



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112400103 A

(43) 申请公布日 2021.02.23

(21) 申请号 201980046152.6

(22) 申请日 2019.07.09

(30) 优先权数据

LU100870 2018.07.09 LU

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.01.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/068371 2019.07.09

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/011773 DE 2020.01.16

(71) 申请人 生德奈股份有限公司

地址 德国易北河畔弗赖堡

(72) 发明人 约纳斯·申杜贝 朱利安·里巴

凯文·普夫勒加尔

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240

代理人 曲在丹

(51) Int.Cl.

G01N 15/02 (2006.01)

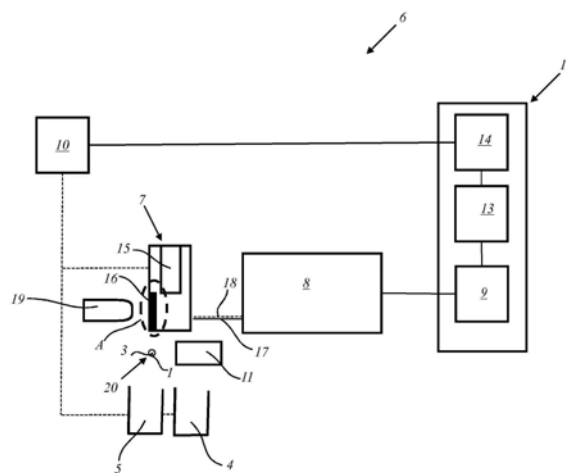
权利要求书3页 说明书9页 附图2页

(54) 发明名称

用于检查液体样品的方法和分配装置

(57) 摘要

本发明涉及用于检查液体样品的方法,该液体样品包含液体和位于液体中的至少一个细胞和/或位于液体中的至少一个颗粒,其中在该方法中,确定包含有关样品区域的信息的至少一个数据元素。该方法的特征在于将数据元素提供给训练算法,该训练算法基于该数据元素产生结果,并且在于包括排出至少一些液体样品的分配方法是基于该结果。



1. 一种用于检查液体样品 (20) 的方法, 所述液体样品 (20) 具有液体 (1) 和位于所述液体 (1) 中的至少一个细胞 (3) 和/或位于所述液体 (1) 中的至少一个颗粒, 其中通过所述方法确定包含有关样品区域 (2) 的信息的至少一个数据元素, 其特征在于将所述数据元素提供给训练算法, 所述训练算法基于所述数据元素产生结果, 并且在于分配方法是基于所述结果, 所述分配方法包括排出所述液体样品 (20) 的至少一部分。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于检查在所述样品区域 (2) 中是否布置了预定数目的细胞 (3) 和/或颗粒。

3. 根据权利要求2所述的方法, 其特征在于

a. 当在所述样品区域 (2) 中布置预定数目的细胞 (3) 和/或颗粒时, 向所述训练算法提供所述数据元素, 和/或在于

b. 如果在所述样品区域 (2) 中未布置预定数目的细胞 (3) 和/或颗粒, 则不向所述训练算法提供所述数据元素。

4. 根据权利要求2或3所述的方法, 其特征在于

a. 通过所述训练算法或另一种训练算法确定在所述样品区域中布置的细胞和/或颗粒的数目, 或者在于

b. 通过所述训练算法或另一种训练算法确定在所述样品区域中布置的细胞和/或颗粒的数目, 并且检查在所述样品区域中是否布置了预定数目的细胞 (3) 和/或颗粒, 或者在于,

c. 通过不能训练的算法确定在所述样品区域中布置的细胞和/或颗粒的数目, 并且检查在所述样品区域中是否布置了预定数目的细胞 (3) 和/或颗粒。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其特征在于所述数据元素是测量信号或图像信号。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法, 其特征在于仅将所述数据元素的一部分提供给所述训练算法。

7. 根据权利要求5或6所述的方法, 其特征在于从所述图像信号产生图像。

8. 根据权利要求7所述的方法, 其特征在于

a. 确定所述细胞 (3) 和/或所述颗粒在所述图像中的位置, 或者在于

b. 确定具有所述细胞 (3) 和/或所述颗粒的图像部分, 并且在于仅将包含所述图像部分的所述图像信号的部分提供给所述训练算法。

9. 根据权利要求7或8所述的方法, 其特征在于所述图像显示接收所述样品区域 (2) 的分配器 (7) 或接收所述样品区域 (2) 的分配器 (7) 的一部分。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法, 其特征在于所述分配方法包括确定要分配的所述液体样品 (20) 的储存位置。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法, 其特征在于根据按需滴加的操作方式实施流体排出。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的方法, 其特征在于所述训练算法是人工神经网络的一部分和/或包含至少一个人工神经网络。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的方法, 其特征在于

a. 所述结果基于所述数据元素向至少两个类别之一的分类, 和/或

b. 所述结果是细胞性质和/或颗粒性质的预测或细胞性质和/或颗粒性质的估计值。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法, 其特征在于在将所述数据元素提供给所述算法之前训练所述算法。

15. 根据权利要求14所述的方法, 其特征在于将类别分配给至少一个训练数据元素。

16. 根据权利要求15所述的方法, 其特征在于所述训练数据元素的类别分配取决于基于所分配的液体样品的测量数据。

17. 根据权利要求14至16中任一项所述的方法, 其特征在于通过机器学习训练所述算法。

18. 根据权利要求14至17中任一项所述的方法, 其特征在于确定多个第一训练数据元素和确定多个第二训练数据元素。

19. 根据权利要求18所述的方法, 其特征在于将至少一个第二训练数据元素分配给每个第一训练数据元素。

20. 根据权利要求18或19所述的方法, 其特征在于基于所述第二训练数据元素形成至少两个类别。

21. 根据权利要求18至20中任一项所述的方法, 其特征在于将所述类别和/或所述第一训练数据元素和/或所述第二训练数据元素传输至所述算法。

22. 根据权利要求1至21中任一项所述的方法, 其特征在于将所述训练算法再训练。

23. 根据权利要求1至22中任一项所述的方法, 其特征在于所述数据元素包含有关在所述样品区域中布置的所述细胞的细胞性质的信息和/或有关在所述样品区域中布置的所述颗粒的颗粒性质的信息。

24. 一种分配装置(6), 其包含用于实施根据权利要求1至23中任一项所述的方法的构件。

25. 根据权利要求24所述的分配装置, 其特征在于

a. 用于排出液体样品(20)的分配器(7), 或者在于

b. 用于排出液体样品(20)的分配器(7), 其中所述样品区域(2)布置在所述分配器(7)中和/或能够通过所述分配器(7)排出。

26. 根据权利要求24或25所述的分配装置(6), 其特征在于用于产生所述样品区域(2)的图像的光学检测装置(8)。

27. 根据权利要求24至26中任一项所述的分配装置(6), 其特征在于用于评价是否在所述样品区域(2)中布置了预定数目的细胞(3)和/或颗粒的评价装置(9)。

28. 根据权利要求24至27中任一项所述的分配装置(6), 其特征在于用于将所述数据元素分类的分类器(13)。

29. 根据权利要求28所述的分配装置(6), 其特征在于所述分类器(13)是人工神经网络的一部分和/或包含至少一个人工神经网络。

30. 根据权利要求24至29中任一项所述的分配装置(6), 其特征在于置换装置(10), 通过所述置换装置(10)可以置换所述分配器(7)和/或用于接收所述液体样品(20)的容器(4)和/或丢弃容器(5), 以用于接收所述液体样品(20), 其中置换过程基于所述结果。

31. 根据权利要求24至30中任一项所述的分配装置(6), 其特征在于用于使排出的所述液体样品(20)偏转的偏转装置, 和/或用于吸掉排出的所述液体样品(20)的吸引装置, 其中偏转过程和/或吸引过程基于所述结果。

32. 一种计算机程序,其包含当通过计算机(12)执行所述程序时,使所述计算机实施根据权利要求1至23中任一项所述的方法的指令。

33. 一种数据载体,其上储存有根据权利要求32所述的计算机程序。

34. 一种数据载体信号,其传输根据权利要求32所述的计算机程序。

用于检查液体样品的方法和分配装置

技术领域

[0001] 本发明涉及用于检查液体样品的方法,该液体样品具有液体和位于液体中的至少一个细胞和/或位于液体中的至少一个颗粒,其中使用该方法确定包含有关样品区域的信息的至少一个数据元素。本发明还涉及包括用于实施该方法的构件的分配装置。

[0002] 本发明还涉及计算机程序、在其上储存计算机程序的数据载体和计算机程序传输的数据载体信号。

背景技术

[0003] 根据现有技术已知通过单克隆细胞系产生活性物质,如单克隆抗体及其它蛋白。这些是全部从单个亲代细胞遗传的细胞群体。单克隆细胞系的产生是所必需的,因为这是确保该群体的所有细胞具有大致相同的基因组以产生活性成分的唯一途径。

[0004] 为了产生单克隆细胞系,将细胞单个输送至微滴板的容器中。通过基因修饰宿主细胞系并分离这些修饰的细胞产生了要输送的细胞。使用例如自由射流压力法或移液将单个细胞沉积在微滴板中。

[0005] 分配装置可以用于沉积单个细胞。根据现有技术,可以通过它将液滴排出到容器中的分配装置是已知的。已知在排出液滴之前,进行检查以确定液滴中是否不存在细胞或存在单个或多个细胞。基于检查结果,将液滴排出到容器或丢弃容器中。在分配方法之后,排出到容器中的细胞可以在各自容器中增殖。

[0006] 已知的分配装置的缺点在于将液滴排出到容器中而未检查细胞质量。因此,可能发生将死细胞引入容器的情况。这是不利的,因为在相应容器中将不会发生细胞培养,由于容器个数限制和有限的处理时间,这是不利的。可以在将它们分配到容器中之前手动检查细胞,但是这是不经济的,并因此在实践中不可行。

[0007] EP 2 042 853 A1公开了一种分析设备,其中使用记录图像分析位于两块玻璃板之间的生物样品。

[0008] 因此,本发明的目标在于改善分配方法。

发明内容

[0009] 通过具有一开始所提及的类型的方法实现所述目标,其特征在于将数据元素提供给基于该数据元素产生结果的训练算法,并且在于基于该结果包括排出至少一部分液体样品的分配方法。

[0010] 另外,通过具有用于实施该方法的构件的分配装置实现该目标。

[0011] 具体地,通过一种分配装置实现该目标,该装置用产生包含有关样品区域的信息的至少一种数据元素的光学检测设备执行检查液体样品的方法,该液体样品具有液体和位于液体中的至少一个细胞和/或位于液体中的至少一个颗粒,其特征在于可以向训练算法,具体地,储存在分配装置的分类器中的训练算法提供该数据元素,其基于该数据元素产生结果,并且在于基于该结果包括排出至少一部分液体样品的分配方法。

[0012] 根据本发明的方法具有以下优势：训练算法自动（即无需实验室人员）进行预测或确定影响该分配方法的估计值。基于所提供的元素，训练算法可以例如预测与液体一起排出的细胞是否会很快死亡，或者它可以估计要分配的细胞是否是死细胞。这种认识是有利的，因为以这种方式，以简单的方式防止了死细胞或死亡概率高的细胞分配到容器中。相反，可以确保将这些细胞排出到丢弃容器中。因此，实验室操作效率由于训练算法而提高。由于在该分配方法期间，考虑了细胞质量和/或颗粒质量，因此这是可能的。

[0013] 通过该分配装置排出的液体样品可以具体地是自由飞行的液滴。作为另外一种选择，该排出液体样品可以是液体射流，其在从该分配装置的分配器排出后，分解成单个液滴。该分配装置可以是液滴产生器。所分配的液体具有1p1（皮升）至50n1（纳升）的范围内的体积。

[0014] 排出液体样品可以不包含细胞和/或颗粒。作为另外一种选择，排出液体样品可以包括单个细胞和/或单个颗粒。作为另外一种选择，排出液体样品可以包括不止一个单个细胞和/或不止一个单个颗粒。

[0015] 液体样品的液体可以具有有助于细胞生长的组成。该颗粒可以是玻璃或聚合物珠并且具有与细胞基本相同的体积。该细胞是生物细胞，具体地，该细胞是能够自主繁殖和自保存的最小生命单位。

[0016] 训练算法是可以基于所学知识评价数据（如所提供的元素）的算法。为了能够评价数据，该算法必须首先进行以下详细描述的训练。在训练中，算法学习使用实例并且可以在学习阶段结束后总结它们。这意味着该算法不机械学习实例，而是认识训练数据中的模式和/或规律。这也使得该算法能够评价未知的数据，如元素。

[0017] 在具体的实施方式中，可以检查在样品区域中是否布置了预定数目的细胞和/或颗粒。具体地，该分配装置的评价装置可以用于确定在样品区域中是否布置了单个细胞和/或单个颗粒。另外，该评价装置可以用于确定样品区域中是否不存在细胞和/或颗粒。作为另外一种选择或附加地，该评价装置可以用于确定样品区域中是否布置了不止一个细胞和/或不止一个颗粒。

[0018] 作为另外一种选择或附加地，可以通过训练算法确定样品区域中布置的细胞和/或颗粒的数目。另外，该算法可以检查样品区域中是否布置了预定数目的细胞和/或颗粒。

[0019] 作为另外一种选择，可以通过另一种训练算法确定样品区域中布置的细胞和/或颗粒的数目。此外，另一种训练算法可以用于检查样品区域内是否包含了预定数目的细胞和/或颗粒。可以将通过另一个训练算法的确定和/或测试结果传输至训练算法。

[0020] 通过检查样品区域中是否存在至少一个细胞和/或至少一个颗粒，可以知道在下一步中要分配的液体样品中或者在下一步中要分配的液体中是否存在特定数目的细胞和/或颗粒。具体地，可以知道在要分配的液滴或多个液滴中是否未布置或布置了一个或多个细胞和/或是否未布置或布置了一个或多个颗粒。

[0021] 知道位于样品区域中的细胞和/或颗粒的数目还具有以下优势：将该信息用于决定是否将数据元素提供给训练算法。具体地，如果在样品区域中存在单个细胞和/或单个颗粒，则将数据元素提供给训练算法。如果在容器中仅包含单个细胞和/或单个颗粒，则由于对于进一步研究有利，因此将进行该工作。因此，仅将其中仅布置了单个细胞和/或单个颗粒的液体样品提供给容器。该容器可以是微滴板的一部分。

[0022] 作为另外一种选择,可以通过不能训练的算法确定样品区域中布置的细胞和/或颗粒的数目。这提供了以下优势:对于算法,不需要复杂的训练阶段来确定细胞和/或颗粒数目。

[0023] 如果样品区域不含任何细胞和/或颗粒或者如果样品区域不含预定数目的细胞和/或颗粒,则无法将数据元素提供给训练算法或者训练算法将终止数据元素的进一步处理以确定结果。这提供了减少计算工作量的优点,因为仅在样品区域在液体中含有单个细胞和/或单个颗粒的情况下使用训练算法和/或进一步处理数据元素。在这种情况下,可以将液体样品排出到丢弃容器。

[0024] 数据元素可以含有有关样品区域的一条或多条信息。具体地,该数据元素可以是测量信号或光信号或图像信号。该数据元素可以含有有关布置在样品区域的液体中的细胞的细胞性质和/或布置在样品区域的液体中的颗粒的颗粒性质的至少一条信息。

[0025] 在进一步的实施方式中,可以从图像信号产生图像。该分配装置可以具有光学检测装置,如照相机,其用于产生样品区域的图像。当确定多个数据元素,具体地为多个图像信号,具体地使其时间交错(staggered)时,可以产生多个图像。具体地,该图像可以显示接收样品区域的分配装置的分配器或接收样品区域的分配器的一部分。具体地,该图像可以显示分配器的排出通道或排出通道的一部分。数据元素,具体地为图像信号,包含产生图像所必需的所有必要信息。

[0026] 该分配器可以用于排出液体样品。具体地,排出或者可以通过分配器排出样品区域。

[0027] 该图像可以是明场图像或荧光图像或暗场图像或相衬图像。有可能多个图像显示相同细胞,但是从不同角度和/或在不同时间。

[0028] 可以仅向训练算法提供部分数据元素。在这种情况下,可以确定包括细胞和/或颗粒的图像部分。可以仅向训练算法提供一部分包含该图像部分的图像信号。这提供了以下优势:训练算法不需要检查整个图像信号,而是仅检查含有该图像部分的一部分图像信号。这减少了计算工作量。作为另外一种选择或附加地,如果预定数目的细胞和/或颗粒包含在样品区域中,则可以仅向训练算法提供数据元素。如果样品区域含有单个细胞和/或单个颗粒,则可以将数据元素提供给训练算法。

[0029] 可以确定细胞和/或颗粒在样品区域和/或图像中的位置。这可以通过其它算法发生。可以通过评价所产生的图像,以简单的方式确定细胞和/或颗粒的位置。在知道细胞和/或颗粒在图像中的位置后,可以产生如上所述的图像部分。该图像部分可以完全含有细胞和/或颗粒。该图像部分可以具有预定尺寸。

[0030] 在具体的实施方式中,该分配方法还可以包括确定要分配的液体样品,具体地为液滴的储存位置。因此,可以以简单的方式确保例如将死细胞排出到丢弃容器中,而另一方面,将活细胞排出到不同的容器中。在确定储存位置后,可以将液体样品分配到容器或丢弃容器中。

[0031] 可以根据按需滴加的操作方式来进行样品排出。在这种情况下,该分配装置提供了分散且不连续的样品排出。为了实施按需滴加的操作方式,该分配装置可以具有致动装置,例如,其可以是压电操纵的致动器。该分配器可以具有通过该致动装置致动的部分,具体地为机械膜。当致动该致动装置时,从该分配器喷射出液体样品,具体地为液滴。

[0032] 该训练算法可以是人工神经网络的一部分和/或人工神经网络可以是该训练算法的一部分。这使得有可能以特别简单的方式确定细胞和/或颗粒是将分配到丢弃容器中还是容器中。应理解人工神经网络是单个信息处理单元的集合,该信息处理单元被称为神经元并且在网络体系结构中分层布置。

[0033] 在具体的实施方式中,该算法可以是用于对可以从如上所述的数据元素中产生的图像分类的卷积神经网络。该神经网络也被称为卷积神经网络。卷积神经网络由至少一个卷积层、至少一个隐蔽层和至少一个完全网络层组成。

[0034] 作为神经网络的替代,还可以提供另一种可训练的算法。该算法可以是支持向量机(例如,2范数SVM(2-norm SVM))、线性回归、递增网络,概率提升树、线性判别分析、关联向量机、随机森林法、最近邻法或它们的组合。

[0035] 训练算法的结果可以基于数据元素向至少两个类别之一的分类。类别可以基于细胞性质和/或颗粒性质。通过将该数据元素分类,进行细胞性质和/或颗粒性质的预测或者确定细胞性质和/或颗粒性质的估计值。该估计值可以是例如细胞是否死亡的概率值或者细胞和/或颗粒直径的估计值。因此,该结果可以是细胞性质和/或颗粒性质的预测或细胞性质和/或颗粒性质的估计值。

[0036] 该细胞性质可以是细胞类型、细胞繁殖力、基因型或表型,细胞周期状态和/或细胞条件。类别指明了各个细胞性质。因此,在其中细胞性质是细胞状态的情况下,一类可以涉及“活细胞”而另一类是“死细胞”。作为另外一种选择或附加地,类别是基于细胞是否染色或者细胞是否完整可获得的。另外,类别是基于基因表达或蛋白,具体地某些蛋白的产生的高低是可能或存在的,或者细胞快速还是慢速生长或分裂而可获得的。另外,类别是可获得的,其中根据在后续分子分析中将实现高质量结果的概率高低进行分类。这种分子分析可以例如是单个分配细胞的整个基因组或基因组的一部分和/或整个转录组或转录组的一部分的测序。

[0037] 该训练算法可以通过将所学习的知识应用于所产生的图像来预测细胞性质和/或颗粒性质和/或估计细胞性质和/或颗粒性质。通过使用该训练算法,例如,可以估计图中所示的细胞是死是活。这使得该算法能够用于使分离后将生长成集落的活细胞数目最大化。

[0038] 可以通过分类器将该数据元素分类。该分类器可以是人工神经网络的一部分和/或人工神经网络是该分类器的一部分。

[0039] 在具体的实施方式中,可以在将数据元素提供给算法之前,在训练过程中训练该算法。可以使用机器学习训练算法。训练过程的目的是获得能够评价所提供的数据元素的知识。在机器学习中,知识是从经验中人为产生的。如以下将描述的,这是通过将大量训练数据提供给算法来实现的。

[0040] 可以在将它们提供给算法之前,将至少一类分配给单个训练数据元素。单个训练数据元素向各类的分配可以基于测量数据。测量数据可以基于从分配装置中排出的具有单个细胞和/或单个颗粒的液体样品。

[0041] 在训练过程期间,可以首先确定多个第一训练数据元素和多个第二训练数据元素。第一训练数据元素可以分别包含有关样品区域的至少一条信息。第二训练数据元素可以分别包含有关细胞性质和/或颗粒性质的至少一条信息。可以将至少一个第二训练数据元素分配给第一训练数据元素。

[0042] 当样品区域和/或液体样品处于分配器中时,可以确定第一训练数据元素。作为另外一种选择,当分配器已排出样品区域和/或液体样品和样品区域和/或液体样品位于容器中时,可以确定第一训练数据元素。

[0043] 可以在已确定第一训练数据元素之后,按时间顺序确定第二训练数据元素。优选地,在液体样品和/或样品区域已排出到该容器中之后,确定第二训练数据元素。可以在液体样品已排出到该容器中之后,在预定时间段,具体地几天之后,进行第二训练数据元素的确定,具体地细胞性质和/或颗粒性质的测量。在已确定第二训练数据元素之后,可以将至少一个第二训练数据元素分配给每个第一训练数据元素。该分配可以是例如计算机程序自动的,或者通过实验室人员进行的。

[0044] 可以从第一训练数据元素产生大量图像。可以将至少一种细胞性质,如细胞状态、细胞类型等分配给每个图像。

[0045] 还可以在训练过程期间形成至少两个类别。该类别可以基于第二训练数据元素。具体地,该类别可以基于细胞性质和/或颗粒性质。因此,对于不同的细胞类型形成不同的类别和/或基于细胞状态形成不同的类别是可获得的。可以手动产生类别。作为另外一种选择,还可以自动产生类别。在已形成类别之后,可以将各个第二训练数据元素分配给一个类别。

[0046] 将第一训练数据元素、第二训练数据元素及其向第一训练数据元素的分配和所形成的类别提供给算法以用于训练该算法。训练的目标是使该算法识别第一训练数据元素和第二训练数据元素之间存在的类型和/或原理,并因此使其有可能在未来对所提供的数据元素进行分类。因此,使用数据元素在相应类别中的分类,可以在实验室中容易地预测或估计细胞性质和/或颗粒性质。

[0047] 该训练算法可以再训练。一方面,如果使用具有不同于先前训练算法的细胞类型的性质,如不同的形态的细胞类型,则这是有用的。另一方面,例如,如果仅在第一训练过程中形成依赖于细胞状态的类别并且根据另一种细胞性质的分类是所期望的,则这是有用的。为了使根据第二细胞性质的分类是可能的,则必须实施第二训练过程,其中例如形成了依赖于细胞类型的类别。在实施两个训练过程之后,该算法能够根据细胞类型和根据具有不同细胞生长的细胞对数据元素分类。

[0048] 该分配装置可以具有可以通过其置换用于接收液体样品的分配器和/或容器和/或用于接受液体样品的丢弃容器的用于接收液体样品的置换装置(displacement device),其中置换过程取决于结果,具体地为数据元素的分类。例如,如果已将数据元素分类为其中例如分类为死细胞的类,则该置换装置将以将液体样品排出到丢弃容器中的方式置换该分配器。

[0049] 另外,如果在排出液体样品中不包含细胞和/或不包含预定数目的细胞和/或颗粒,则可以以将液体样品排出到丢弃容器中的方式,通过置换装置置换该分配器和/或容器和/或丢弃容器。相反,如果在液体中布置了单个细胞和/或单个颗粒,则可以将排出液体排出到容器中。

[0050] 该分配装置可以具有偏转和/或吸引装置。将该偏转装置用于使排出液体样品,具体地为排出液滴偏转。将该吸引装置用于吸掉排出液体样品,具体地为排出液滴。可以使排出液体样品偏转或吸掉至丢弃容器。作为另外一种选择,可以将排出液体样品分配到容器

中,具体地为微滴板的容器中。

[0051] 可以在排出液体样品进入容器,具体地微滴板容器之前发生偏转和/或吸引。如果在排出液体中未布置细胞和/或颗粒,则可以使排出液体样品偏转或吸掉。作为另外一种选择,如果在液体中布置的细胞和/或颗粒数目大于预定值,具体地大于1,则可以使排出液体偏转和/或吸掉。

[0052] 另外,偏转和/或吸掉可以基于训练算法的结果。具体地,偏转和/或吸掉可以基于其中分类了数据元素的类别。如果将数据元素分入其中例如分类为死细胞的类别,则激活偏转和吸引装置,从而使排出液体样品偏转和/或吸掉。

[0053] 包含当通过计算机执行程序时,使计算机实施根据本发明所述的方法的命令的计算机程序是特别有利的。在其上存储了根据本发明的计算机程序的数据载体也是有利的。另外,传输根据本发明的计算机程序的数据载体信号是有利的。

附图说明

[0054] 在附图中示意性地示出了本发明的主题,其中相同或具有相同作用的元件大多设有相同的附图标记。在附图中:

[0055] 图1示出了根据本发明的分配装置,

[0056] 图2示出了根据本发明的分配装置的分配器的一部分的放大视图,

[0057] 图3示出了用于训练算法的训练过程中的顺序,和

[0058] 图4示出了用于通过训练算法检查液体样品的方法顺序。

具体实施方式

[0059] 图1显示了根据本发明的分配装置6,其具有用于排出液体样品20的分配器7。液体样品20具有液体1和布置在液体1中的至少一个细胞3和/或布置在液体1中的至少一个颗粒。此外,分配装置6具有光学检测装置8,其用于光学检测分配器7的排出通道16的至少一部分。分配器7可以具有流体室15,其中布置和/或引入了液体样品20。液体室15流体连接至排出通道16。

[0060] 光学检测装置8具有成像装置(未显示),如照相机,其用于产生排出通道16的至少一部分的图像,以及用于引导光的其它光学元件(未显示)。为了产生图像,通过照明光17照射排出通道16的至少一部分,并通过光学检测装置8检测从排出通道16的至少一部分发出的检测光18。成像装置基于所检测的检测光18产生了排出通道16的至少一部分的图像。

[0061] 光学检测装置8电连接至计算机12的评价装置9。评价装置9可以基于所产生的图像确定包含在排出通道16的至少一部分中的细胞3和/或颗粒的数目。

[0062] 计算机12具有电连接至评价装置9的分类器13。分类器13是人工神经网络的一部分和/或具有人工神经网络。在分类器13中存储了算法,该算法在由光学检测装置8产生的图像已产生之后生成结果。

[0063] 另外,计算机12具有控制装置14。基于来自分类器13的结果,控制装置14控制分配器7的分配方法。控制装置14电连接至置换装置10。置换装置10能够以可将液体样品20排出到所期望的储存位置的方式置换分配器7和/或容器4和/或丢弃容器5。

[0064] 另外,控制装置14可以控制分配装置6的偏转和/或吸引装置11。如果液体1中未布

置细胞3和/或颗粒或者如果液体1中布置了多个细胞3和/或多个颗粒,则控制装置14能够以所分配的液体样品20偏转和/或吸掉的方式控制偏转和/或吸引装置11。

[0065] 在这种情况下,控制装置14能够基于分类器13的结果控制置换装置10和/或偏转和/或吸引装置11。

[0066] 图1显示了其中分配器7已排放包含死细胞3的液体样品20,具体地为液滴的状态。将排出液体样品20排出到丢弃容器5。

[0067] 分配装置6具有致动装置19,其压在分配器7的部分上以致动分配器7。当将致动装置19压在分配器7的部分上时,排放液体样品20,具体地为液滴。致动装置19和光学检测装置8相对于分配器7彼此相对。分配器7由至少部分透明材料组成,从而可以通过光学检测装置8检测排出通道16的至少一部分。

[0068] 图2显示了分配器7的一部分的放大视图。具体地,图2显示了图1中短划线所示的排出通道16的区域A的放大视图。

[0069] 排出通道16完全充满了液体样品20的液体1。在这种情况下,通过光学检测装置8仅显示图2中短划线所示的排出通道16的部分。在短划线所示的分配器7的排出通道16的部分中布置液体样品20的样品区域2。在分配方法期间,沿展开方向R排出液体样品20。排出通道16在其远离流体室15的末端具有喷嘴-形末端。

[0070] 即使不从分配器7排出液体样品20,由于在喷嘴-形末端朝着远离流体室15的方向上的重量,布置在排出通道16的部分中的细胞3移动。

[0071] 图3显示了用于训练算法的训练过程中的顺序。算法存储在分类器13中。在第一训练步骤T1中确定第一训练数据元素。第一训练数据元素含有有关样品区域2的信息。通过光学检测装置8确定第一训练数据元素,其中在光学检测装置8中从第一训练数据元素产生图像。附图显示了接收样品区域2的排出通道16的至少该部分。

[0072] 在已确定第一训练数据元素之后,如果要分配的液体样品20具有单个细胞3和/或单个颗粒,则通过分配器7将液体样品20排出到微滴板的容器4中。然后,再次确定另一个第一训练数据元素,产生另外的图像并且将液体样品20排出到微滴板的另外的容器中。将该过程重复几次。在第一训练步骤T1结束时,将具有单个细胞3和/或单个颗粒的液体1布置在微滴板的每个容器4中,已知哪个细胞3布置在哪个容器4中。

[0073] 在已确定第一训练数据元素之后,在第二训练步骤T2中确定第二训练数据元素。为此目的,测量位于容器4中的细胞3的至少一种细胞性质和/或颗粒性质。具体地,可以测量细胞3在单个容器4中的生长速度,并因此可以获得有关细胞条件的结论和/或可以确定在容器4中包含的细胞类型。对其中包含液体样品20并因此包含细胞3的所有容器重复该过程。可以在液体样品20已排出到容器4后几天确定第二训练数据元素。显微镜和/或自动酶标仪可以用于测量细胞性质和/或颗粒性质。

[0074] 在第三训练步骤T3中,形成了至少两个类别。该类别取决于第二训练数据元素,具体地,取决于细胞性质和/或颗粒性质。细胞性质可以是细胞类型,例如,从而细胞类型中的各个类彼此不同。作为另外一种选择,细胞性质可以是细胞状态,从而该类别在细胞是死是活中彼此不同。在已形成类别之后,将第二训练数据元素分别分配给至少一个类别。作为另外一种选择,可以在第一和/或第二训练步骤T1、T2之前进行第三训练步骤T3。

[0075] 在第四训练步骤T4中,将至少一个第二训练数据元素分配给每个第一训练数据元

素。具体地,将至少一个细胞性质和/或颗粒性质分配给样品区域2的每个图像。因此,在第四训练步骤T4中,第一训练数据元素与第二训练数据元素有联系。这种联系是有利的,因为该算法因此可以认识到第一训练数据元素和第二训练数据元素之间的关系。例如,可以将细胞性质“活细胞”分配给所有第一训练数据元素,对此在第二训练步骤T2中进行的测量已显示各个容器中的细胞未死亡并因此发生细胞生长。

[0076] 在第五训练步骤T5中,形成了类别,并且将第一训练数据元素、第二训练数据元素及其向第一训练数据元素的分配用于通过机器学习训练该分类器。该算法使用所传输的信息来识别第一训练数据元素和第二训练数据元素之间的至少一种类型和/或规律。在训练过程已完成之后,训练算法是可用的。这表示训练算法可以将它已学习的知识应用于所提供的数据元素以单独使用数据元素来预测或估计细胞性质和/或颗粒性质。

[0077] 参考图4对其进行了更详细地解释。图4显示了用于通过训练算法检查液体样品20的方法顺序。在第一方法步骤S1中,通过光学检测装置8确定数据元素。另外,在第一方法步骤S1中,光学检测装置8从含有样品区域2的所确定的数据元素产生图像。

[0078] 在第二方法步骤S2中,从该图像去除缺陷。

[0079] 在第三方法步骤S3中,评价装置9检查样品区域2是否含有预定数目的细胞3和/或颗粒。这是使用其自己的算法进行的。具体地,评价装置9检查样品区域2是否正好含有一个单个细胞3和/或一个单个颗粒。

[0080] 如果确定样品区域2含有单个细胞3和/或单个颗粒,则在第四方法步骤S4中确定图像中的细胞3和/或颗粒的位置。随后,在第五方法步骤S5中,产生完全含有细胞3和/或颗粒的图像部分。

[0081] 在第六方法步骤S6中,将含有图像部分的图像信号传输到训练算法。在第七方法步骤S7中,训练算法基于所提供的图像部分产生了结果。该结果基于数据元素,具体地图像向训练算法中存储的类别之一的分类。由于该类别取决于细胞性质和/或颗粒性质,通过图像向类别之一的分类进行细胞性质和/或颗粒性质的预测。通过分类器13将图像分类为该类别之一。

[0082] 在第七方法步骤S7中,控制装置14根据结果,具体地为数据元素的分类来控制置换装置10和/或偏转和/或吸引装置11进行分类。

[0083] 如果在第三方法步骤S3中确定在液体样品中无细胞3和/或无颗粒和/或细胞3和/或颗粒的数目大于1,则省略方法步骤S3至S6,并且将液体样品20在第七方法步骤S7中排出到丢弃容器5中。

[0084] 附图标记列表:

[0085] 1 液体

[0086] 2 样品区域

[0087] 3 细胞

[0088] 4 容器

[0089] 5 丢弃容器

[0090] 6 分配装置

[0091] 7 分配器

[0092] 8 光学检测装置

- [0093] 9 评价装置
- [0094] 10 置换装置
- [0095] 11 偏转和/或吸引装置
- [0096] 12 计算机
- [0097] 13 分类器
- [0098] 14 控制装置
- [0099] 15 流体室
- [0100] 16 排出通道
- [0101] 17 照明光
- [0102] 18 检测光
- [0103] 19 致动装置
- [0104] 20 液体样品
- [0105] R 展开方向
- [0106] T1-T5 第一至第五训练步骤
- [0107] S1-S8 第一至第八方法步骤。

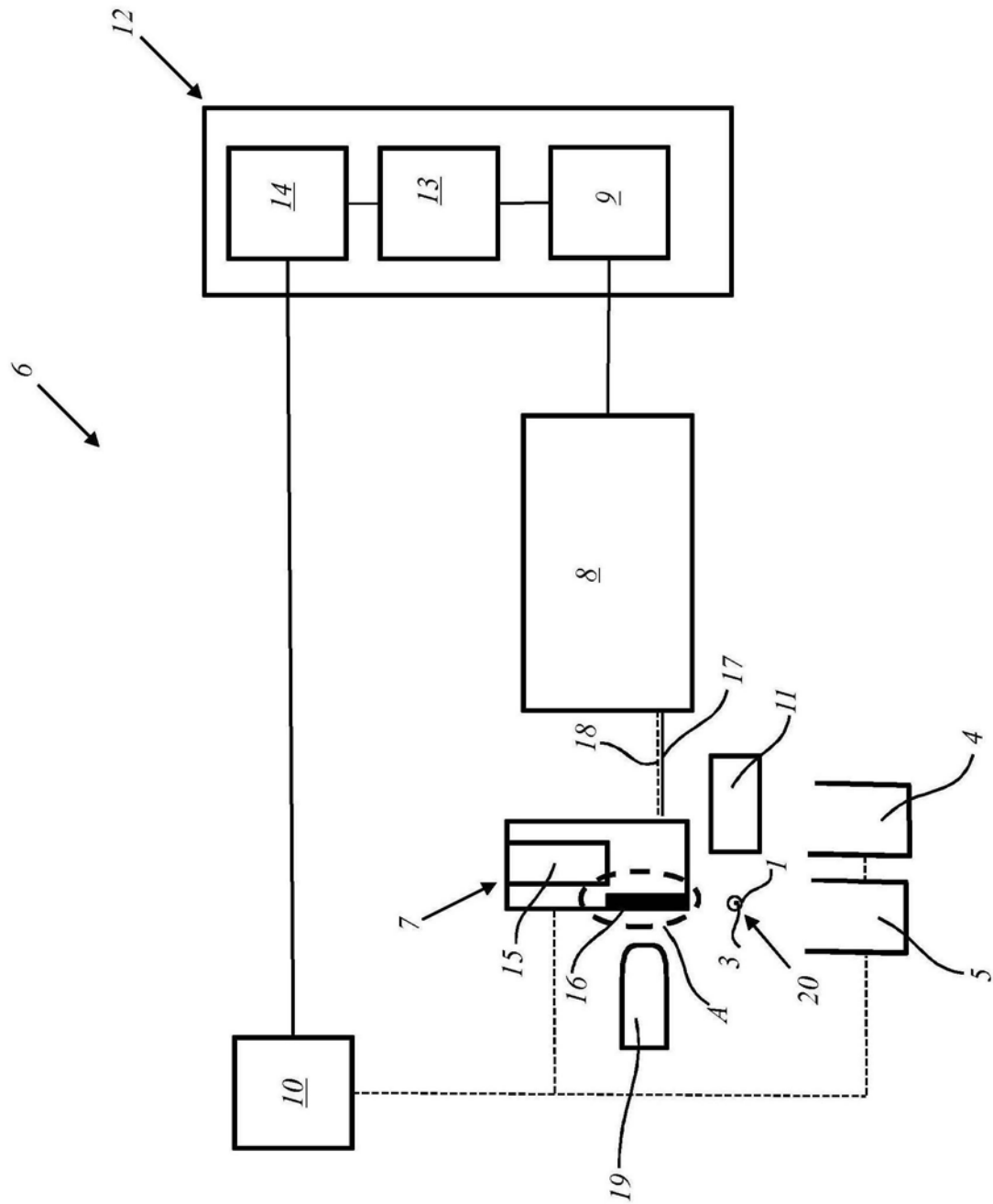


图1

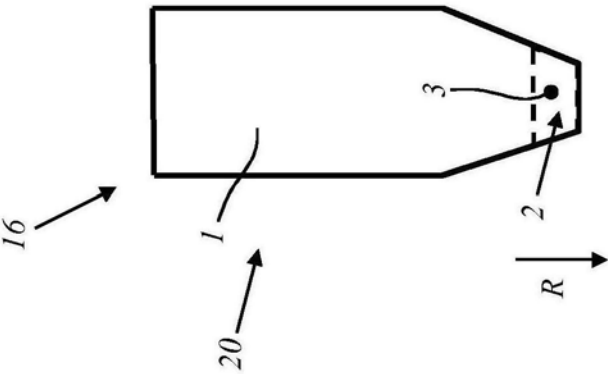


图2

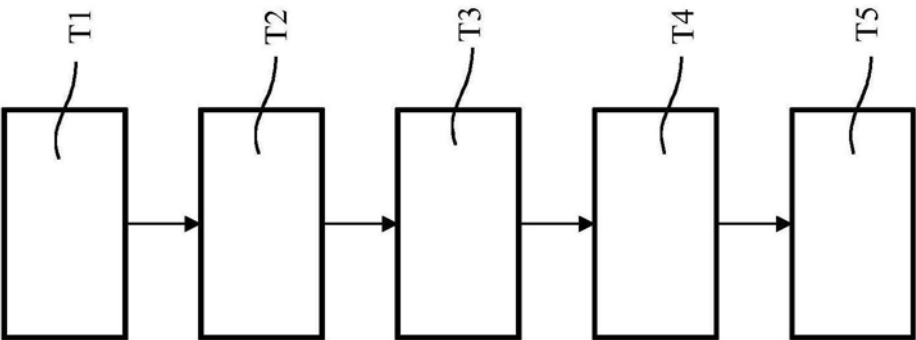


图3

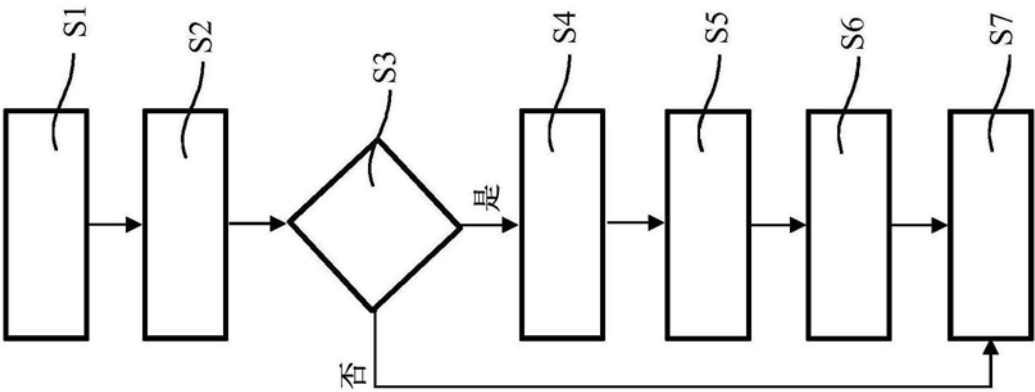


图4