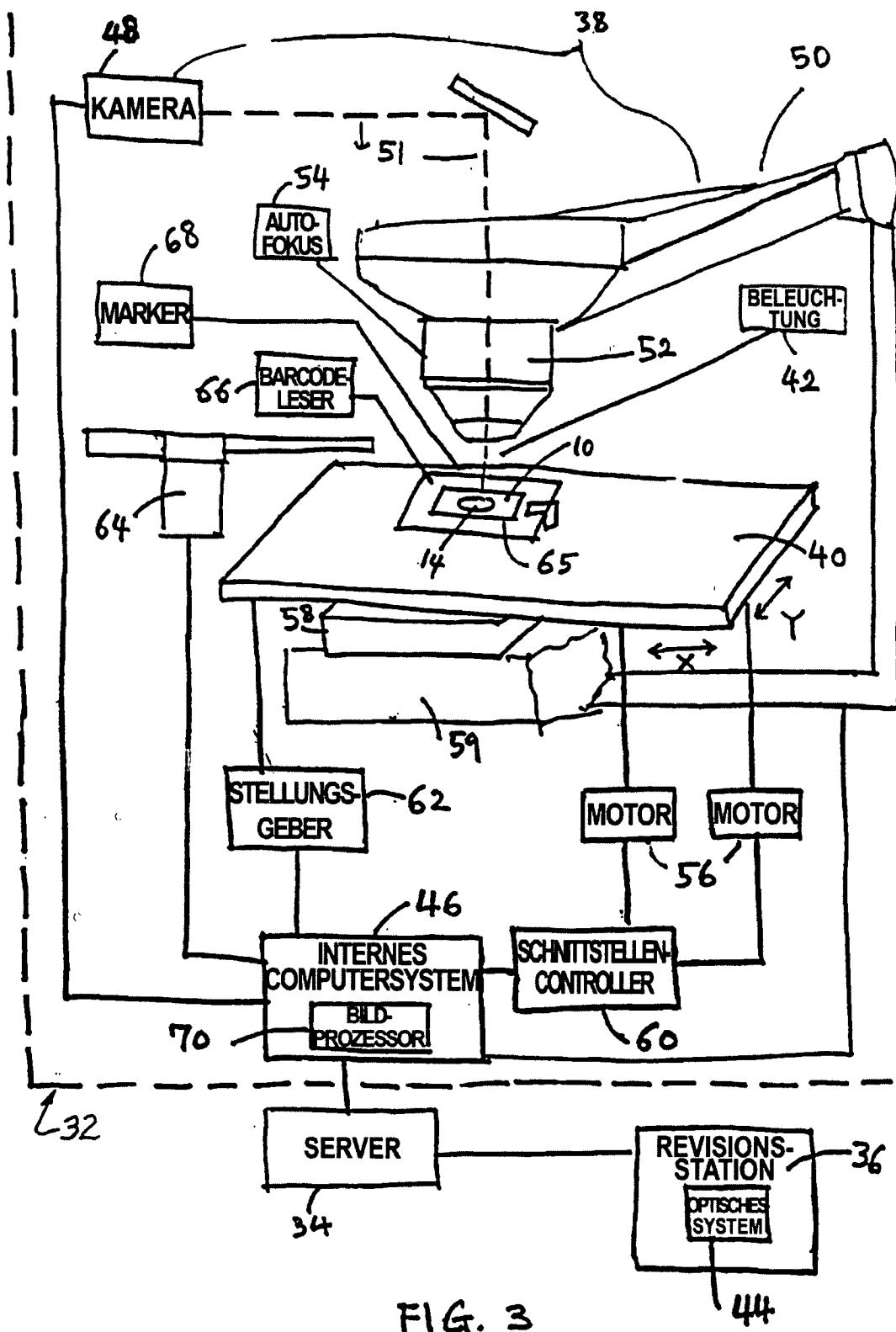


FIG. 3

