



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2011148160/08, 20.04.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
20.04.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
28.04.2009 EP 09305369.2

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2013 Бюл. № 16

(45) Опубликовано: 10.06.2015 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: US20040085443 A1, 06.05.2004.  
US20080212866 A1, 04.09.2008. WO2008080403  
A1, 10.07.2008. RU2330265 C1, 27.07.2008

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 28.11.2011

(86) Заявка РСТ:  
IB 2010/051725 (20.04.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2010/125495 (04.11.2010)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

**ВАН ДЕЙК Эрик Мартинус Х. П. (NL),  
СТАЛЛИНГА Сьюрд (NL)**

(73) Патентообладатель(и):

**КОНИНКЛЕЙКЕ ФИЛИПС  
ЭЛЕКТРОНИКС Н.В. (NL)**

**(54) СПОСОБ МИКРОДИССЕКЦИИ И СИСТЕМА ОБРАБОТКИ ИНФОРМАЦИИ**

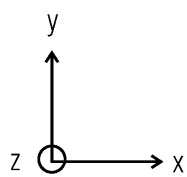
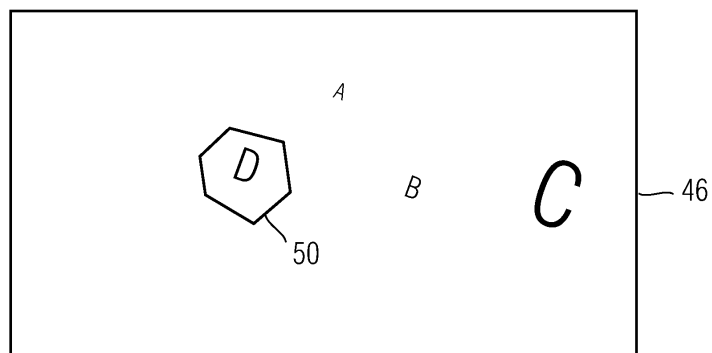
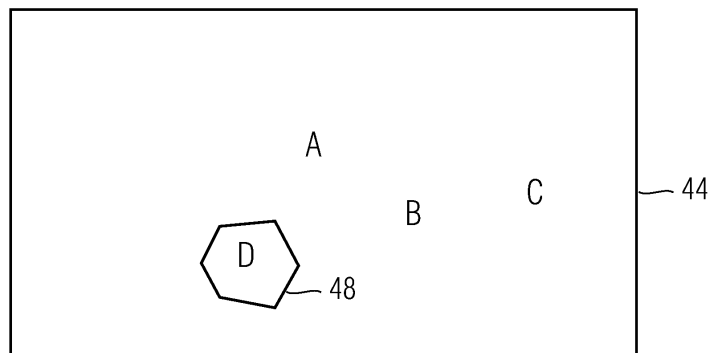
(57) Реферат:

Изобретение относится к области микроскопического исследования ткани и клеток. Техническим результатом является повышение точности извлечение материала из объекта в области биологии, гистологии или патологии. Способ содержит этапы, на которых: обеспечивают объект, содержащий биологический материал и включающий в себя множество смежных слоев и представляющую интерес особенность, простирающуюся через упомянутое множество смежных слоев; обеспечивают изображение среза первого из упомянутого множества смежных слоев, отрезанного от

объекта; генерируют изображение среза второго из упомянутого множества смежных слоев, отрезанного от объекта, задержку между отрезанием срезов первого и второго смежных слоев упомянутого множества смежных слоев выбирают из любого из часов, дней, недель, месяцев, годов; определяют представляющую интерес область на изображении среза второго слоя на основании представляющей интерес области на изображении среза первого слоя, определяют представляющую интерес область в срезе второго слоя на основании представляющей интерес области на изображении среза второго

слоя и извлекают материал из представляющей  
интерес области в срезе второго слоя. 4 н. и 12

з.п. ф-лы, 11 ил.



ФИГ. 9

RU 2553078 C2

RU 2553078 C2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*G06T 7/00* (2006.01)  
*G06K 9/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2011148160/08, 20.04.2010**

(24) Effective date for property rights:  
**20.04.2010**

Priority:

(30) Convention priority:  
**28.04.2009 EP 09305369.2**

(43) Application published: **10.06.2013 Bull. № 16**

(45) Date of publication: **10.06.2015 Bull. № 16**

(85) Commencement of national phase: **28.11.2011**

(86) PCT application:  
**IB 2010/051725 (20.04.2010)**

(87) PCT publication:  
**WO 2010/125495 (04.11.2010)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,  
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**VAN DEJK Ehrik Martinus Kh. P. (NL),  
STALLINGA S'jurd (NL)**

(73) Proprietor(s):

**KONINKLEJKE FILIPS EhLEKTRONIKS  
N.V. (NL)**

(54) **METHOD OF MICRODISSECTION AND INFORMATION PROCESSING SYSTEM**

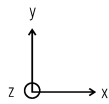
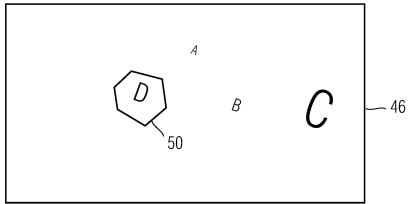
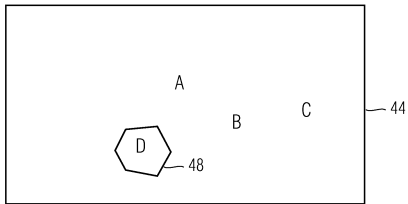
(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to field of microscopic examination of tissue and cells. Method contains stages at which: object, containing biological material and including multitude of adjacent layers and peculiarity of interest, extending through said multitude of adjacent layers are provides; picture of section of the first of said multitude of adjacent layers, cut from subject is provided; picture of section of the second of said multitude of adjacent layers, cut from object, is generated; delay between cutting sections of the first and the second adjacent layers of said multitude of adjacent layers is selected from any of hours, days, weeks, months, years; area of interest is determined on picture of the second layer section on the basis of area of interest on picture of the first layer section, area of interest is determined in section of the second layer on the basis of area of interest on picture of the second layer section and material is extracted from area of interest in the second layer section.

EFFECT: increased accuracy of extraction of material from object in the field of biology, histology or pathology.

16 cl, 11 dwg



ФИГ. 9

RU 2553078 C2

RU 2553078 C2

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В первом аспекте изобретение относится к способу для использования в биологии, гистологии и патологии.

Во втором аспекте изобретение относится к системе для использования в биологии, гистологии и патологии.

В третьем аспекте изобретение относится к носителю данных.

В четвертом аспекте изобретение относится к системе обработки информации для использования в биологии, гистологии и патологии.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Патолог играет центральную роль в диагностической части цикла наблюдения. Когда образец ткани берут из пациента во время биопсии, обычно именно патолог делает окончательный диагноз относительно характера и серьезности болезни (главным образом, связанной с раком) с помощью микроскопического исследования ткани и клеток из биопсии.

Предметное стекло микроскопа, содержащее материал из биопсии, обычно готовят в нескольких этапах следующим образом. Сначала материал обычно помещают в формалин для закрепления, а затем обрабатывают в парафиновом блоке, от которого отрезают тонкие (~5 мкм) срезы. Затем один из этих срезов помещают на стеклянную подложку микроскопа, после чего применяют одно или более красящих веществ, таким образом, что соответствующая клетка или части ткани являются видимыми с помощью микроскопа. Наконец, к срезу добавляют совмещающую жидкость/фиксатор, и тонкое (~170 мкм) покровное стекло микроскопа помещают сверху ткани, таким образом, что срез полностью запечатывают. Это дает возможность хранения предметного стекла, включающего в себя срез, в течение длительного времени (>10 лет). Часто также обязательно хранить парафиновые блоки в течение по меньшей мере десяти лет.

Несмотря на то что патология в настоящее время является аналоговой профессией имеется сильный стимул к движению к цифровой патологии, для того, чтобы улучшить эффективности и качество диагностики. Цифровая патология относится к оцифровыванию предметного стекла в лаборатории, чтобы хранить результирующие изображения в сервере, чтобы позволить легкий доступ с помощью патолога из его или ее рабочей станции, и к совместному использованию клинически важной информации с равными по положению и другими клиническими врачами. Принятие цифровой патологии давало бы в результате обработку предметных стекол больше не самим патологом, а вместо этого работу с цифровыми изображениями или другой клинической информацией для постановки его или ее диагноза.

Использование подходящего метода разделения, например микродиссекции с помощью лазера (лазерной микродиссекции), одного или нескольких небольших образцов, которые могут быть вырезаны из среза ткани и подвержены дополнительному молекулярному анализу, такому как генотипирование DNA или анализ профиля транскрипта RNA. Подготовка срезов ткани является почти аналогичной для случая срезов ткани патологии, с разницей в том, что в настоящее время не помещают покровное стекло на ткань, для того чтобы дать возможность извлечения и сбора выбранных образцов ткани. Гистологическое исследование выполняют с помощью микроскопического осмотра, дающего в результате выбор одной или нескольких областей, представляющих интерес. Часто этот выбор делают с помощью патолога и помечают на обратной стороне предметного стекла. Затем оператор может использовать сфокусированный лазерный луч для разрезания вдоль линии, которая разделяет область,

представляющую интерес, и окружающую ткань. Затем разделенную ткань собирают в корзину сбора с использованием клейкой ленты или с помощью катапультирования ее с помощью дефокусированного луча, после чего собранную ткань дополнительно обрабатывают. В настоящее время системы лазерной микродиссекции главным образом используют в исследовательских лабораториях.

Проблемой, стоящей на пути более широко распространенного принятия лазерной микродиссекции в обычной практике патологии, является тот факт, что современные системы микродиссекции не согласуются с существующей последовательностью операций патологии. В настоящее время невозможно выполнять лазерное разделение на образцах, которые используют для обычного диагноза, вследствие наличия покровного стекла на образце. Эти обычные предметные стекла не должны быть повреждены во время обработки. Кроме того, патолог в настоящее время должен обрабатывать физическое предметное стекло, чтобы указывать, какая область должна быть выбрана, что дает в результате больше предметных стекол, которые должны быть транспортированы в и из лаборатории. Это несоответствие в последовательности операций могло бы дополнительно увеличиваться с введением цифровой патологии, поскольку патолог тогда больше не будет обрабатывать никакие физические предметные стекла. Таким образом, имеется потребность в новой системе, которая интегрирует микродиссекции в цифровую последовательность операций патологии.

Задачей изобретения является облегчить объединенные этапы выбора области, представляющей интерес, в биологическом материале и извлечения материала из области, представляющей интерес. Другой задачей изобретения является то, чтобы облегчить управление последовательностью операций, вовлекающих по меньшей мере два отрезания среза, например, от одного и того же парафинового блока.

Эти задачи выполняют с помощью признаков независимых пунктов формулы изобретения. Кроме того, спецификации предпочтительных вариантов осуществления изложены в общих чертах в зависимых пунктах формулы изобретения.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ, в соответствии с первым аспектом содержит:

- предоставление цифрового первого изображения первого среза объекта, содержащего биологический материал;
- генерацию цифрового второго изображения второго среза объекта;
- определение области, представляющей интерес, на втором изображении на основании области, представляющей интерес, на первом изображении;
- определение области, представляющей интерес, во втором срезе на основании области, представляющей интерес, на втором изображении; и
- извлечение материала из области, представляющей интерес, во втором срезе.

С помощью извлечения материала из области, представляющей интерес, во втором срезе могут быть сделаны выводы о материале в области, представляющей интерес, в первом срезе, при допущении, что первый срез и второй срез являются достаточно похожими. С этой целью может быть выгодным, чтобы первый срез и второй срез были бы смежными до того, как отрезаны от объекта. Также, отрезание второго среза может содержать отрезание второго среза параллельно первому срезу. Объект может содержать или состоять из парафинового блока, содержащего биологический материал.

Предоставление первого изображения может содержать генерацию первого изображения. Кроме того, генерация первого изображения может содержать отрезание первого среза от объекта. Аналогично генерация второго изображения может содержать отрезание второго среза от объекта. Также следует заметить, что определение области,

представляющей интерес, во втором срезе и извлечение материала из области, представляющей интерес, во втором срезе могут чередоваться. В частности, область, представляющая интерес, во втором срезе может быть определена апостериори с помощью извлечения материала из второго среза на основании области, представляющей интерес, на втором изображении. В этом случае область, представляющая интерес, во втором срезе является областью, из которой извлечен материал.

Определение области, представляющей интерес, на втором изображении может содержать:

- определение геометрического преобразования, которое отображает позиции признаков на первом изображении в позиции аналогичных признаков на втором изображении; и
- применение геометрического преобразования к области, представляющей интерес, на первом изображении.

В этом контексте понятие “признак” относится к любой локализованной оптической характеристике на изображении, например пятну, линии или структуре. Пятно может быть, например, вследствие агломерации или увеличенной плотности клеток в области соответственного среза. Способ может содержать идентификацию признаков на первом изображении и на втором изображении с использованием способа обнаружения признаков или распознавания образов. Геометрическое преобразование, в частности, может быть составлением сдвига в плоскости изображения, поворотом вокруг оси, перпендикулярной плоскости изображения, и операцией масштабирования. Определение геометрического преобразования, таким образом, может вовлекать в себя определение вектора сдвига, угла поворота и коэффициента масштабирования, причем коэффициент масштабирования указывает отношение размера между первым изображением и вторым изображением.

Определение области, представляющей интерес, на втором изображении может содержать выравнивание первого изображения и второго изображения, так, что, по меньшей мере, некоторые признаки на первом изображении проецируются в аналогичные признаки на втором изображении и/или так, что максимизирована контрастность суперпозиции первого изображения и второго изображения. С этой целью способ может содержать идентификацию признаков на первом изображении и на втором изображении с использованием способа определения признаков или распознавания образов.

Определение области, представляющей интерес, во втором срезе и извлечение материала из него могут содержать

- определение, на основании области, представляющей интерес, на втором изображении, новой позиции инструмента отрезания относительно второго среза; и
- перемещение инструмента отрезания относительно второго среза в новую позицию.

Инструмент отрезания может быть, например, ножом, скальпелем или лазерным лучом.

Определение новой позиции может содержать обращение к справочной таблице или оценку функции, причем справочная таблица или функция относит позиции на втором изображении к позициям инструмента отрезания относительно второго среза или к информации, эквивалентной позициям инструмента отрезания относительно второго среза. Справочная таблица может быть цифровой справочной таблицей, хранимой в памяти или на носителе данных. Генерация справочной таблицы или модификация справочной таблицы равнозначна этапу калибровки.

Устройство или система, в соответствии со вторым аспектом изобретения, содержит:

- средство для предоставления цифрового первого изображения первого среза объекта, содержащего биологический материал;
- средство для генерации цифрового второго изображения второго среза объекта;
- средство для определения области, представляющей интерес, на втором изображении
- 5 на основании области, представляющей интерес, на первом изображении;
- средство для определения области, представляющей интерес, во втором срезе на основании области, представляющей интерес, на втором изображении; и
- средство для извлечения материала из области, представляющей интерес, во втором срезе.

10 Таким образом, предоставляют средства для выполнения способа, в соответствии с первым аспектом изобретения.

Средство для определения области, представляющей интерес, во втором срезе и для извлечения материала из него могут содержать:

- устройство для предоставления инструмента отрезания для вырезания материала
- 15 из второго среза;
- средство для определения, на основании области, представляющей интерес, на втором изображении, новой позиции инструмента отрезания относительно второго среза; и
- средство для перемещения инструмента отрезания относительно второго среза в
- 20 новую позицию.

Инструмент отрезания может быть, например, ножом, скальпелем или лазерным лучом. Устройство для предоставления инструмента отрезания может быть, например, ножом, скальпелем или лазером для генерации лазерного луча.

Средство для генерации второго изображения может содержать объектив микроскопа, а средство для извлечения материала может содержать лазер для генерации лазерного

25 луча, и устройство или система может быть сконфигурирована для передачи лазерного луча во второй срез с помощью объектива микроскопа. Таким образом, обеспечен по существу одинаковый маршрут света для формирования изображения среза и для лазерного луча, причем следует понимать, что свет лазерного луча и свет из среза

30 распространяются в противоположных направлениях. Таким образом, могут быть уменьшены погрешности вследствие возможного смещения объектива микроскопа.

Носитель данных, в соответствии с третьим аспектом изобретения, содержит в себе инструкции для управления устройством или системой, в соответствии со вторым

аспектом, чтобы выполнять способ, в соответствии с первым аспектом. Носитель

35 данных может содержать, например, оптический носитель данных, такой как CD, DVD, флэш-память или магнитный носитель данных, такой как жесткий диск. Носитель данных может быть распределенным носителем данных в том смысле, что он содержит разные физические блоки. В этом случае любая информация, хранимая на носителе

данных, может быть запомнена распределенным способом, причем разные блоки

40 содержат в себе разные порции информации.

Система обработки информации, в соответствии с четвертым аспектом изобретения, сконфигурирована для

- предоставления предварительно определенного набора идентификаторов процессов;
- предоставления набора записей данных, связанных с объектом, содержащим
- 45 биологический материал, причем каждая из записей данных содержит: идентификатор среза, идентифицирующий срез объекта, и идентификатор процесса, выбранный из набора идентификаторов процессов, причем идентификатор процесса указывает процесс, которому предназначен быть подверженным срез;



- предоставления пользовательского интерфейса для предоставления возможности пользователю выбрать запись данных из набора записей данных.

Таким образом, система обработки информации облегчает управление последовательностью операций, вовлекающих в себя, по меньшей мере, отрезание двух срезом, например, от одного и того же парафинового блока. Устройство обработки информации может быть сконфигурировано описанным способом посредством как аппаратного обеспечения, так и программного обеспечения, причем аппаратное обеспечение содержит память, в которой запомнено программное обеспечение, причем программное обеспечение содержит выполняемые инструкции для управления аппаратным обеспечением. Записи данных могут быть представлены в цифровом виде (например, двоичном) в памяти. Более конкретно, идентификаторы срезом и/или идентификаторы процессов могут быть цифровыми представлениями алфавитно-цифровых констант. Набор записей данных может содержать первую запись данных и вторую запись данных, причем идентификатор процесса в первой записи данных и идентификатор процесса во второй записи данных отличаются. Пользовательский интерфейс может быть сконфигурирован для отображения содержаний выбранных записей данных. Пользовательский интерфейс дополнительно может давать возможность пользователю модифицировать записи данных в наборе записей данных, и/или добавлять новые записи данных к набору записей данных, и/или удалять записи данных из набора записей данных. Система обработки информации может содержать компьютер, например персональный компьютер или компьютерную сеть. Система обработки информации может содержать средство ввода и средство вывода. Средство ввода и средство вывода может содержать, например, по меньшей мере одно из следующего: клавиатуру, мышь, трекбол, средство распознавания речи, монитор, такой как жидкокристаллическое устройство отображения, средство вывода звука. Средство ввода и средство вывода могут быть интегрированы в системе обработки или образовывать отдельные блоки, оперативно соединенные с системой обработки информации. Пользовательский интерфейс может быть осуществлен с помощью программного обеспечения для управления средством ввода и средством вывода, так, что пользователь может обмениваться информацией с системой обработки информации. Система обработки информации может содержать память, содержащую в себе набор идентификаторов процессов, набор записей данных и программное обеспечение для управления пользовательским интерфейсом. Память не обязательно предоставлена с помощью одного физического блока, а может содержать несколько отдельных памятей. Отдельная память может быть предоставлена, например, с помощью магнитного носителя данных, такого как жесткий диск, или оптического носителя данных, такого как компакт-диск (CD), цифровой универсальный диск (DVD) или флэш-памяти.

Набор идентификаторов процессов может содержать идентификатор процесса, идентифицирующий процесс, выбранный из следующего списка процессов, связанных со срезом:

- бездействие со срезом;
- архивирование среза;
- размещение среза;
- генерация изображения среза;
- содержание среза в предметном стекле или картридже микроскопа;
- посылка среза в другую лабораторию;
- извлечение материала из среза;
- замораживание среза;

- нагревание среза;
- запечатывание среза;
- отметка области, представляющей интерес в срезе;
- окрашивание среза;
- 5 - окрашивание среза с помощью первого способа окрашивания;
- окрашивание среза с помощью второго способа окрашивания;
- определение преобразования цвета между двумя способами окрашивания.

Процессу может быть назначена словесная и/или графическая метка. Система обработки информации может быть сконфигурирована для отображения метки на мониторе. Идентификаторы процессов могут быть использованы для автоматизированной или ручной обработки среза объекта.

Набор записей данных может указывать, по меньшей мере, некоторые из срезов, указанных с помощью идентификаторов срезов, последовательность, соответствующую последовательности, в которой, по меньшей мере, некоторые срезы были расположены до того, как были отрезаны от объекта. Например, некоторое число может быть включено в каждую или, по меньшей мере, некоторые из записей данных, таким образом, что первый срез, который был отрезан от объекта, пронумерован 1, следующий срез, который был отрезан, пронумерован 2 и т.д. Это может помочь нахождению записей данных, связанных со смежными срезами. Эти числа вместе с информацией о толщине каждого из смежных срезов также могли бы быть использованы для генерации трехмерного изображения объекта. Число, относящееся к конкретному срезу и указывающее место, предварительно занятое срезом в объекте, может быть объединено в идентификатор среза или формировать другую запись записи данных. Кроме того, или в качестве альтернативы, запись данных может содержать запись, указывающую на другую запись данных, например на запись данных смежного среза. Также к записям данных могла бы быть добавлена информация, указывающая пару срезов. Это может быть полезным для того, чтобы задавать пары срезов, которые предназначены быть используемыми для определения преобразования цвета между цветами, связанными с первым способом окрашивания, и со вторым способом окрашивания, соответственно.

Пример способа преобразования цвета представлен заявителем в предыдущей заявке. Пара срезов может быть указана, например, с помощью первого указателя в первой записи данных, причем первый указатель указывает на вторую запись данных, и/или с помощью второго указателя во второй записи данных, причем второй указатель указывает на первую запись данных.

Пользовательский интерфейс может быть сконфигурирован для предоставления возможности пользователю модифицировать идентификатор процесса в выбранной записи данных с помощью выбора другого идентификатора процесса из набора идентификаторов процессов. С этой целью пользовательский интерфейс может быть сконфигурирован для отображения списка идентификаторов процессов и/или списка меток процессов, соответствующих идентификаторам процессов.

Первая запись данных в наборе записей данных может содержать первое изображение или идентификатор первого изображения, причем первое изображение является цифровым изображением среза, идентифицированного с помощью идентификатора среза в первой записи данных, и причем идентификатор первого изображения идентифицирует первое изображение. Аналогично вторая запись данных в наборе записей данных может содержать второе изображение или идентификатор второго изображения, причем второе изображение является цифровым изображением среза, идентифицированного с помощью идентификатора среза во второй записи данных и

причем идентификатор второго изображения идентифицирует второе изображение. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления соответствующие срезы были отрезаны от объекта параллельными разрезами. Система обработки информации может быть сконфигурирована для наложения первого изображения и второго изображения, таким образом, что признаки на первом изображении проецируются в соответствующие признаки на втором изображении, чтобы определить сдвиг и/или поворот, и/или отношение размера между первым изображением и вторым изображением. Таким образом, отображение между точками или пикселями на первом изображении и соответствующими точками или пикселями на втором изображении может быть выражено простым способом с использованием вектора сдвига и угла поворота. Кроме того, система обработки информации может быть сконфигурирована для определения области, представляющей интерес, на втором изображении на основании области, представляющей интерес, на первом изображении. Система обработки информации также может быть сконфигурирована для одновременного отображения первого изображения и второго изображения и для указания в каждом из двух изображений соответствующей области, представляющей интерес.

В этом контексте первая запись данных может содержать информацию, указывающую область, представляющую интерес, на первом изображении, причем область, представляющая интерес, определена пользователем, и информацию, записанную для того, чтобы быть переданной в лабораторию для того, чтобы подготовить второй срез объекта, например, для микродиссекции.

Кроме того, система обработки информации может быть сконфигурирована для определения области, представляющей интерес, которая должна быть отрезана от второго среза, с помощью наложения первого изображения и цифрового второго изображения второго среза и проецирования области, представляющей интерес, определенной на первом изображении, на второе изображение. Таким образом, соответствующие области, представляющие интерес, в соответствующих изображениях могут быть определены эффективным способом.

Пользовательский интерфейс может быть сконфигурирован для предоставления возможности пользователю добавлять идентификатор лаборатории, выбранный из набора идентификаторов лабораторий, к выбранной записи данных и передавать выбранную запись данных или выбранные ее компоненты в лабораторию, идентифицированную с помощью выбранного идентификатора лаборатории. Например, патологу, работающему в первой лаборатории, таким образом, дают возможность послать запись данных первого среза во вторую лабораторию, оснащенную оборудованием микродиссекции. Патолог может включить в запись данных цифровое изображение первого среза и область, представляющую интерес, определенную в этом цифровом изображении. Во второй лаборатории второй срез, подобный первому срезу, затем может быть отрезан, и область, представляющая интерес, соответствующая области, представляющей интерес, в цифровом изображении первого среза может быть определена, как описано со ссылкой на первый и второй аспекты изобретения.

Пользовательский интерфейс также может быть сконфигурирован для предоставления возможности патологу просить лабораторию для того, чтобы отрезать два среза от объекта, содержащего биологический материал, например, от парафинового блока, и сгенерировать цифровые изображения двух срезов.

В связанном аспекте способ содержит этапы, на которых:

- принимают блок, содержащий биологический материал;
- отрезают, на первом разрезе, первый срез от блока;

- отрезают, на втором разрезе, параллельном первому разрезу, второй срез от блока;
- размещают первый срез на первой подложке;
- размещают второй срез на второй подложке;
- размещают покровное предметное стекло в первом срезе;
- 5 - не покрывают второй срез;
- извлекают материал из второго среза.

Таким образом, подготавливают два предметных стекла микроскопа, а именно, первое предметное стекло микроскопа, содержащее первую подложку, первый срез и покровное предметное стекло, и второе предметное стекло микроскопа, содержащее 10 вторую подложку и второй срез. Первое предметное стекло микроскопа и второе предметное стекло микроскопа также упомянуты в этой заявке как стандартное предметное стекло и предметное стекло разделения, соответственно. Таким образом, разные предметные стекла могут быть использованы для диагностики и для микродиссекции. Блок может быть, в частности, парафиновым блоком. Биологический 15 материал может содержать, например, ткань, отдельные клетки, такие как клетки крови, или бактерии, или грибок. Первый срез и второй срез предпочтительно приготавливают из ближайших разрезов из блока, таким образом, чтобы можно было предположить, что они имеют подобные морфологии.

Второй срез может быть, в частности, смежным первому разрезу. Тогда можно 20 предположить, что первый срез и второй срез имеют очень похожие морфологии.

Материал, который должен быть извлечен, например, может быть извлечен с помощью лазерной микродиссекции. В качестве альтернативы он может быть извлечен, например, механически, например, с помощью использования тонкого скальпеля.

Способ дополнительно может содержать генерацию цифрового изображения первого 25 среза, причем изображение является первым изображением, и генерацию цифрового изображения второго среза, причем изображение является вторым изображением.

Способ дополнительно может содержать запись информации, указывающей, что первый срез предназначен для формирования изображения и/или для консервации, и запись информации, указывающей, что второй срез предназначен для микродиссекции. 30

Способ дополнительно может содержать последовательные этапы, на которых: 35

- определяют область, представляющую интерес, на первом изображении;
- определяют из области, представляющей интерес, на первом изображении область, представляющую интерес, на втором изображении; и
- определяют из области, представляющей интерес, на втором изображении область, представляющую интерес, на втором изображении.

Таким образом, область, представляющая интерес, во втором срезе может быть получена из области, представляющей интерес, на первом изображении. В качестве альтернативы область, представляющая интерес, могла бы быть непосредственно определена на втором изображении, а из нее может быть определена соответствующая 40 область, представляющая интерес, во втором срезе. Однако поскольку первый срез покрыт покровным стеклом, можно предположить, что в зависимости от использованного оборудования первый срез может быть изображен более удобно и, возможно, более точно. Также могут быть ситуации, в которых второй срез создают только после того, как был исследован первый срез и определена область, 45 представляющая интерес.

Определение области, представляющей интерес, на втором изображении может содержать наложение первого изображения и второго изображения, таким образом, чтобы привести в соответствие признаки на первом изображении с соответствующими

признаками на втором изображении. Соответствующие признаки в двух изображениях могут быть идентифицированы автоматически, например, с использованием алгоритма распознавания образов. Такими признаками, например, могут быть клетки, структуры клеток или агломерации клеток. Целью этой, так называемой, регистрации двух  
5 изображений является то, чтобы определить часть второго среза, которая должна быть вырезана. Из-за причин ответственности, гарантии качества и одобрения авторитетными специалистами здравоохранения может быть необходимо, что патолог одобряет явно результат регистрации. Таким образом, вмешательство человека может быть частью способа.

10 Способ дополнительно может содержать передачу первого изображения из компьютера в блок разделения. Затем блок разделения может сгенерировать второе изображение из второго среза в реальном времени и одновременно наложить первое изображение на второе изображение, сгенерированное, таким образом. Погрешности вследствие смещения или движения второго среза относительно блока разделения могут  
15 быть минимизированы.

Еще в одном связанном аспекте система сконфигурирована для:

- приема блока, содержащего биологический материал;
- отрезания, на первом разрезе, первого среза от блока;
- отрезания, на втором разрезе, параллельном первому разрезу, второго среза от  
20 блока;
- размещения первого среза на первой подложке;
- размещения второго среза на второй подложке;
- размещения покровного предметного стекла в первом срезе;
- непокрытия второго среза; и
- 25 - извлечения материала из второго среза.

Система может содержать:

- компьютер для определения области, представляющей интерес, на цифровом изображении первого среза или второго среза;
- блок разделения для приема из компьютера цифрового изображения вместе с  
30 цифровой информацией об области, представляющей интерес, и для определения из цифрового изображения и цифровой информации соответствующей области, представляющей интерес, во втором срезе и для извлечения материала из области, представляющей интерес, во втором срезе.

Система может быть интегрированной системой последовательности операций.

35 Система может быть полностью автоматизированной. В качестве альтернативы некоторые функции системы, по меньшей мере, необязательно, могут быть выполнены с помощью человека. Таким образом, человек или более одного человека, например один или более патологов или помощников лабораторий, могут быть частью системы. Система может использовать систему базы данных для хранения и восстановления  
40 изображений посредством многочисленных участников (например, патологом и лабораторией) и рабочую станцию с программным обеспечением для просмотра этих изображений и для выбора областей, представляющих интерес (например, автоматически или с помощью патолога). Информация о выбранных областях, представляющих интерес, может быть запомнена в системе базы данных или может быть непосредственно  
45 послана в лабораторию, где может быть подготовлено предметное стекло разделения из смежного разреза от блока, содержащего биологический материал. Блок разделения может содержать систему формирования изображения для снятия изображения предметного стекла разделения, чтобы сгенерировать второе изображение, и устройство

обработки информации для наложения первого изображения (полученного из предметного стекла разделения) и второго изображения (полученного из стандартного предметного стекла), таким образом, чтобы идентифицировать области, представляющие интерес, в срезе разделения. Это дает возможность блоку разделения вырезать и собирать  
5 правильные области. Блок разделения, в частности, может быть блоком лазерной микродиссекции. Следует заметить, что система может содержать множество машин или устройств, которые необязательно физически соединены друг с другом.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг.1 - схематический вид сбоку парафинового блока, содержащего биологический  
10 материал.

Фиг.2 - схематический вид сбоку первого предметного стекла микроскопа и второго предметного стекла микроскопа.

Фиг.3 - блок-схема последовательности этапов первого способа разделения.

Фиг.4 - блок-схема последовательности этапов второго способа разделения.

15 Фиг.5 схематически иллюстрирует первую последовательность операций.

Фиг.6 схематически иллюстрирует вторую последовательность операций.

Фиг.7 схематически иллюстрирует пример устройства лазерной микродиссекции в первом этапе использования.

20 Фиг.8 схематически иллюстрирует устройство лазерной микродиссекции, показанное на фиг.7, во втором этапе использования.

Фиг.9 схематически иллюстрирует пример цифрового первого изображения и пример цифрового второго изображения.

Фиг.10 схематически иллюстрирует пример системы обработки информации.

25 Фиг.11 схематически иллюстрирует информацию, записанную на носителе данных, для того, чтобы быть считанной с помощью системы обработки информации, изображенной на фиг.10.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Если не указано иначе, идентичные или подобные ссылочные цифры, появляющиеся на разных фигурах, отмечают идентичные или подобные компоненты.

30 На фиг.1 изображен схематический вид сбоку парафинового блока 10, содержащего биологический материал, например один или более образцов ткани, или отдельные клетки. Блок 10 содержит первый слой 12 и смежный второй слой 14, которые предназначены быть отрезанными от блока, чтобы сформировать первый срез 12 и второй срез 14, соответственно. Первый слой 12 и второй слой 14, в качестве  
35 альтернативы, могут быть несмежными слоями блока 10, разделенными промежутком, достаточно коротким, чтобы два слоя 12, 14 имели похожие признаки. Более точно, два слоя 12, 14 находятся достаточно близко друг к другу, чтобы признак, представляющий интерес, в блоке 10 проходил через оба слоя 12, 14. Следует заметить, что слои 12, 14 являются только концептуальными. Они не должны быть определены  
40 с помощью никаких морфологических признаков блока, вместо этого они определены апостериори с помощью отрезания их от блока 10. Также следует заметить, что может быть существенная задержка (например, несколько дней, недель, месяцев, возможно, даже лет) между отрезанием первого среза 12 и отрезанием второго среза 14.

Теперь, ссылаясь на фиг.2, изображена пара предметных стекол 22, 24 микроскопа.  
45 Пара 22, 24 содержит первое предметное стекло 22 микроскопа (стандартное предметное стекло) и второе предметное стекло 24 микроскопа (предметное стекло разделения). Стандартное предметное стекло содержит прозрачную первую подложку 16, содержащую первый срез 12, описанный выше со ссылкой на фиг.1, и прозрачное

покровное стекло 20. Совмещающая жидкость (не показана) также может содержаться между подложкой 16 и покровным стеклом 20. Предметное стекло 24 разделения содержит прозрачную вторую подложку 18, содержащую второй срез 14, описанный выше со ссылкой на фиг.1. В противоположность стандартному предметному стеклу 24 предметное стекло 26 разделения не содержит никакого элемента, который мог бы препятствовать доступу ко второму срезу 14 сверху. В частности, оно не содержит покровного стекла. Стандартное предметное стекло 22 предназначено для того, чтобы быть исследованным под микроскопом и/или для того, чтобы быть законсервированным в течение минимального периода, например одного месяца или одного года, в то время как предметное стекло 24 разделения предназначено для того, чтобы быть использованным для взятия образца из второго среза 14, например, с помощью вырезания образца второго среза 14 с использованием метода разделения, например лазерной микродиссекции.

Фиг.3 иллюстрирует пример способа для использования в патологии и гистологии. На первом этапе 310 подготавливают парафиновый блок, содержащий биологический материал. Это может быть сделано с помощью любого способа, известного в данной области техники. Первый срез отрезают от блока (этап 302) на первом разрезе с использованием, например, микротомы. Первый срез может быть установлен на прозрачной подложке, окрашенной и покрытой покровным стеклом, чтобы сформировать стандартное предметное стекло, которое может быть изображено посредством микроскопа. Микроскоп может обеспечивать, например, режим формирования изображения с полем зрения высокой освещенности, и/или режим формирования изображения с темным полем зрения, или режим формирования изображения с софокусным сканированием. Затем патолог или компьютер анализирует изображение первого среза. Компьютер может быть оснащен программным обеспечением распознавания образов. На основании изображения первого среза затем принимают решение (этап 305), должен ли быть сделан дополнительный, более подробный анализ. Если так, определяют область, представляющую интерес, на изображении первого среза (этап 306) и второй срез отрезают от парафинового блока в разрезе, параллельном, предпочтительно смежном, первому разрезу (этап 308). Необязательно этот второй срез может быть окрашен до того, как он изображен, с использованием того же красящего вещества, что использовано, чтобы изготовить стандартное предметное стекло, или с использованием другого красящего вещества. С помощью наложения изображения первого среза и изображения второго среза область, представляющую интерес, определенную на изображении первого среза, проецируют во второй срез, чтобы определить соответствующую область, представляющую интерес во втором срезе (этап 310). Этап 310 может вовлечь в себя размещение второго среза в блоке разделения, который сконфигурирован для снятия изображения второго среза и для наложения этого изображения (второго изображения) и изображения первого среза (первого изображения), чтобы определить из области, представляющей интерес, на первом изображении соответствующую область, представляющую интерес, во втором срезе. Блок разделения может содержать компьютер для управления этими этапами. Если область, представляющая интерес, во втором срезе определена, ее вырезают из второго среза (этап 311). Затем ее передают в другую станцию для дополнительного анализа. Если на этапе 305 принимают решение, что дополнительный анализ не требуется, процесс заканчивается.

Обращаясь к фиг.4, проиллюстрирован вариант способа, описанного выше со ссылкой на фиг.3. Этапы с 401 по 411 являются аналогичными соответственно этапам с 301 по

311 способа, обсужденного со ссылкой на фиг.3. Однако настоящий способ отличается тем, что второй срез подготавливают вместе с первым предметным стеклом (этапы 402 и 408) до принятия решения (этап 405), должен ли быть выполнен или нет дополнительный анализ биологического материала.

5 Фиг.5 иллюстрирует пример возможной последовательности операций. В лаборатории (lab) парафиновый блок (501) подготавливают или принимают из другой лаборатории. Некоторое число стандартных предметных стекол подготавливают (502) из срезов, отрезанных от парафинового блока. Стандартные предметные стекла оцифровывают (503) и их цифровые изображения запоминают (504) в системе архивирования и передачи изображений (PACS). Рабочая станция, работающая автоматически или управляемая, например, с помощью патолога, восстанавливает по меньшей мере одно из цифровых изображений из PACS и отображает его на экране, давая возможность патологу сделать диагноз. В случае, когда патолог требует дополнительных исследований (например, исследований DNA) в частях образца, он выбирает область, представляющую интерес, на экране, соответствующую области, представляющей интерес, в цифровом изображении стандартного предметного стекла. Рабочая станция посылает (506) информацию, указывающую область, представляющую интерес, вместе с информацией, указывающей запрошенный тип исследования в информационную систему лаборатории (507). На основании информации, восстановленной из информационной системы лаборатории, новый срез отрезают от парафинового блока в лаборатории, предпочтительно смежно разрезу, который был использован, чтобы подготовить стандартное предметное стекло. Новый срез обрабатывают (508), чтобы сформировать предметное стекло разделения и размещают в устройстве микродиссекции. Устройство микродиссекции генерирует (509) цифровое микроскопное изображение предметного стекла разделения. Цифровое изображение стандартного предметного стекла и цифровое изображение предметного стекла разделения накладывают (510) с использованием программного обеспечения распознавания признаков, чтобы определить область, представляющую интерес, на предметном стекле разделения, которая согласуется с областью, представляющей интерес, в цифровом изображении стандартного предметного стекла, как идентифицировано ранее. Изображение, области, представляющей интерес, в предметном стекле разделения, затем опционально запоминают для будущей ссылки. Затем устройство микродиссекции вырезает (511) материал в области, представляющей интерес, в предметном стекле разделения. Материал, который вырезан, дополнительно анализируют (512).

35 Фиг.6 иллюстрирует другую возможную последовательность операций. Стандартное предметное стекло и предметное стекло разделения подготавливают (602, 608) из парафинового блока до того, как исследовано стандартное предметное стекло. Цифровые изображения обоих предметных стекол генерируют (603, 604) и запоминают в PACS (607). Теперь патолог может непосредственно использовать эти изображения, чтобы указать область, для дальнейшего исследования (область, представляющую интерес). Эту информацию опять посылают в систему (610) лазерной микродиссекции, где область, представляющую интерес, в предметном стекле разделения выводят из области, представляющей интерес, указанной либо на изображении стандартного предметного стекла, либо на изображении предметного стекла разделения. Это может быть сделано посредством точного предметного столика или с помощью распознавания изображения. Затем система микродиссекции вырезает таким образом определенную область из предметного стекла разделения.

На фиг.7 и фиг.8 схематически представлено устройство 40 микродиссекции,



содержащее источник 28 света, предметный столик 26, объектив 30 микроскопа, датчик 32 изображения, лазер 34 и устройство 38 обработки информации. В изображенном примере устройство 38 обработки информации является персональным компьютером (PC), содержащим носитель 42 данных. PC 38 оперативно связан (как представлено с помощью непрерывных линий) с предметным столиком 26, датчиком 32 изображения и лазером 34. Носитель 42 данных содержит в себе инструкции для управления аппаратом 40, чтобы работать, как описано в дальнейшем.

Тонкий срез 14 (второй срез), отрезанный от объекта, содержащего биологический материал, например от парафинового блока, размещают на прозрачной подложке 18, например стеклянном предметном стекле. Подложку 18 удерживают с помощью предметного столика 26. На подготовительном первом этапе использования, представленном на фиг.7, источник 28 света, например лампа для излучения белого света, равномерно освещает срез 14 с помощью прозрачной подложки 18. По меньшей мере, часть среза 14 находится в поле зрения объектива 30 микроскопа. Объектив 30 микроскопа собирает свет из среза 14 и генерирует оптическое изображение среза 14 или оптическое изображение части среза 14 в датчике 32 изображения. В этом контексте и во всей заявке "изображение среза" может также относиться к изображению части соответственного среза. Датчик 32 изображения может быть, например пикселизированным фотодатчиком, например, пикселизированным фотодатчиком, обеспеченным прибором с зарядовой связью (CCD). Фотодатчик 32 генерирует выходной сигнал, указывающий распределение интенсивности и цвета оптического изображения среза 14. Выходной сигнал подают в PC 38. На основании выходного сигнала PC 38 генерирует цифровое изображение среза 14. Позиция каждого пикселя цифрового изображения среза 14 связана с соответствующей позицией  $x$  в срезе 14 относительно объектива 30 микроскопа. Цифровое изображение первого среза 12 является записанным на носителе 42 данных (см. фиг.1), который был отрезан параллельно второму срезу 14 от одного и того же парафинового блока. Цифровое изображение первого среза 12 и цифровое изображение второго среза 14 упомянуты, как первое изображение и второе изображение, соответственно. Также область, представляющая интерес, определенная на первом изображении, вместе с первым изображением, также является записанной на носителе 42 данных. Первое изображение и область, представляющая интерес, определенная на нем, может быть принята из другого устройства обработки информации (не изображено), использованного патологом. Используя другое устройство обработки информации, патолог может определить область, представляющую интерес, на первом изображении. Из первого изображения и области, представляющей интерес, определенной в нем, PC 38 определяет соответствующую область, представляющую интерес, на втором изображении. Схематические представления первого изображения, второго изображения и области, представляющие интерес, определенные на них, предоставлены в качестве примера на фиг.9. Пиксели в области, представляющей интерес, на втором изображении непосредственно соответствуют позициям  $x$  соответствующей области, представляющей интерес, во втором срезе 14 на подложке 18.

На следующем втором этапе использования, представленном на фиг.8, датчик 32 изображения перемещают таким образом, чтобы позволить лазеру 34 передавать лазерный луч 36 через объектив 36 микроскопа в срез 14. В альтернативном варианте осуществления (не изображен) датчик 32 изображения не перемещают, и лазерный луч 36 направляют в объектив 30 микроскопа посредством разделителя луча, расположенного между объективом 30 микроскопа и лазером 34. В обоих вариантах

осуществления фокус лазерного луча 36 (указанный с помощью верхнего конца стрелки 36 на фигуре) фиксируют относительно объектива 30 микроскопа. Координаты  $x_u$ , которые описывают позиции в плоскости изображения объектива 30 микроскопа, выбирают таким образом, что фокус лазерного луча 36 имеет фиксированные координаты  $x_F$  и  $y_F$ , например  $x_F=0$  и  $y_F=0$ . Координаты  $x_F$  и  $y_F$  соответствуют известному первому пикселю на втором изображении. Таким образом, упомянутый первый пиксель соответствует позиции фокуса лазерного луча 36 на срезе 14, пока срез 14 поддерживают в его первоначальной позиции, в которой было взято второе изображение. Затем РС 38 выбирает второй пиксель на втором изображении, причем упомянутый второй пиксель находится на линии, которая разделяет область, представляющую интерес, от остальной части второго изображения. Иначе говоря, второй пиксель находится на границе между областью, представляющей интерес, и смежной областью. Затем РС 38 определяет вектор перемещения, указывающий из выбранного второго пикселя в первый пиксель (причем последний пиксель по-прежнему соответствует текущей позиции фокуса лазерного луча 36 относительно среза 14). Из вектора перемещения РС 38 определяет, например, посредством справочной таблицы, соответствующий вектор перемещения предметного столика 26, и перемещает предметный столик 26 с помощью, таким образом, определенного вектора перемещения. Таким образом, фокус лазерного луча 36 приводят в точку второго среза, которая соответствует второму пикселю на втором изображении. До сих пор лазер 34 был неактивным (выключенным), в этом случае лазерный луч и его фокус до сих пор понимают как просто концептуальный/гипотетический. Если лазерный луч 36 был неактивным, теперь его включают. Из второго изображения, из которого напоминают, что его пиксели соответствуют позициям  $x_u$ , относительно фокуса лазерного луча 36, и из области, представляющей интерес, определенной в нем, и с использованием справочной таблицы РС 38 определяет перемещения  $x_u$  предметного столика 28, таким образом, что результирующая траектория фокуса лазерного луча 36 на срезе 14 соответствует замкнутой линии, которая разделяет область, представляющую интерес, на втором изображении от смежной области на втором изображении. Таким образом, лазерный луч 36 вырезает часть материала от среза 14. Часть, которая вырезана, соответствует области, представляющей интерес, на втором изображении. Следовательно, часть, которая вырезана, также соответствует области, представляющей интерес, на первом изображении. Часть, которая вырезана, может быть удалена из среза 14 с помощью любого способа, известного в данной области техники, или с помощью любого другого подходящего способа, например, с помощью катапультирования ее из среза 14 с использованием лазерного импульса (из лазера 36 или из другого лазера), или с помощью использования клейкой ленты.

Многие варианты установки, описанной выше со ссылкой на фиг.7 и фиг.8, являются понятными, не выходя за рамки сущности изобретения. Например, лазерный луч 36, в качестве альтернативы, мог бы быть применен к срезу 14 с помощью прозрачной подложки 18, а не с помощью объектива 36 микроскопа. Это могло бы позволить наблюдение процесса отрезания с помощью объектива 36 микроскопа и/или катапультирование части, которая вырезана из среза, 14 посредством того же лазерного луча 36.

Теперь, ссылаясь на фиг.9, изображены, в качестве примера, схематические представления первого изображения 44 и второго изображения 46, как описано выше со ссылкой на фиг.7 и фиг.8. Первое изображение 44 и второе изображение были получены из параллельных срезов парафинового блока, содержащего биологический

материал, например ткань или отдельные клетки. Следовательно, первое изображение 44 и второе изображение 46 являются подобными. Признаки А, В, С и D (например, агломераты клеток) являются видимыми на обоих изображениях. Признаки А, В, С и D на втором изображении 46 немного отличаются по размеру по сравнению с их аналогами А, В, С и D на первом изображении 44. Кроме того, второе изображение 46 повернуто приблизительно на 20° относительно первого изображения 44. Также на фиг.9 изображена область 48, представляющая интерес, определенная на первом изображении 44, и соответствующая область 50, представляющая интерес, определенная на втором изображении 46 из области 48, представляющей интерес, на первом изображении 44. В соответствии с одним вариантом осуществления область 50, представляющая интерес, на втором изображении 46 определена с использованием геометрического преобразования, которое отображает позиции признаков А, В, С и D на первом изображении 44 в позиции подобных признаков А, В, С и D на втором изображении, и с помощью применения, таким образом, определенного геометрического преобразования к области 48, представляющей интерес, на первом изображении. В соответствии с другим вариантом осуществления область 50, представляющая интерес, на втором изображении определена с помощью выравнивания первого изображения 44 и второго изображения 46, таким образом, что, по меньшей мере, некоторые признаки, например, А, В и С, на первом изображении проецируются на подобные признаки, например, А, В и С, на втором изображении. В качестве альтернативы, область 50, представляющая интерес, на втором изображении может быть определена с помощью максимизации контрастности суперпозиции первого изображения 44 и второго изображения 46.

Теперь, ссылаясь на фиг.10, проиллюстрирован пример системы 62 обработки информации, в соответствии с четвертым аспектом изобретения. В изображенном примере система 62 обработки информации содержит РС 52, содержащий носитель 54 данных, например магнитный диск или оптическое запоминающее устройство, или любую другую подходящую память, монитор 60, например, жидкокристаллическое устройство 60 отображения (LCD), клавиатуру 58 и мышь или трекбол 56. Носитель 54 данных может быть обеспечен с помощью более чем одного отдельного физического блока. Носитель 54 данных содержит в себе инструкции для управления РС 52, в частности, инструкции для предоставления пользовательского интерфейса, для предоставления возможности пользователю (не изображен) вводить данные в систему 62 с помощью клавиатуры и/или мыши или трекбола 56, и принимать данные с помощью монитора 60. Система 62 обработки информации может содержать дополнительные средства ввода и/или средства вывода, например, средство ввода/вывода звука. Кроме того, она может содержать более одного компьютера. Например, система 62 обработки информации могла бы быть обеспечена с помощью компьютерной сети.

Носитель 54 данных системы 62 обработки информации схематически проиллюстрирован на фиг.11. На носителе 62 данных записан предварительно определенный набор идентификаторов 64 процессов и набор записей 68, 70, 72 данных, связанных с объектом 10 (представленным на фиг.1), содержащим биологический материал. Носитель 54 данных дополнительно содержит в себе инструкции 66 для управления системой 62 обработки информации. В изображенном примере набор идентификаторов 64 процессов содержит шесть идентификаторов процессов (“ID 1 процесса” по “ID 6 процесса”), каждый из которых является уникальной алфавитно-цифровой константой. Также на носителе 54 данных записаны метки (не изображены), связанные с идентификаторами процессов. Например, идентификатор “ID 1 процесса”

может быть связан с меткой “микродиссекция” или с меткой “архивирование”. Кроме того, в настоящем примере, каждая из записей 68, 70, 72 данных содержит идентификатор среза, идентифицирующий срез объекта, и идентификатор процесса, выбранный из набора идентификаторов 64 процессов, причем идентификатор процесса указывает процесс, которому предназначен быть подвержен соответствующий срез. Например, запись 68 данных содержит идентификатор среза “ID 1 среза” и идентификатор процесса “ID 1 процесса”, указывающие, что физический срез, идентифицированный с помощью идентификатора среза “ID 1 среза”, предназначен быть подвержен процедуре микродиссекции. Идентификатор среза также может быть указан, например, в алфавитно-цифровом виде или как штрих-код, на самом физическом срезе или на предметном стекле, картридже или другом устройстве, несущем или содержащем физический срез. Каждая из записей 68, 70 и 72 данных дополнительно содержит номер среза, соответствующей последовательности, в которой соответствующие срезы были расположены до того, как были отрезаны от объекта, например, от парафинового блока. Например, номера “номер 1 срез”, “номер 2 срез” и “номер 3 срез” могли бы иметь значения три, четыре и пять, соответственно, указывающие, что срезы, идентифицированные, соответственно, с помощью значений “ID 1 среза”, “ID 2 среза” и “ID 3 среза”, были смежными и были расположены в этой последовательности до того, как они были отрезаны от парафинового блока. Номера срезов “номер 1 срез”, “номер 2 срез” и “номер 3 срез” также могли бы быть объединены в соответствующих идентификаторах срезов “ID 1 среза”, “ID 2 среза” и “ID 3 среза”.

Ссылаясь в кратком изложении на фиг.10 по фиг.11, РС 52, монитор 60, клавиатура 58 и мышь или трекбол 68 предоставляют пользовательский интерфейс, который дает возможность пользователю выбирать запись данных, например, запись 68 данных, из набора записей данных, хранимых на носителе 54 данных. Пользовательский интерфейс, например, может предоставить меню на мониторе 60, позволяющее пользователю указывать, для выбранного физического среза, предназначенное использование. Физический срез, например срез 12, идентифицируют с помощью соответствующего идентификатора среза. Предназначенное использование идентифицируют с помощью соответствующего идентификатора процесса.

Таким образом, система 62 обработки информации дает возможность пользователю управлять или администрировать множество процессов, вовлекающих в себя один или более срезов, отрезанных от одного и того же объекта, например от одного и того же парафинового блока, в частности для применений в области цифровой патологии или телепатологии. Например, пользователь может указать, что некоторый срез предназначен быть архивированным, и что другой срез предназначен быть использованным для микродиссекции.

В качестве альтернативы, или дополнительно, пользователю может быть дана возможность выбирать, для выбранного первого среза и для выбранного второго среза, первый способ окрашивания и второй способ окрашивания соответственно. Первый способ окрашивания может быть способом окрашивания, который обычно используют в первой лаборатории, в то время как второй способ окрашивания может быть способом окрашивания, который обычно используют во второй лаборатории. С помощью окрашивания первого среза с использованием первого способа окрашивания, окрашивания второго среза с использованием второго способа окрашивания и сравнения двух срезов, может быть определено преобразование цвета. Преобразование цвета могло бы быть использовано, чтобы преобразовывать цвета цифрового изображения среза, взятого в первой лаборатории, в цвета, которые знакомы человеку, например

патологу, работающему во второй лаборатории.

Это изобретение может быть использовано, в частности, для лазерной микродиссекции в клинической лаборатории патологии или для стандартизации/преобразования цветов, связанных со способами окрашивания, относящимися к микроскопии, в частности в комбинации с цифровой патологией и телепатологией.

Несмотря на то что изобретение проиллюстрировано и подробно описано на чертежах и в предыдущем описании чертежи и описание должны быть рассмотрены иллюстративными, а не ограничительными. Изобретение не ограничено раскрытыми вариантами осуществления. Эквиваленты, комбинации, модификации, не описанные выше, также могут быть реализованы, не выходя за рамки объема изобретения.

Глагол “содержать” и его производные не исключают наличия других этапов или элементов в предмете, к которому относится “содержат”. Использование единственного числа не исключает множества субъектов, к которым относится изделие. Также следует заметить, что один блок может обеспечить функции нескольких средств, упомянутых в формуле изобретения. Сам факт, что некоторые признаки перечислены во взаимно зависимых пунктах формулы изобретения, не указывает, что комбинация этих признаков не может быть с успехом использована. Любые ссылочные обозначения в формуле изобретения не должны быть истолкованы как ограничивающие рамки объема.

#### Формула изобретения

1. Способ для диагностики биологии, гистологии и патологии объекта, содержащий этапы, на которых:

обеспечивают объект, содержащий биологический материал и включающий в себя множество смежных слоев и представляющую интерес особенность, простирающуюся через упомянутое множество смежных слоев;

обеспечивают изображение среза первого из упомянутого множества смежных слоев, отрезанного от объекта;

генерируют изображение среза второго из упомянутого множества смежных слоев, отрезанного от объекта, задержку между отрезанием срезов первого и второго смежных слоев упомянутого множества смежных слоев выбирают из любого из часов, дней, недель, месяцев, годов;

определяют представляющую интерес область на изображении среза второго слоя на основании представляющей интерес области на изображении среза первого слоя,

определяют представляющую интерес область в срезе второго слоя на основании представляющей интерес области на изображении среза второго слоя, и извлекают материал из представляющей интерес области в срезе второго слоя.

2. Способ по п.1, в котором этап, на котором определяют представляющую интерес область на изображении среза второго слоя, содержит этапы, на которых:

определяют геометрическое преобразование, которое отображает позиции особенностей на изображении среза первого слоя в позиции аналогичных особенностей на изображении среза второго слоя, и

применяют геометрическое преобразование к представляющей интерес области на изображении среза первого слоя.

3. Способ по п.1, в котором этап, на котором определяют представляющую интерес область на изображении среза второго слоя, содержит этап, на котором совмещают изображения срезов первого и второго слоев так, что, по меньшей мере, некоторые особенности на изображении среза первого слоя проецируются на аналогичные особенности на изображении среза второго слоя, и/или так, что контраст наложения

изображений срезов первого и второго слоев увеличивается максимально.

4. Способ по п.1, дополнительно содержащий этапы, на которых:

определяют, на основании представляющей интерес области на втором изображении, новую позицию режущего инструмента относительно среза второго слоя, и

5 перемещают режущий инструмент относительно среза второго слоя в новую позицию.

5. Способ по п.4, в котором этап, на котором определяют новую позицию, содержит этап, на котором принимают во внимание по меньшей мере одну справочную таблицу и оценивают функцию для соотнесения позиций на втором изображении с одним из позиций режущего инструмента относительно среза второго слоя и информации, эквивалентной позициям режущего инструмента относительно среза второго слоя.

6. Устройство для использования при диагностике биологии, гистологии и патологии объекта, содержащего биологический материал, имеющий множество смежных слоев и представляющую интерес особенность, простирающуюся через упомянутое множество смежных слоев, содержащее:

15 приемник, сконфигурированный для обеспечения изображения среза первого из упомянутого множества смежных слоев, отрезанного от объекта;

средство формирования изображений, сконфигурированное для генерирования изображения среза второго слоя второго из упомянутого множества смежных слоев, отрезанного от объекта; и

20 процессор, сконфигурированный для:

определения представляющей интерес области на изображении среза второго слоя на основе представляющей интерес области на изображении среза первого слоя; и

определения представляющей интерес области в срезе второго слоя на основе представляющей интерес области на изображении среза второго слоя; и

25 средство извлечения, сконфигурированное для извлечения материала из представляющей интерес области в срезе второго слоя,

при этом средство формирования изображений содержит микрообъектив и средство извлечения содержит лазер, сконфигурированный для генерирования лазерного луча для передачи к срезу второго слоя через микрообъектив,

30 при этом средство извлечения содержит режущий инструмент, сконфигурированный для отрезания материала от среза второго слоя, и процессор дополнительно сконфигурирован для:

определения на основе представляющей интерес области на втором изображении новой позиции режущего инструмента относительно среза второго слоя,

35 перемещения режущего инструмента относительно среза второго слоя к упомянутой новой позиции, и

при этом срез второго слоя отрезается после задержки между отрезанием срезов первого и второго смежных слоев упомянутого множества смежных слоев, которая выбирается из любого из часов, дней, недель, месяцев, годов.

40 7. Считываемый компьютером носитель, содержащий компьютерные инструкции, которые при исполнении процессором конфигурируют процессор для выполнения способа для диагностики биологии, гистологии и патологии объекта, содержащего этапы, на которых :

45 обеспечивают объект, содержащий биологический материал и включающий в себя множество смежных слоев и представляющую интерес особенность, простирающуюся через упомянутое множество смежных слоев;

обеспечивают изображение среза первого из упомянутого множества смежных слоев, отрезанного от объекта;

генерируют изображение среза второго из упомянутого множества смежных слоев, отрезанного от объекта, задержку между отрезанием срезов первого и второго смежных слоев упомянутого множества смежных слоев выбирают из любого из часов, дней, недель, месяцев, годов;

5 определяют представляющую интерес область на изображении среза второго слоя на основании представляющей интерес области на изображении среза первого слоя, определяют представляющую интерес область в срезе второго слоя на основании представляющей интерес области на изображении среза второго слоя, и  
10 извлекают материал из представляющей интерес области в срезе второго слоя.

8. Система (62) обработки информации для использования в биологии, гистологии и патологии, сконфигурированная для  
15 обеспечения предварительно определенного набора идентификаторов (64) процессов, обеспечения набора записей (68, 70, 72) данных, связанных с объектом (10), содержащим биологический материал, при этом каждая из записей данных содержит:  
20 идентификатор среза, идентифицирующий срез (12, 14) объекта, и идентификатор процесса, выбираемый из набора идентификаторов процессов, причем идентификатор процесса указывает процесс, которому предназначен быть подверженным срез, и  
25 обеспечения пользовательского интерфейса (52, 56, 58, 60) для предоставления возможности пользователю выбирать запись (68) данных из набора записей данных.

9. Система (62) обработки информации по п.8, в которой набор идентификаторов (64) процессов содержит идентификатор процесса, идентифицирующий процесс,  
30 выбранный из следующего списка процессов, связанных со срезом:  
отсутствие операций со срезом, помещение среза в архив,  
размещение среза,  
25 генерирование изображения среза,  
включение среза в предметное стекло или картридж микроскопа,  
отправка среза в другую лабораторию, извлечение материала из среза,  
замораживание среза, нагревание среза, герметизация среза,  
35 пометка представляющей интерес области в срезе, окрашивание среза,  
окрашивание среза с помощью первого способа окрашивания, окрашивание среза с помощью второго способа окрашивания, определение преобразования цвета между двумя способами окрашивания.

10. Система (62) обработки информации по п.8, в которой набор записей (68, 70, 72) данных указывает для, по меньшей мере, некоторых из срезов (12, 14), указанных с  
40 помощью идентификаторов срезов, порядок, соответствующий порядку, в котором упомянутые, по меньшей мере, некоторые срезы были расположены до того, как их отрезали от объекта.

11. Система (62) обработки информации по п.8, в которой пользовательский интерфейс (52, 56, 58, 60) сконфигурирован для предоставления возможности пользователю  
45 модифицировать идентификатор процесса в выбранной записи (68, 70, 72) данных с помощью выбора другого идентификатора процесса из набора идентификаторов (64) процессов.

12. Система (62) обработки информации по п.8, в которой первая запись (68) данных в наборе записей (68, 70, 72) данных содержит первое изображение (44) или  
50 идентификатор первого изображения, причем первое изображение является цифровым изображением среза (12), идентифицированного с помощью идентификатора среза в первой записи данных.

13. Система (62) обработки информации по п.12, в которой первая запись (68) данных

содержит информацию, указывающую представляющую интерес область (48) на первом изображении (44), причем представляющая интерес область (48) определена пользователем, и информацию, записанную для передачи в лабораторию для того, чтобы подготовить второй срез (14) объекта (10) для микродиссекции.

5 14. Система (62) обработки информации по п.13, при этом система обработки информации сконфигурирована для определения представляющей интерес области (50), которая должна быть отрезана от второго среза (14), с помощью наложения первого изображения (44) и цифрового второго изображения (46) второго среза (14) и проецирования представляющей интерес области (48), определенной на первом  
10 изображении (44), на второе изображение (46) .

15. Система обработки информации по п.8, в которой пользовательский интерфейс (52, 56, 58, 60) сконфигурирован для предоставления возможности пользователю добавлять идентификатор лаборатории, выбранный из набора идентификаторов лабораторий, к выбранной записи (68) данных, и передавать выбранную запись данных  
15 или выбранные ее компоненты в лабораторию, идентифицированную с помощью выбранного идентификатора лаборатории.

16. Система обработки информации по п. 8, в которой пользовательский интерфейс сконфигурирован для предоставления возможности патологоанатому попросить лабораторию отрезать два среза (12, 14) от объекта (10), содержащего биологический  
20 материал, и сгенерировать цифровые изображения двух срезов.

25

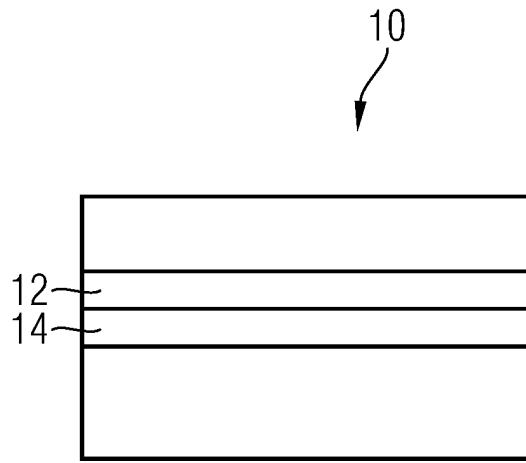
30

35

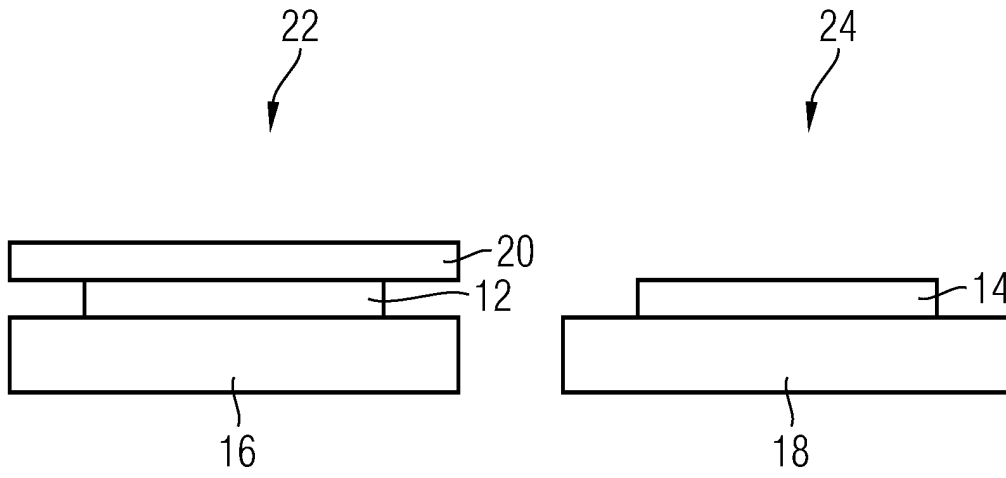
40

45

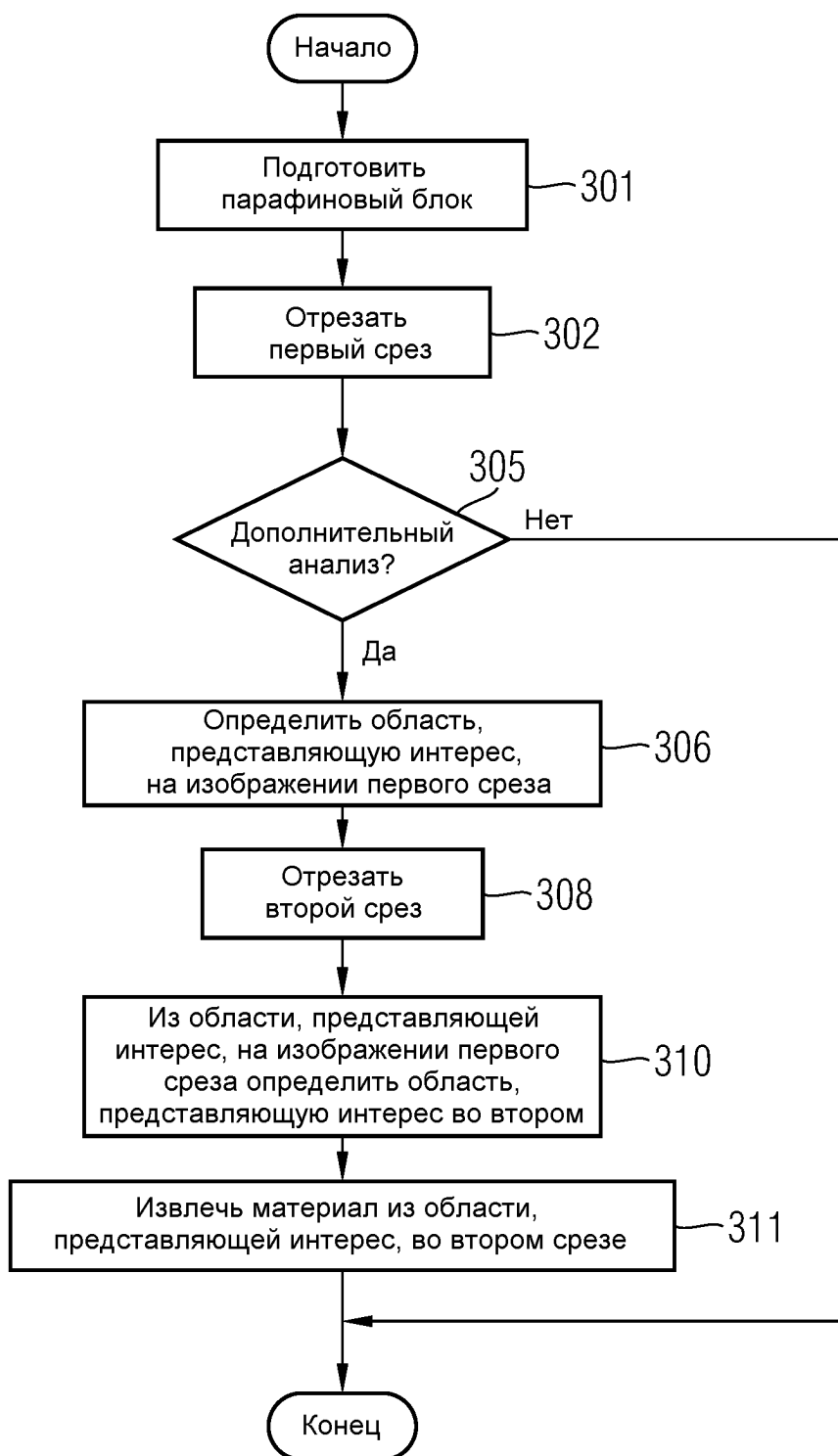




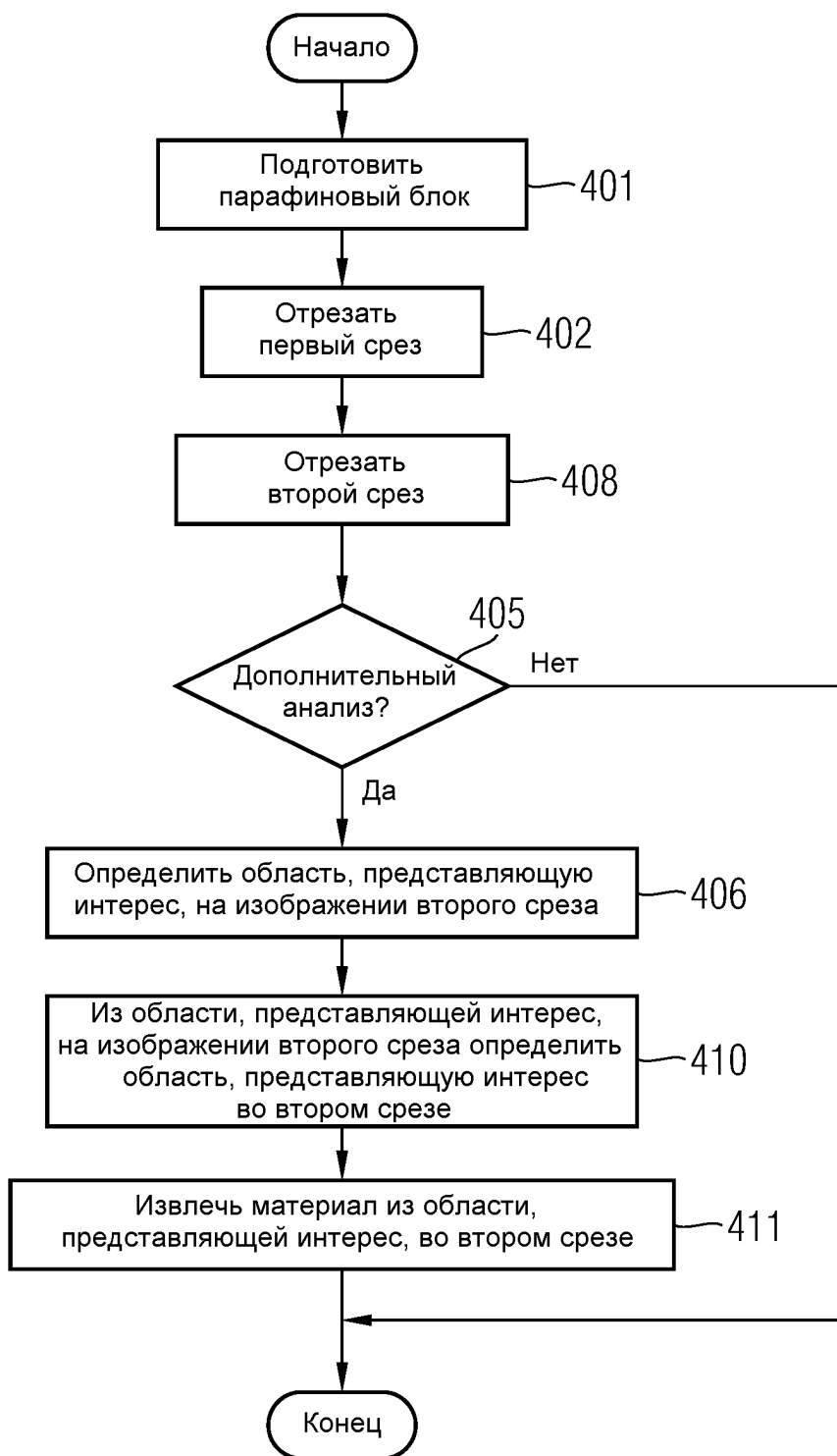
ФИГ. 1



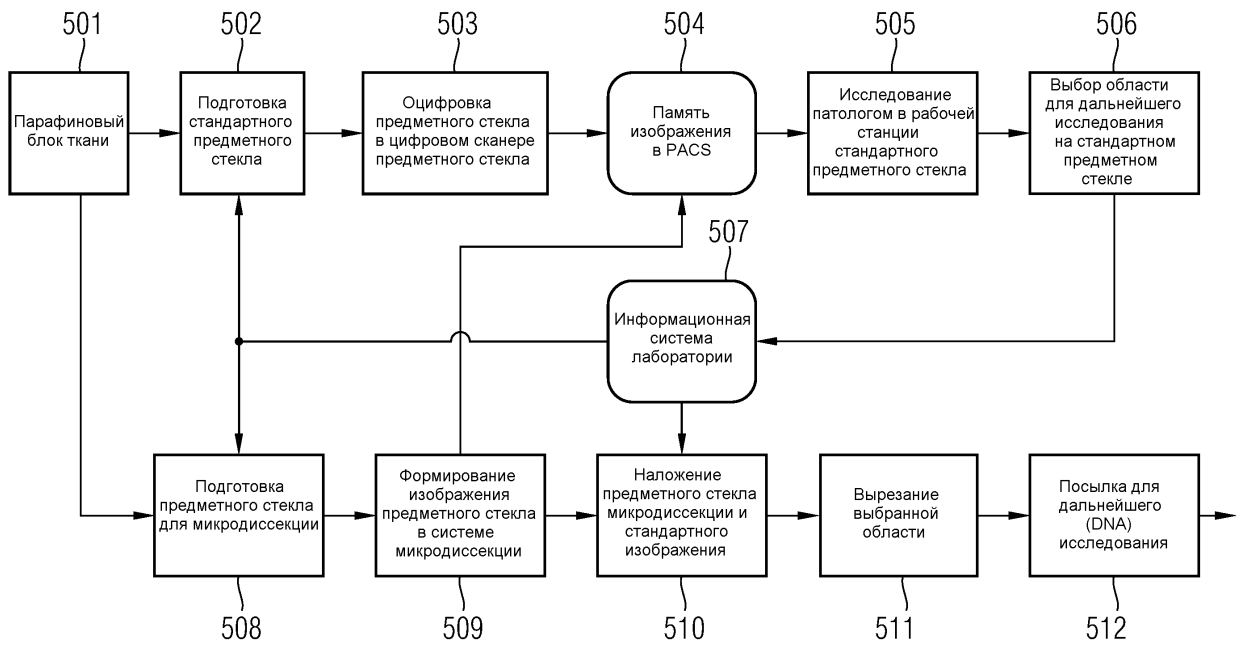
ФИГ. 2



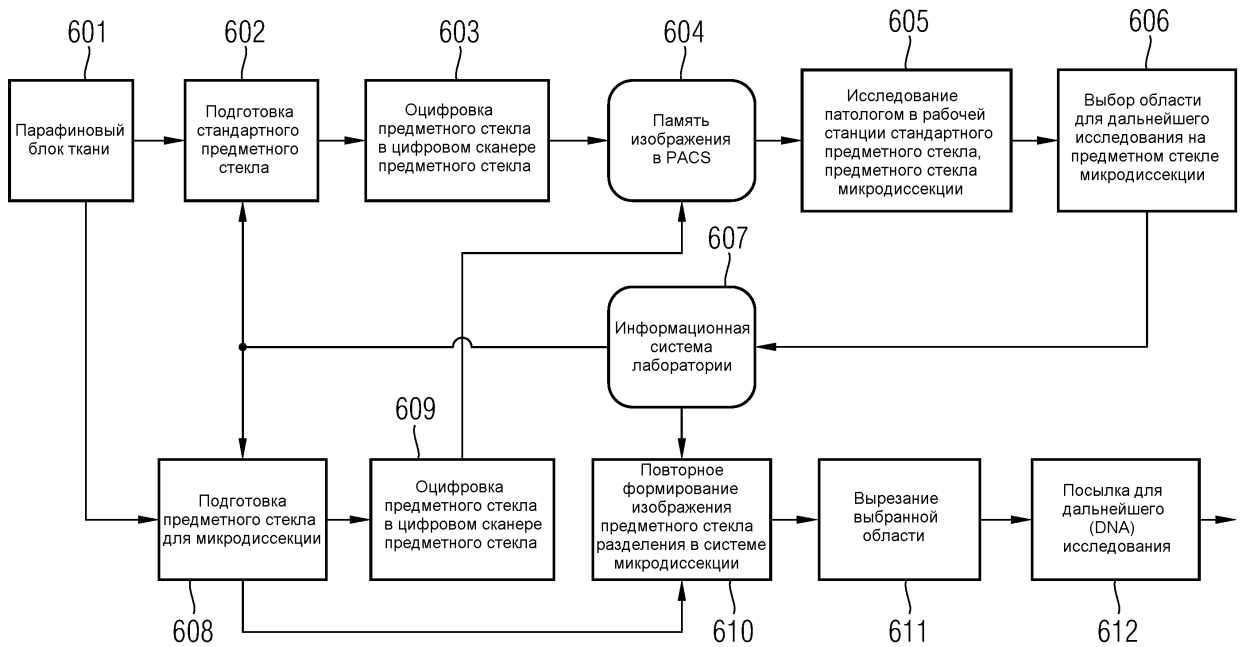
ФИГ. 3



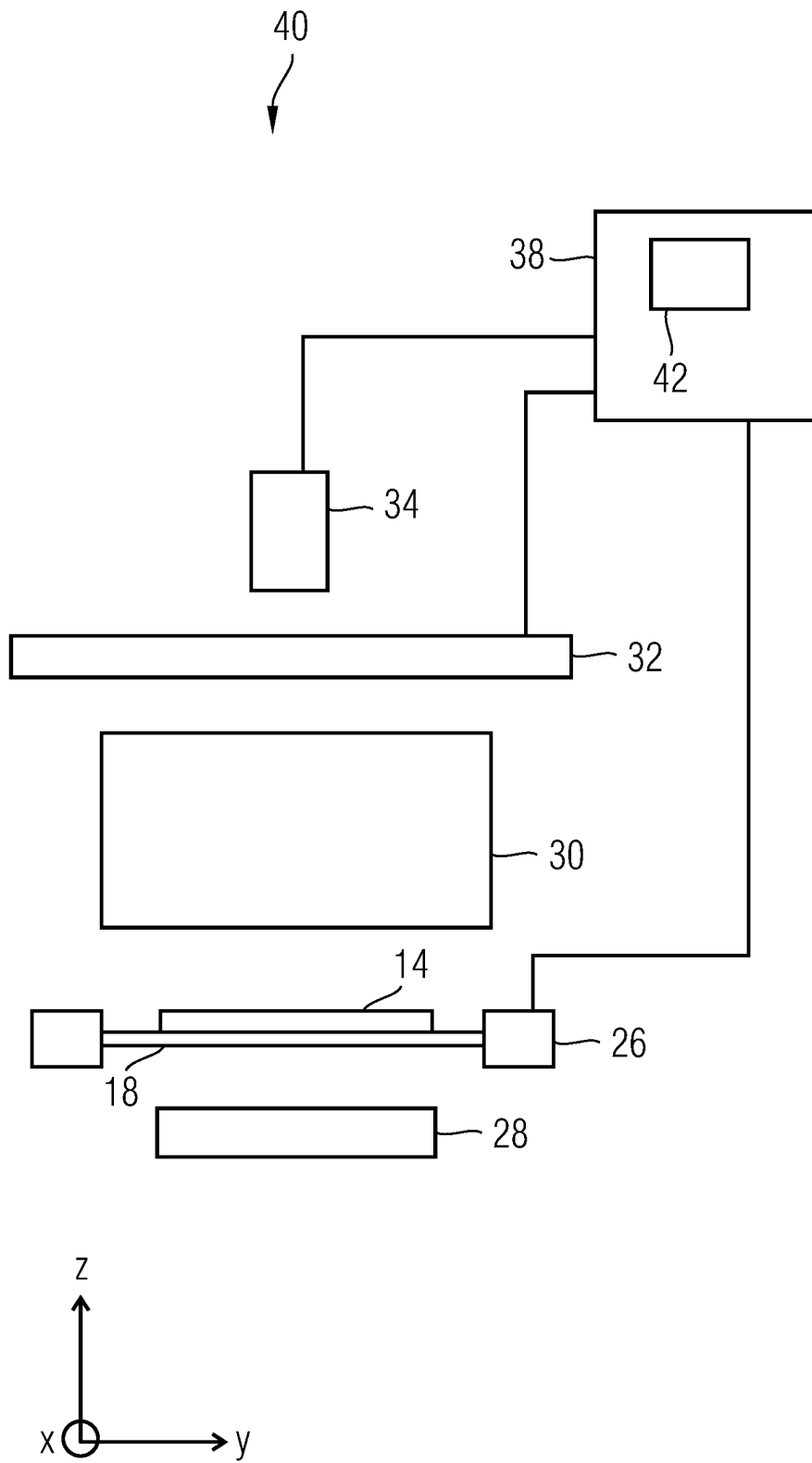
ФИГ. 4



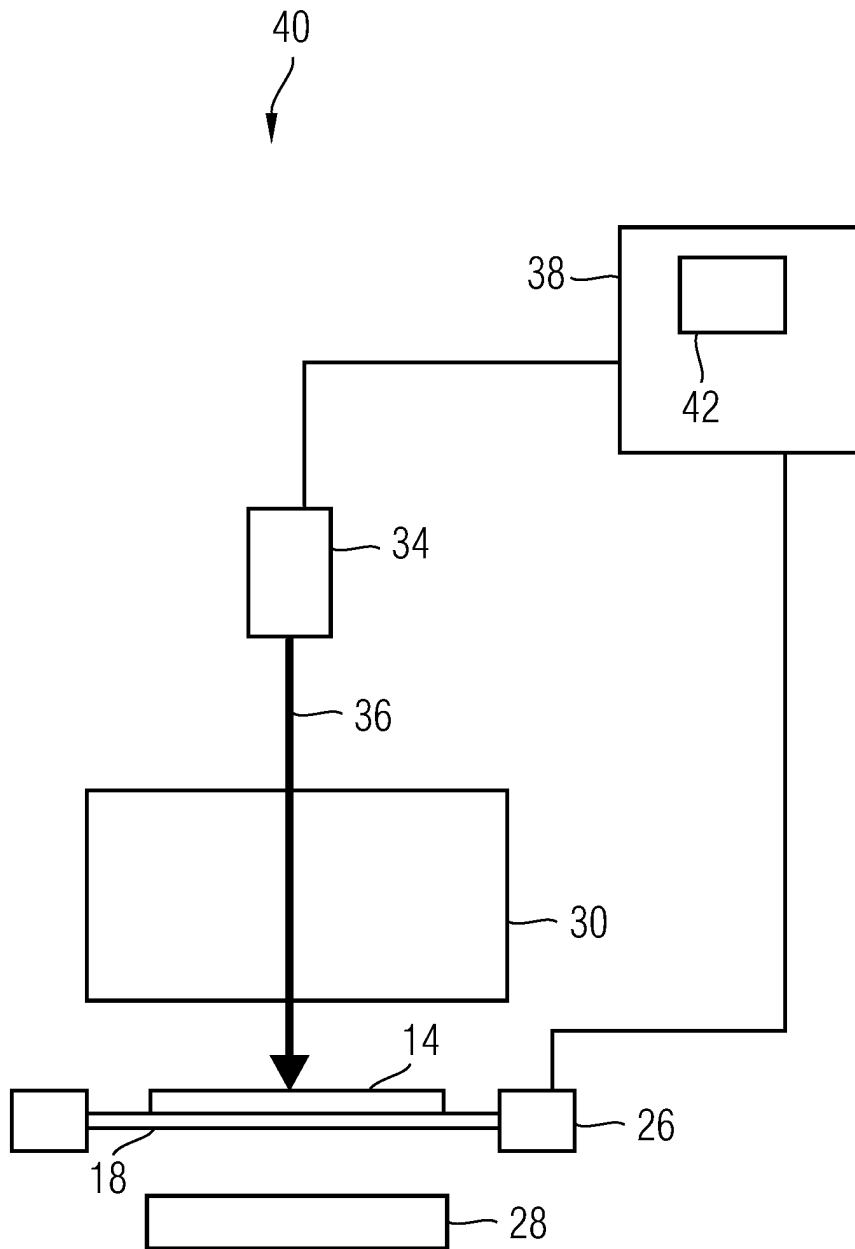
ФИГ. 5



ФИГ. 6

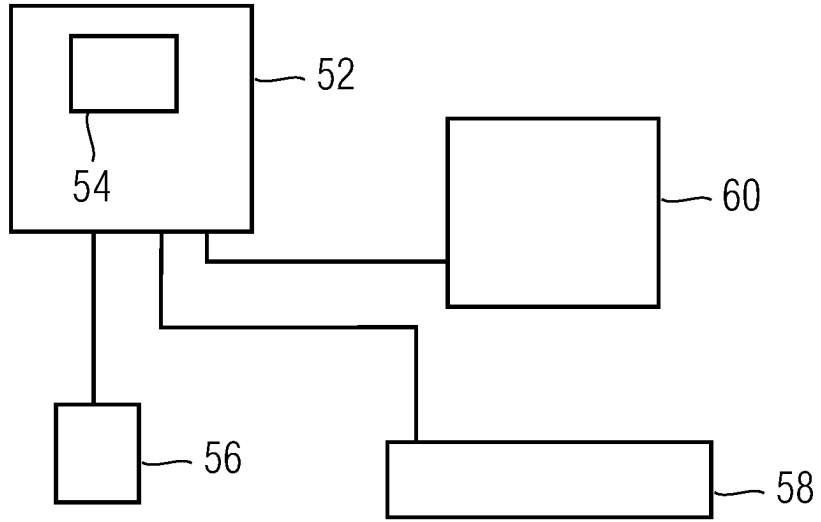


ФИГ. 7

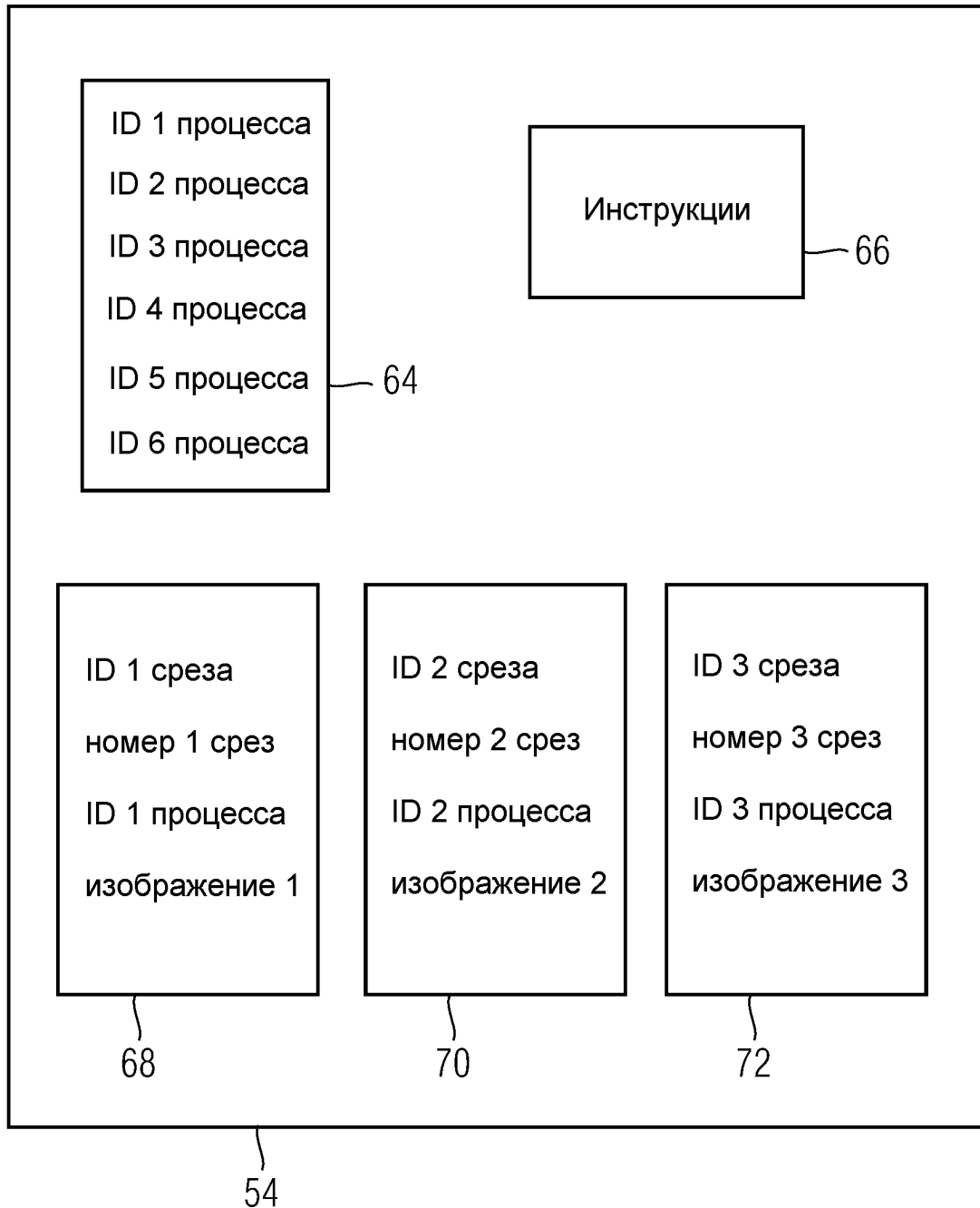


ФИГ. 8

62  
↓



ФИГ. 10



ФИГ. 11