



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113139894 A

(43) 申请公布日 2021. 07. 20

(21) 申请号 202110016824.8

G02B 21/34 (2006.01)

(22) 申请日 2021.01.07

G02B 21/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

G01B 11/00 (2006.01)

102020101191.1 2020.01.20 DE

(71) 申请人 卡尔蔡司显微镜有限责任公司

地址 德国耶拿

(72) 发明人 阿姆托尔·曼努埃尔

哈泽·丹尼尔 高格勒·迈克尔

(74) 专利代理机构 上海雍灏知识产权代理事务

所(普通合伙) 31368

代理人 沈汶波

(51) Int. Cl.

G06T 3/00 (2006.01)

G06T 7/73 (2017.01)

G06N 20/00 (2019.01)

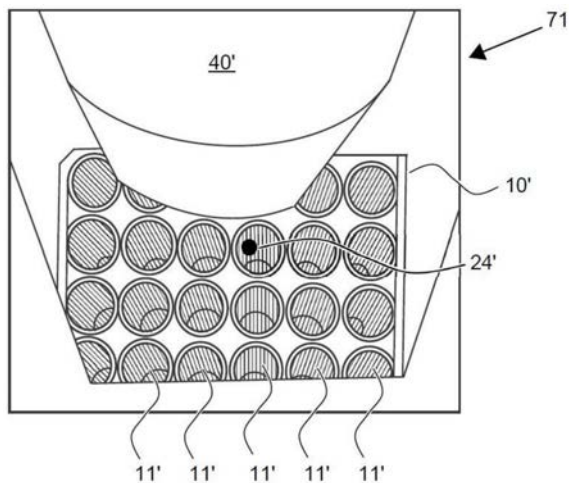
权利要求书3页 说明书12页 附图5页

(54) 发明名称

显微镜和确定显微镜的测量位置的方法

(57) 摘要

在用于确定显微镜(100)的测量位置(22)的方法中,获得样品载体(10)的概览图像(70)。确定映射或单应性,借助于该映射或单应性,可以基于样品载体(10)的高度(H)将概览图像(70)透视地转换为平面图图像(71)。借助于确定的映射/单应性,在概览图像(70)或从中得出的输出图像中识别出测量位置(22)。此外,还公开了一种对应的显微镜。



1. 一种确定显微镜(100)的测量位置(22)的方法,包括:
接收样品载体(10)的概览图像(70),其特征在于,
根据样品载体(10)的高度(H),确定将概览图像(70)从透视图转换为平面图(71)的映射;和
借助于所确定的映射,来识别概览图像(70)或从中得出的输出图像中的测量位置(22)。
2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,
映射为单应性。
3. 如权利要求2所述的方法,其特征在于,
导出的输出图像是平面图图像(71),平面视图图像(71)借助于确定的单应性,从概览图像(70)计算得出。
4. 如权利要求2所述的方法,其特征在于,
用于平面图图像的测量位置图像坐标存储在存储器中,通过以下方式识别测量位置(22):
 - A) 借助于确定的单应性,从作为导出的输出图像的概览图像(70)计算平面图图像(71);
并且将存储在存储器中的测量位置图像坐标识别为平面图图像(71)中的测量位置(22);或
 - B) 借助于确定的单应性,将存储在存储器中的测量位置图像坐标转换为概览图像(70)的透视图,并且将这些转换后的图像坐标识别为测量位置(22)。
5. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,
在样品载体(10)上提供具有已知几何形状的校准图案;
通过图像分析,将校准图案的图像表示定位在概览图像(70)或其他概览图像中;
从校准图案的图像表示的局部相对位置,或校准图案的图像表示的透视畸变,得出样品载体(10)的高度(H)和/或单应性。
6. 如权利要求2所述的方法,其特征在于,
通过图像分析,监控概览图像(70)或其他概览图像是否包括具有已知几何形状的校准图案的图像表示,并且在这种情况下,自动在概览图像(70)或其他概览图像中定位校准图案的图像表示,并从校准图案的图像表示的局部位置,或校准图案的图像表示的透视畸变得出样品载体(10)的高度(H)和/或单应性。
7. 如权利要求2所述的方法,其特征在于,
确定样品载体(10)的高度(H);和
在确定的高度(H)的基础上计算或选择单应性。
8. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,
通过图像分析,确定概览图像(70)中元素的图像表示的尺寸或位置;和
从元素的图像表示的测量尺寸或位置,得出样品载体(10)的高度(H)或单应性。
9. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,
概述图像(70)的图像分析,以识别样品载体(10)的类型;
如果识别出一定的样品载体类型:

-从数据库中检索样品载体(10)的相关几何信息,在该数据库中存储了用于各种样品载体类型的几何信息,其中图像表示借助于几何信息推导而出,或

-从数据库中检索样品载体类型的图像表示,其中存储了各种样品载体类型的图像表示。

10.如权利要求9所述的方法,其特征在于,

如果在类型识别中,确定了先前未知的样品载体类型:

-请求用户输入关于样品载体(10)的几何信息,和/或

-从具有在概览图像(70)中识别出的已知几何形状的校准图案的图像表示,得出关于样品载体(10)的几何信息,和/或

-请求用户提供校准图案,随后记录其他的概览图像,并从在其他的概览图像中识别出的校准图案的图像表示中,得到关于样品载体(10)的几何信息;

-测试各种单应性,以确定最合适的单应性;和

-用先签未知的样品载体类型的几何信息,或最合适的单应性来补充数据库。

11.如权利要求1所述的方法,其特征在于,

提供至少两个概览图像,它们在样品支架(20)的不同位置或从不同的视角记录的;

确定在样品支架(20)上元素的图像表示和样品载体(10)上侧(23)上元素的图像表示之间,定义的相对位置如何在概览图像之间变化,

根据确定的相对位置变化,得出样品载体(10)的高度(H)或单应性。

12.如权利要求2所述的方法,其特征在于,

单应性的确定包括:

出于产生多个测试图像的目的,将各种单应性应用于概览图像(70),各种单应性对应于不同的高度(H);

评估哪些测试图像显示出最佳的图像校正;和

将表现出最佳图像校正的测试图像的单应性,识别为将概览图像(70)透视地转换为平面图图像(71)的单应性。

13.如权利要求1所述的方法,其特征在于,

从不同的观察角度获得至少两个概览图像,并从至少两个概览图像之间的图像差异得出样品载体(10)的高度(H)。

14.如权利要求2所述的方法,其特征在于,

使用图像分析在平面图图像(71)中定位多个样品区域,平面图图像(71)借助于确定的单应性从概览图像(70)中计算得出;和

确定并输出测量位置(22)所在的样品区域,

其中,平面图图像(71)中多个样本区域的定位包括:

-将平面图图像(71)分段为多个类别,其中包括“样品室”、“样品区域”、“样品载体”和/或“背景”的类别,或

-检测平面图图像(71)中的样品室图像表示,并估计几何范围。

15.如权利要求1所述的方法,其特征在于,

通过与样品载体(10)相对应的规则图案改进分段或检测,其中针对不同的样品载体(10),存储不同的图案,或者从通过分段或检测确定的样品室图像表示中导出图案。

16. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,

确定样品载体类型,其中在每种情况下,针对各种样品载体类型,存储相关的尺寸和样品室设置;

其中,通过图像分析,在概览图像(70)或输出图像中样品区域的定位包括:

确定样品载体(10)的图像表示在概览图像(70)或输出图像中的位置;

从确定的位置和确定的样品载体类型导出样品室图像表示的图像区域。

17. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,

通过以下方式相对于显微镜物镜(30)的光轴(32)校准概览相机(60):

记录校准图像;

确定关于一定高度平面的单应性,通过该单应性将校准图像透视地转换为平面校准图像;

在平面图校准图像中,确定光轴(32)与确定的高度平面的相交点;

在平面图校准图像中,存储相交点的坐标,以用作为在平面图图像(71)中待识别的测量位置(22)的坐标。

18. 一种显微镜,包括用于记录样品载体(10)的概览图像(70)的概览相机(60),其特征在于,

计算单元(50),配置为:

在样品载体(10)的高度(H)的基础上,确定将概览图像(70)透视转换为平面图图像(71)的映射;和

借助于确定的映射,识别概览图像(70)或从中得出的输出图像中的测量位置(22)。

显微镜和确定显微镜的测量位置的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种显微镜和用于确定显微镜的测量位置的方法。

背景技术

[0002] 在常规显微镜中,样品载体放置在样品台上。样品载体可以包括多个样品容器,并且可以由例如腔室物体载体(多孔腔室载玻片)或带有孔的多孔板形成。在这种情况下,特别地,用户难以可靠地识别显微镜的物镜所指向的孔或测量位置。如果使用手动支架,在其中手动或使用xy平台移动样品台,则通常没有有关样品台位置的有用信息。

[0003] 显微镜图像是通过物镜和下游相机记录的,因此必须记录相应显微镜图像所属的测量位置(例如,多孔板的孔)。为此,需经常计算当前正在检查的多孔板中的孔的行和列,并为记录的显微镜图像手动输入此信息。在此,必须正确考虑多孔板的方向。因此,正确的文档编制需要大量的精力,并且容易出错。

[0004] 还可以记录概览图像,特别是出于文档目的。样品载体的概览图像以通用方法获得,例如通过概览相机。除了从显微镜的物镜接收检测光的照相机之外,还可以存在后者。如果记录了概览图像,则用户通常必须执行现有技术中的上述工作步骤,这将伴随有上述问题。

[0005] 从高内涵筛选中可以看出全自动解决方案。举例来说,在这种情况下,微量滴定板的所有孔连续接近,并以自动方式对其进行检查。首先,这些系统非常昂贵,其次,其灵活性受到限制。因此,在这种情况下,所有的多孔板或微量滴定板必须以一定的方向加载,并且必须知道例如从一个孔到另一个孔的样品台的所需位移。仅在已知样品载体的情况下,例如对于某个制造商的特定微量滴定板,才可以以自动方式实施。在这种情况下,通常也需要支架上的挡块或保持器,以便确定微量滴定板的位置和方向。对于未知样品载体,对于这些系统,需要对当前正在检查的样品容器进行人工检查和记录。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于指定一种方法和显微镜,其允许尽可能容易地可靠地捕获显微镜的测量位置。

[0007] 该目的通过具有权利要求1的特征的方法和具有权利要求18的特征的显微镜来实现。

[0008] 根据本发明的方法和根据本发明的显微镜的有利变型是从属权利要求的主题,并且将在下面的描述中另外进行解释。

[0009] 在前述类型的方法中,根据本发明确定映射或投影,借助于该映射或投影,可以基于样品载体的高度,将概览图像透视地转换为平面图图像/俯视图图像。在此之后,借助于所确定的映射,来识别在概览图像中或从中得出的例如在平面视图图像中的输出图像中的测量位置。

[0010] 本发明的显微镜包括计算设备,和用于记录样品载体的概览图像的概览相机。计

算设备配置为确定映射,基于该映射,概览图像可以基于样品载体的高度透视地转换为平面图图像。此外,计算设备配置为借助于所确定的映射,来识别概览图像或从中得出的输出图像中的测量位置。

[0011] 该映射可以是单应性,可以将空间中的一个平面透视成像或投影到另一个平面中。因此,单应性描述了如何从不同的观察方向(特别是平面观察图像)看到概览图像的图像内容。

[0012] 如果用于记录概览图像的概览相机和显微镜物镜位于样品载体的相对侧(上方/下方),并且样品载体的高度不能忽略,则本发明的优点尤其显著。为了便于理解,下面将举例说明。通常,在与显微镜的测量方向成一定角度记录概览图像。举例来说,概览相机的观察方向可以与显微镜的物镜的光轴成一定角度。显微镜的测量位置可以位于物镜的光轴上。然而,在所记录的概览图像中,物镜的光轴延伸通过的概览图像中的图像坐标尚不清楚。这些取决于从概览相机至样品载体的距离,原则上该距离是可变的。举例来说,不同的样品载体(例如,微量滴定板)可以具有不同的高度尺寸,结果,所记录的微量滴定板和概览相机之间的距离是可变的。特别地,如果概览相机与光轴成角度,则概览图像中的测量位置的图像坐标,明显取决于样品载体的高度或其相对于概览相机的相对位置。考虑到这种依赖性,通过本发明可以确定当前样品高度的单应性。作为确定的单应性的结果,可以考虑样品高度对概览图像中的测量位置的图像坐标的影响。

[0013] 单应性可以理解为表示关于一个平面中的点如何透视成像,或投影到另一平面中的描述或计算规则。例如可以通过矩阵,尤其是 3×3 矩阵形成确定的单应性。可以通过单应性将概览图像转换为平面图图像,确定单应性。如上所述,该单应性取决于样品高度。

[0014] 如果借助于确定的单应性从概览图像中计算出作为输出图像的平面图图像,则在输出图像中消除了样品高度对图像坐标的影响。独立于特定的样品高度,显微镜的测量位置的图像坐标在这些输出图像中始终可以相同。可以在平面图图像中指定测量位置的图像坐标值。举例来说,测量位置在平面图图像中所处的图像坐标可以存储在存储器中。可选地,也可以借助于已知的显微镜参数来计算这些平面图图像的图像坐标。现在,可以通过将计算出的平面图图像,或存储在存储器中的图像坐标来识别测量位置,该计算出的平面图图像用作导出的输出图像和指定的图像坐标,该图像坐标在此将识别为测量位置。

[0015] 作为从概览图像计算平面视图图像的可选方案,所确定的单应性也可以用于将平面图图像中测量位置的图像坐标转换为概览图像中测量位置的图像坐标。因此,借助于所确定的单应性,可以借助于所指定的图像坐标或将存储在存储器中的图像坐标(平面图图像中的测量位置的图像坐标)转换为概览图像的视点来识别测量位置,这些转换后的图像坐标识别为测量位置。因此,不必从概览图像计算平面图图像。

[0016] 平面图图像可以理解为是指其中观察方向垂直于样品载体,或观察方向平行于显微镜的光轴/测量方向,特别是反平行于测量方向的图像。测量方向可以对应于物镜的光轴。然而,显微镜不必一定包括物镜,而是可以例如包括触觉测量头,或根据任何其他光学测量原理来操作。在更一般的变型中,平面图图像可以理解为是指与概览图像不同的视角的图像,对于该平面图图像,测量位置的图像坐标为已知或初始已确定。通常,如果平面图图像的观察方向平行于显微镜物镜的光轴,则最容易获得该原理。但是,这不是强制性的。因此,对于一定的样品高度,所确定的单应性可以描述概览图像到另一个平面的映射,对于该平

面,显微镜的测量位置的相对位置是已知的。

[0017] 显微镜的测量位置可以理解为,是指样品载体或样品载体中的样品位于所采用的显微镜物镜的光轴上的区域。换句话说,测量位置可以理解为,是指在显微镜图像中聚焦成像的样品/样品载体的区域或该区域的中心。在概览图像或从概览图像得出的图像中,测量位置的标识应与测量位置的横向坐标有关,该横向坐标指定了垂直于光轴的位置。通常,样品载体上侧的图像记录在概览图像中,而不是例如检测平面的图像,该检测平面的图像记录在显微镜图像中,并且测量位置位于显微镜图像中。样品载体的上侧沿着光轴偏离检测平面,并且通常平行于检测平面。应当在概览图像或由此得出的图像中,确定测量位置在样品载体上侧上的投影或光轴与样品载体上侧的交点。该交点具有与测量位置相同的横向坐标-出于这个原因,在当前情况下,还参考识别概览图像或从中得出的图像中的测量位置。

[0018] 可以假设样品载体具有平坦的表面,即基本上是水平的。样品载体的高度可以指定垂直于显微镜的测量方向/光轴的高度或高度平面。在此,标高涉及在概览图像中主要可见的样品载体的侧面或结构。举例来说,如果样品载体具有透明的盖体,该盖体在概览图像中几乎不可见,并且相反,如果更清晰可见该盖体下方的样品容器的上边缘,则高度可以通过这些可见的结构与高度平面有关。

[0019] 换句话说,样品载体的高度或高度尺寸可以表示其沿显微镜物镜的光轴的尺寸,从样品载体的下侧到样品载体的上侧。如果样品载体侧的结构在概览图像中可见,并用于确定单应性,则此高度的确定是合适的。然而,在某些情况下,样品载体上侧在概览图像中不够明显,而位于样品载体下侧和样品载体上侧之间的其他样品载体结构,则代替性地确定单应性。在这种情况下,样品载体的高度表示上述结构的高度。

[0020] 确定样品载体的高度

[0021] 要确定的单应性取决于样品载体的高度。在此,可以以各种方式确定针对当前的测量情况的正确的单应性。举例来说,可以首先确定样品载体的高度,然后选择与该高度相关的单应性。可选地,也可以测试不同高度的各种指定单应性,并评估哪个单应性可提供最佳结果。然后,进一步使用该单应性,作为结果,选择了取决于样品载体高度的单应性,但是没有直接确定高度。下面描述了各种过程。

[0022] 样品载体相对于概览相机的相对位置对于确定正确的单应性起决定性作用。如果预先知道概览相机和样品载体之间的相对位置,则也可以使用有关样品载体高度尺寸的知识来得出样品载体的高度/标高(elevation)。

[0023] 在本发明的一个变体中,在样品载体上提供具有已知几何形状的校准图案。举例来说,可以将平面的棋盘图案或任何其他图案施加或定位在样品载体上。该图案还可以附接到样品载体边缘,或者可以通过放置、粘合或相对其放置来布置。同样地,套接框架或插入框架可以用作校准图案,其作为框架放置在样品载体周围。现在,确定样品载体的高度和/或确定单应性,包括借助于图像分析,来识别和定位在概览图像中或从其导出的图像中的校准图案的图像表示。现在,样品载体的高度和/或单应性可以从概览图像中的校准图案的图像表示的局部相对位置或透视畸变中得出。例如,可以从多个指定的单应性中,选择提供校准图案的图像表示的最佳图像校正的单应性。

[0024] 概览图像还可以记录多个连续的概览图像,特别是用于生成实况流。所描述的图像分析步骤不必与相同的概览图像有关,而也可以与连续记录的概览图像有关。举例来说,

可以在第一概览图像中识别出校准图案,并且借助于所确定的单应性,基于第二概览图像来确定测量位置。在记录第二个概览图像之前,可以选择删除校准图案。因此,确定单应性,也可以借助于与确定概览图像或从中得出的图像中的测量位置不同的概览图像来实现。

[0025] 特别是在概览相机的实况流的情况下,图像分析还允许监视概览图像中是否包含具有已知几何形状的校准图案的图像表示。在这种情况下,可以在概览图像中自动定位校准图案的图像表示。现在基于校准图案的图像表示的局部相对位置或透视畸变,来实现样品载体和/或单应性的高度的导出。因此,用户仅需要应用校准图案,而不必自己开始或进行图像分析或校准图案识别。举例来说,图像分析可以借助于分类或检测来实现。

[0026] 在本发明的一些变型中,使用优化程序来确定合适的单应性。在此,利用最优化函数,其中所求得的值是样品载体的高度。将取决于此高度的单应性图应用于概览图像,并使用质量度量来评估所得的测试图像。质量度量指定测试图像的图像校正的质量,例如样品容器形状和圆形形状(偏心率)之间的对应质量。

[0027] 可选地,可以在第一步中确定样品载体的高度,并且随后基于所确定的高度来选择或计算单应性。指定的列表可以包含不同高度的单应性。根据确定的高度,选择高度最适合确定的高度的单应性。如果确定的高度在列表中包含的两个高度之间,则也可以对两个关联的单应性进行插值。可选地,也可以借助于确定的公式,特别是以分析的方式,由所确定的高度来计算单应性。

[0028] 为了确定高度,还可以以特定角度照亮样品载体上侧的斑点。在概览图像中捕获照明点的位置,从中可以得出高度。特别地,可以将镜子放置在样品载体的上侧。光源使用镜子照亮样品载体,从而测量概览图像中的光反射。确定概览图像中的光反射的位置,并由此得出样品载体的高度。指定的单应性也可以在表格中直接链接到光反射的位置,因此不需要明确捕获或输出高度。如果样品载体的表面至少具有轻微反射性,则不一定要在其上放置镜子。相反,也可以在概览图像中确定从样品载体的上侧光反射的位置。

[0029] 可选地,出于确定高度的目的,可以借助于图像分析来确定概览图像中的元素的图像表示的尺寸或位置。样品载体的高度或单应性由此可以从所测量的元素的图像表示的尺寸或位置得出,例如,可以在概览图像中确定盖体的几何形状,尤其是盖体的宽度。由于多孔板尤其具有确定的尺寸,因此可以根据盖体的尺寸确定,例如在概览图像中的高度。也可以确定孔底和孔盖之间的位移,以便由此得出样品载体的高度。同样可以在概览图像中测量样品载体的边缘高度,这同样取决于样品载体的高度。此外,可以在概览图像中找到直角或测量角度。现在,可以以这样的方式估计或选择单应性,即,在样品载体上的直角(例如,在拐角处)也可以借助于单应性,从概览图像获得的经透视校正的输出图像中产生直角。可以从多个不同高度的指定单应性中,选择提供输出图像的单应性,其中样品载体角最接近直角。

[0030] 可以在概览图像中确定位置或大小,为此目的,将样品支架上的样品载体布置在校准位置。在不同时间记录的概览图像的情况下,样品载体可能已经侧向移位。

[0031] 用于确定单应性的前述步骤可以自动执行,特别是通过图像处理算法和/或机器学习算法执行,或者手动执行。

[0032] 在本发明的另一变型中,出于类型识别或样品载体的分类的目的,对概览图像执行图像分析。举例来说,可以识别出存在哪种类型的多孔板或多孔腔室载玻片(特别是制造

商和型号)。特别地,这可以通过机器学习算法来实现,针对该机器学习算法,学习了各种类型的多孔板或多孔腔室载玻片的概览图像。相应的几何信息,尤其是相应的高度,可以存储在用于各种样品载体类型的数据库中。可以理解为这意味着要么存储高度/标高本身,要么存储其值,例如,通过与高度事先已知的样品台的计算相结合,可以得出所需仰角的样品载体的高度尺寸。几何信息/几何信息项的另一个示例是,样品载体的上侧上的点图案的坐标。举例来说,可以存储矩形样品载体的上侧的四个角的坐标,其中,这四个角不是形成矩形,而是根据透视图图像的视角形成透视畸变的四边形。借助该几何信息项,确定所需要的映射/单应性。例如,可以从存储的点图案(例如,畸变的四边形)确定计算规则,该计算规则将点图案转换成平面图的透视图(其中,畸变的四边形变为矩形)。作为几何信息项的可选方法,可以直接从数据库中读取样品载体类型所需的映射;在这种情况下,各种样品载体类型的映射都存储在数据库中。

[0033] 如果在图像分析中识别出某种类型,则从数据库中读取样品载体的高度,并将该高度用于确定单应性。

[0034] 如果在类型识别的范围内确定了先前未知的样品载体类型,而数据库中未存储任何几何信息项(尤其是没有高度),则可以执行以下步骤之一:

[0035] -请求用户输入关于样品载体的几何信息项,特别是其高度;(特别是几何信息项也可以通过用户在概览图像中标记特征区域(例如样品载体的角)来输入)和/或

[0036] -从具有在概述图像中识别出的已知几何形状的校准图案或元素的图像表示,得出有关样品载体的几何信息,特别是其高度,和/或

[0037] -请求用户应用校准图案,随后从概览图像中识别出的已知几何形状的校准图案的图像表示中,得出有关样品载体的几何信息项,特别是其高度,和/或

[0038] -测试各种单应性以确定最合适的单应性;特别地,可以将指定的单应性应用于总览图像,并可以对其进行评估,或者可以使用优化算法更改单应性的可变参数,直到将优化结果视为最合适的单应性为止。

[0039] 可选地,现在可以为数据库添加几何信息项,或用于存在的先前未知样品载体类型的单应性。

[0040] 样品载体的高度和/或所寻求的单应性也可以通过比较两个或更多个不同的概览图像来确定。为此,可以利用概览图像,在该概览图像之间,在每种情况下,特别是在垂直于显微镜的光轴的横向方向上,都移动了样品支架。可选地,也可以从不同的视角(例如,通过使用多个概览相机)记录两个概览图像,结果,不再需要样品载体的移动。然后,确定概览图像中一个或多个元素的相应位移。至少一个元件位于样品载体的上侧。举例来说,该元件可以是样品载体上侧的边缘的角或样品载体的上侧的点或样品载体的一个样品容器的上边缘。该元素也可以是上侧的文字或标记。特别地,可以确定在样品支架上的(至少)一个元素的图像表示,和样品载体的上侧的(至少)一个元素的图像表示之间定义的相对位置,在两个或更多概览图像之间如何变化。现在可以从确定的该相对位置的变化中得出样品载体和/或单应性的高度。

[0041] 单应性也可以通过测试多个单应性来确定。因此,各种单应性可以应用于概览图像,其中各种单应性属于不同的高度。举例来说,可以测试50个指定的单应性,它们属于从0毫米到50毫米(间隔为1毫米)的样品载体高度。使用这些指定的单应性中的每一个,从概览

图像生成相应的测试图像。现在,要评估哪个测试图像的图像校正效果最好。评估标准可以是例如角度的真实性或直线的平行度。样品载体通常为矩形,因此正确校正的测试图像应呈现90°角或相互平行的相对边缘。在具有正确图像校正的图像中,微量滴定板的圆形孔应该是圆形的而不是椭圆形的。表现出最佳图像校正的测试图像的单应性被识别/设置为单应性,通过该单应性可以将概览图像透视地转换为平面图图像。作为指定单应性的可选方法,也可以使用一种优化方法,该方法计算事先未定义的单应性,将其用于生成和评估测试图像,最后输出单应性,从而生成具有最佳图像校正的测试图像。

[0042] 样品载体的高度也可以通过至少两个从不同观察角度记录的概览图像来确定。为此,概览相机是可移动的,或者存在多个概览相机,它们从不同的观察角度指向样品。现在,样品载体的高度可以从至少两个概览图像之间的差异中得出。特别地,两个概览相机可以以彼此正交的方式指向样品支架。现在,可以确定仅存在一个自由度的图像位移。后者对应于样品载体的所需高度。举例来说,这可以通过分段掩模来实现。

[0043] 原则上,样品载体的高度也可以由用户手动指定。此外,如果为各种样品载体类型存储了各自的高度,则这可以通过输入样品载体类型而隐式地发生。

[0044] 从概览图像中识别样品区域

[0045] 可能希望不输出显微镜的测量位置或者不仅仅以概览图像中的图像坐标的形式输出显微镜的测量位置。相反,可能需要关于概览图像中的测量位置所位于的样品区域的标识。特别地,样品区域可以是样品载体的不同样品室或样品容器。最初,可以借助于所确定的单应性从概图图像计算平面图图像。然后,通过图像分析在平面图图像中识别样品区域。随后,确定并输出测量位置所在的识别出的样品区域。

[0046] 平面图图像中的多个样品区域的定位可以特别地包括分段,即,将平面图图像按像素分类为各种类别。这些类别包括以下类别中的一个或多个:“样品室”,“样品载体”,“样品区域”和“背景”,并且还可以包括其他类别。结果,样品室的区域以像素精度定位在平面图图像中。“样品载体”类别指定哪些像素表示样品载体的不是样品室的一部分,即例如样品室之间的样品载体的区域。“背景”表示样品载体的横向外侧的区域,例如,样品支架可能已经记录在该区域中。

[0047] 平面图图像中的多个样品区域的定位还可选地,包括例如通过边界框,检测平面图图像中的样品腔室图像表示,并估计几何范围。

[0048] 可选地,可补充通过对应于样品载体的规则图案对分段或检测的改进。可以为不同的样品载体存储不同图案。可选地,该图案可以从通过分段或检测确定的样品室图像表示中得出。举例来说,图案可以理解为表示存在圆形样品容器,彼此的直径和间距计算为,在概览图像中确定的样品容器的直径和间距的平均值。

[0049] 可以确定样品载体的类型,特别是通过用户手动输入或通过图像分析来确定。所分析的图像可以是概览图像或从其导出的图像,特别是输出图像或平面图图像。可以为各种样品室类型分别存储样品室的大小和设置。举例来说,样品载体类型可以是某种类型的微量滴定板,存储为孔的数量、大小和相对位置(特别是相对于样品载体边缘)。通过图像分析,在图像中对样品区域或样品室的定位,包括确定分析后的图像中样品载体的图像表示的相对位置,特别是位移和旋转。然后,从确定的相对位置和确定的样品载体类型中得出样品室图像表示所位于的图像区域。关于样品载体类型的所存储的信息项,可以与平面图图

像有关;例如,信息项可以矩形图案描述圆形孔。如果分析了概览图像而不是平面图图像,则所确定的单应性用于将存储的信息项透视地适配于概览图像,由此例如可以呈现椭圆孔图像表示。

[0050] 在平面图图像中识别测量位置

[0051] 平面图图像中的测量位置的图像坐标可以存储在存储器中。此信息项可通过概览相机的校准获得。可以相对于显微镜的测量方向,或相对于显微镜物镜的光轴实施校准。在这种情况下,概览相机会记录校准图像。后者可以用与概览图像相同的方式进行记录,并且可以在样品支架上可选地设置一个图案(校准图案)。现在,相对于某个标高,例如相对于样品支架平面,确定单应性,由此将校准图像透视地转换成平面校准图像。因此,在平面图校准图像中确定光轴/测量轴的相交点或穿透点。为此,用户可以例如将通过显微镜物镜记录的显微镜图像与平面图校准图像进行比较,并将与显微镜图像的中心相对应的坐标标记为平面图校准图像中的交点。存储平面视图校准图像中的相交点的坐标,以使用作平面视图图像中要识别的测量位置的坐标。因为平面图图像是平行于样品支架平面的经透视校正的概览图像,所以平面图图像中的测量位置坐标独立于或很大程度上独立于样品载体的高度。

[0052] 通过机器学习进行图像分析

[0053] 本发明中指定的一些或所有图像分析类型,可以借助于机器学习算法来实现。在此,可以在训练集和相关注释的基础上,借助有监督学习生成用于样品载体的分段和分类,或样品腔室检测的模型。特别地,可以使用深度学习方法。

[0054] 当按预期使用时,描述为附加显微镜特征的本发明的特征,还产生根据本发明的方法的变体。相反,显微镜,特别是其计算设备,也可以配置为执行或提示所描述的方法变型。

[0055] 可以通过位于显微镜下的计算机,或通过远程服务器,或计算机来设计指定的计算设备,该远程服务器或计算机例如通过网络连接与显微镜支架周围的电子组件进行通信。本文所述的各种图像分析和显微镜控制可以由计算设备实现。为此所需的软件可以存储在计算设备中。该计算设备还可以由一个或多个处理器,特别是图形处理器(GPU)形成,或包括一个或多个处理器。GPU有助于更快地训练机器学习模型。

[0056] 概览图像不必与显微镜的光轴成一定角度记录。取而代之的是,在记录概览图像时的观察方向,也可以平行于或反平行于显微镜的测量方向。通常,即使在这些情况下,样品载体的高度也会影响概览图像中测量位置的坐标。因此,所寻求的单应性通常描述了概览图像到另一平面上的透视映射,该另一平面对应于从样品载体(或其上侧)的不同观察角度和/或观察距离。

[0057] 如果在上面的描述中使用“映射”代替“单应性”,则得出本发明的其他变型。该映射不必包括关于空间中的一个平面如何转换成另一平面的计算规则。而是,例如,映射还可以通过机器学习算法来学习。在这种情况下,同样从概览图像的图像内容或其他信息项中进行关于概览图像应如何转换为平面图图像的计算或选择。在几何上,这不必一定对应于单应性。

[0058] 在本发明的独立构思中,可以学习如何直接从概览图像导出测量位置的图像坐标。举例来说,这可以通过回归(regression)来了解。使用的训练数据显示了具有不同高度

的样品载体的概览图像,其中在每种情况下,都将测量位置标注为机器学习算法的目标变量。因此,在这种情况下,该算法将学习推导概览图像中测量位置的坐标,而无需确定或应用单应性。

附图说明

- [0059] 下面将参考所附的示意图描述本发明的其他优点和特征:
- [0060] 图1为用于解释本发明各方面的样品载体的示意图;
- [0061] 图2为根据本发明的显微镜的示例性实施例的示意图;
- [0062] 图3示意性地示出了由图2的显微镜记录的概览图像;
- [0063] 图4示意性地示出了根据图3的概览图像计算出的平面图图像;和
- [0064] 图5为用于解释根据本发明的方法的示例性实施例的流程图。
- [0065] 在图中,相似和作用相似的组成部分通常由相同的附图标记标识。

具体实施方式

[0066] 图1示意性地示出了具有多个样品容器11的样品载体10。在所示的示例中,这是具有多个孔的微量滴定板,其中任何其他容器也可以作为样品容器11。样品容器11按行和列排列,其中行标签8指定各种行A-G,列标签指定1-6列。显微镜用于连续检查(不是强制性的)各种样品容器11,并在每种情况下记录显微镜图像。在该过程中,需要关于所记录的显微镜图像所属的样品容器11的可靠文档。

[0067] 这通过根据本发明的显微镜100来实现,如在示意图2中以示例性方式所示。显微镜100包括样品支架或显微镜支架20,在其上放置样品载体10。如所描述的,样品载体10包括多个样品容器11,要检查的样品中的至少一些位于其中。照明光通过聚光器40引导到样品载体10上。样品发出的检测光可以通过具有相机35的物镜30检测。在该示例中,手动调整样品支架20,作为结果,相对于物镜30的相对位置本身是未知的。因此,如果没有其他措施,则将无法得知物镜30的光轴32撞击到样品上的测量位置22。因此,有必要确定光轴32撞击到的样品容器11的测量位置22或信息项。在以电动方式调节样品支架的情况下,该目的也适用,其中可以知道样品支架20相对于物镜30的位置,但是样品载体10在样品台20上的相对位置可以不必是已知的,或者可以偏离预期的相对位置。

[0068] 概览相机60用于确定物镜30和相机35的测量位置22。概览相机60的视场62在图2中使用虚线绘制,并且覆盖整个样品载体10或样品载体10的一部分。对于样品容器11的唯一识别,有利的是,视场62覆盖样品载体10的两个或更多个边缘,如图1。测量位置22的横向位置,即垂直于光轴32的测量位置22的位置的规格,应从记录的概览图像确定。举例来说,位置规格可以是,在当前时间或在记录显微镜图像时,光轴32延伸通过的样品容器11的标识。在所示的示例中,概览相机60相对于物镜30位于样品容器10的相对侧。结果,概览相机60记录了样品载体10的上侧23的概览图像。垂直于光轴32的上侧23的平面确定样品载体20的高度H。通常,测量位置22沿着光轴32相对于记录在概览图像中的上侧23偏移。在任何情况下,取决于显微镜的设置,测量位置22位于样品载体10的下侧21的区域中,或与上侧23相距一定距离。因此,应当在概览图像中,确定相交点24,该相交点对应于测量位置22在上侧23上沿着光轴32的投影。概览图像中相交点24的相对位置指定了测量位置22的横向相对位

置。

[0069] 困难来自以下事实:样品载体10的高度尺寸,以及因此上侧23的相对位置是未知的或可变的。在概览图像中,相交点24的相对位置,取决于上侧23和概览相机60之间的间距,并且因此取决于高度H而变化。本发明提供了一种允许测量的横向相对位置的解决方案。从概览图像推断出位置22。为此,计算设备50评估记录的概览图像。如图2所示,计算设备50还可配置为控制显微镜100的不同部件或与显微镜100的不同部件通信,特别是概览相机60、相机30或此处未示出的,经由聚光器40照亮样品载体10的光源。

[0070] 参照图3和图4,更详细地描述通过计算设备50对概览图像的评估。图3示出概览图像70。在其中可以识别具有样品容器11'的样品载体10'的图像表示。示出的示例还包含概览图像70中的聚光器40'的图像表示;然而,根据概览图像60的设置,这不是必须的。

[0071] 在该示例中,样品载体10的上侧23具有带有圆形样品容器11的矩形形状,结果,样品载体的图像表示10'的形式和样品载体的图像表示11'的形式在概览图像70中透视畸变。

[0072] 概述图像70被校正,其结果是产生图4所示的平面图图像71。更精确地,来自样品载体10的上侧23的平面的图像信息项被校正。结果,样品载体的上侧23的图像表示10'在平面图图像71中具有矩形形状,并且样品容器的上边缘的图像表示11'是圆形的。

[0073] 这种图像变换被称为映射,或者特别是单应性。为了从概览图像70产生正确校正的平面图图像71而适用于映射或单应性的方法,取决于上侧23相对于概览相机60的相对位置,即取决于高度H。

[0074] 首先,平面图图像71使图像分析更加容易,因为不需要考虑(未知)畸变,其结果是可以更可靠地识别样品载体10'和样品容器11'的图像表示。特别地,这可以通过机器学习算法来实现。

[0075] 此外,在确定测量位置22时,平面图图像具有优势,为此参考图2。在平面图图像的情况下(例如,其对应于来自聚光镜40的视图)时,高度H对相交点24的图像坐标没有影响。这在通过概览相机60进行倾斜图像记录的情况下是不同的:取决于高度H,相交点24沿用虚线显示的光轴32导致概览图像中的位移。然而,如果使用适用的单应性将概览图像转换为平面图图像,则平面图图像中相交点24的图像坐标将再次独立于高度H或与高度H的数学依赖性,这在平面图图像中是已知的。在图4中绘制了相交点的图像表示24',其指定了其在样品载体10的上侧的投影的测量位置22。此外,样品容器的图像表示11'通过图4中的图像分析定位,因此可以产生与样品容器的图像表示11'有关的输出,其中相交点的图像表示24'位于其中,即测量位置22位于样品容器11内。

[0076] 在上述示例性实施例中,高度H的单应性用于计算平面图图像,以便识别其中的测量位置22或相交点24。但是,高度H的单应性也可以用于将图像表示形式24'的平面图图像坐标转换为概览图像坐标。因此,在这种情况下,针对高度H的单应性用于计算概览图像70中的相交点24的坐标,并且不必从概览图像70中计算平面图图像71。

[0077] 本发明方法的示例性实施例

[0078] 参照图5的流程图,更详细地解释根据本发明的方法的示例性实施例的步骤。

[0079] 首先,在步骤S1中记录样品载体10的上侧23的概览图像70。

[0080] 在步骤S2中确定适合于该概览图像70的单应性。如上所述,拟合单应性取决于样品载体的高度H。

[0081] 借助于确定的单应性,在步骤S5中确定,概览图像70中或从中得出的输出图像中的测量位置22或相交点24。

[0082] 在步骤S8中,基于测量位置在输出图像中的相对位置产生输出。

[0083] S2可选地,通过步骤S3或步骤S4来实现。在S3中,将各种单应性应用于概览图像70。由此产生多个测试图像。规定了各个单应性,并且每个单应性描述了针对各自高度H的正确图像校正。现可执行评估,确定哪个测试图像为当前概览图像提供最佳校正,并选择相关的单应性。在此,高度H仅通过选择单应性之一间接确定。

[0084] 可选地,可以首先通过在S4中的测量来确定高度H。因此,例如可以从给定的不同高度的单应性列表中,选择对应于所测量的高度H的单应性。

[0085] 在说明书的一般部分中更详细地规定了步骤S3和S4的各种示例和变型。

[0086] 对于随后的步骤S5,显微镜的测量位置22的相对位置对于平面图图像可以是预先已知的,或者可以通过校准测量来确定。然而,由于不是平面视图图像,而是在S1中记录的来自倾斜角度的概览图像,所以现在的目的在于,在步骤S5中建立测量位置22和概览图像70之间的空间关系。举例来说,可以通过步骤S6或步骤S7来实现S5。在S6中,借助于S2的单应性,从概览图像70计算出其中已知测量位置的图像坐标的平面图图像71。可选地,借助于S2的单应性,在S7中将用于平面视图图像的已知的测量位置坐标,转换为用于概览图像70的图像坐标。以这种方式,不是在平面图图像71中,而是在概览图像70中标识测量位置。在进一步的示例中,还可以计算从概览图像获得的输出图像,以及用于要转换为该输出图像透视图的平面视图图像。

[0087] 在步骤S8中,基于所确定的测量位置22,在输出图像中的相对位置来产生输出,其中,输出图像特别地可以透视地对应于概览图像或俯视图。举例来说,可以通过图像分析方法,在输出图像中识别出样品载体10的多个样品容器11,并且当前对准显微镜的光轴的样品容器11,即,测量位置22当前所在的位置内的样品容器,标记在输出图像中。

[0088] 代替具有多个分开的样品容器的样品载体10,也可以使用具有多个样品区域的样品载体。例如,样品载体可以是皮氏培养皿,其中提供多个样品区域,特别是分开的样品区域。举例来说,这种皮氏培养皿是体外受精的常规方法。上面关于样品容器所做的解释,也类似地适用于这些样品区域。

[0089] 下面描述步骤S8中输出的进一步示例:

[0090] 可以输出测量位置所在的样品区域或样品室的识别说明。特别地,可以对样品载体的找到的孔(罐)进行编号分配,例如以“A1”,“B5”等形式。为此,这些孔位于概览图像中,或通过图像分析从其获得的图像,例如平面图图像,并且从样品载体边缘计数所述孔,从而可以为每个孔规定列和行。在这种情况下,还可以通过图像分析对样品载体进行分类,其结果是总的列数和行数是已知的。这样就可以从概览图像的任何边缘对孔进行计数,即使概览图像中记录的不是整个样品载体也是如此。可选地,可以像某些多孔板常规地那样,识别与样品载体上的样品容器相邻的标记,例如“A1”。举例来说,这些可以通过OCR(光学字符识别)识别,从而识别相邻的样品容器。因此,不需要计数或计数所需的概览图像中的上下文信息。

[0091] 然后,特别地可以规定,用显微镜记录一个或多个显微镜图像,其中围绕光轴的样品区域被成像。多个显微镜图像特别地,可以示出横向偏移的样品区域。现在,可以在步骤

S8中将标识规范存储为关联显微镜图像的元数据,特别是以与概览图像相同的支架位置记录的显微镜图像。

[0092] 额外地,可以在S8中呈现橄榄图像或从中得出的图像,其中标记(跟踪)有当前的测量位置和/或标记已经被记录的显微镜图像的样品区域。此外,可以指示正在或已经记录了显微镜图像的样品容器的截面,可以将已填充样品容器的可用信息与已处理的概览图像链接起来,或者通过图像分析可以从概览图像中识别出已填充的样品容器。也可记录所有(填充满的)样品容器都经过检查,例如通过以不同颜色表示的贯通孔/样品容器。这也可以防止同一样品容器被意外地检查两次;通常,如果用户更改测量位置,并假定已经到达相邻的样品容器,则存在发生这种情况的风险。S8的输出也可用于控制电机驱动样品支架。在电动机驱动的控制中,可以考虑样品载体的方向,样品容器的大小和/或单个样品容器的填充,这些都可以从概览图像中得出。

[0093] 关于测量位置或记录有显微镜图像的样品容器的信息项,也可以用于随后取回该样品区域,特别是自动地接近该样品区域。举例来说,这可以用于划痕测定中,其中待观察划痕之后的细胞迁移。

[0094] 使用所描述的本发明的变型,可以以成本有效的方式,灵活地和可靠地确定概览图像,或从中得出的图像中的测量位置。

[0095] 附图标记列表

- [0096] 1-6 样品载体10的列号
- [0097] 8 样品载体10的线标记
- [0098] 10 样品载体,微量滴定板
- [0099] 10' 概览图像或平面图图像中样品载体10的图像表示
- [0100] 11 样品载体10的样品容器
- [0101] 11' 概览图像或平面图图像中样品容器11的图像表示
- [0102] 20 样品支架
- [0103] 21 样品载体10的下侧的平面
- [0104] 22 测量位置
- [0105] 23 样品载体10的上侧(平面)
- [0106] 24 光轴32与上侧23的相交点或测量位置22在上侧23上的投影
- [0107] 24' 概览图像或平面图图像中相交点24或测量位置22的图像表示
- [0108] 30 (显微镜)物镜
- [0109] 32 物镜30的光轴
- [0110] 35 相机
- [0111] 40 聚光器
- [0112] 40' 概览图像或平面图图像中聚光器40的图像表示
- [0113] 50 计算设备
- [0114] 60 概览相机
- [0115] 62 概览相机60的视场
- [0116] 70 概览图像
- [0117] 71 根据概览图像70计算的平面图图像

-
- [0118] 100 显微镜
 - [0119] A-G 样品载体10的线标记
 - [0120] H 样品载体10的高度
 - [0121] S1-S8 方法步骤

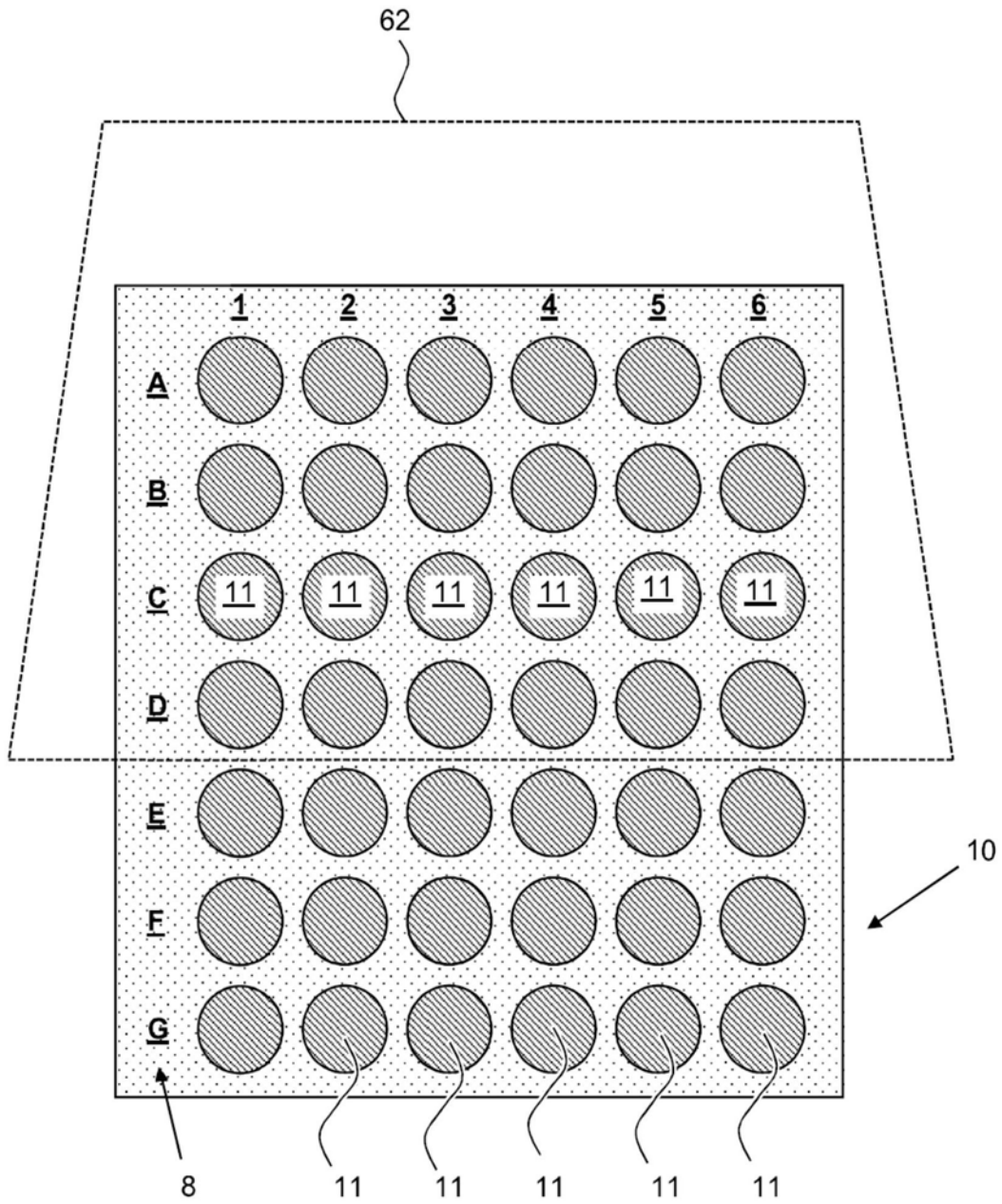


图1

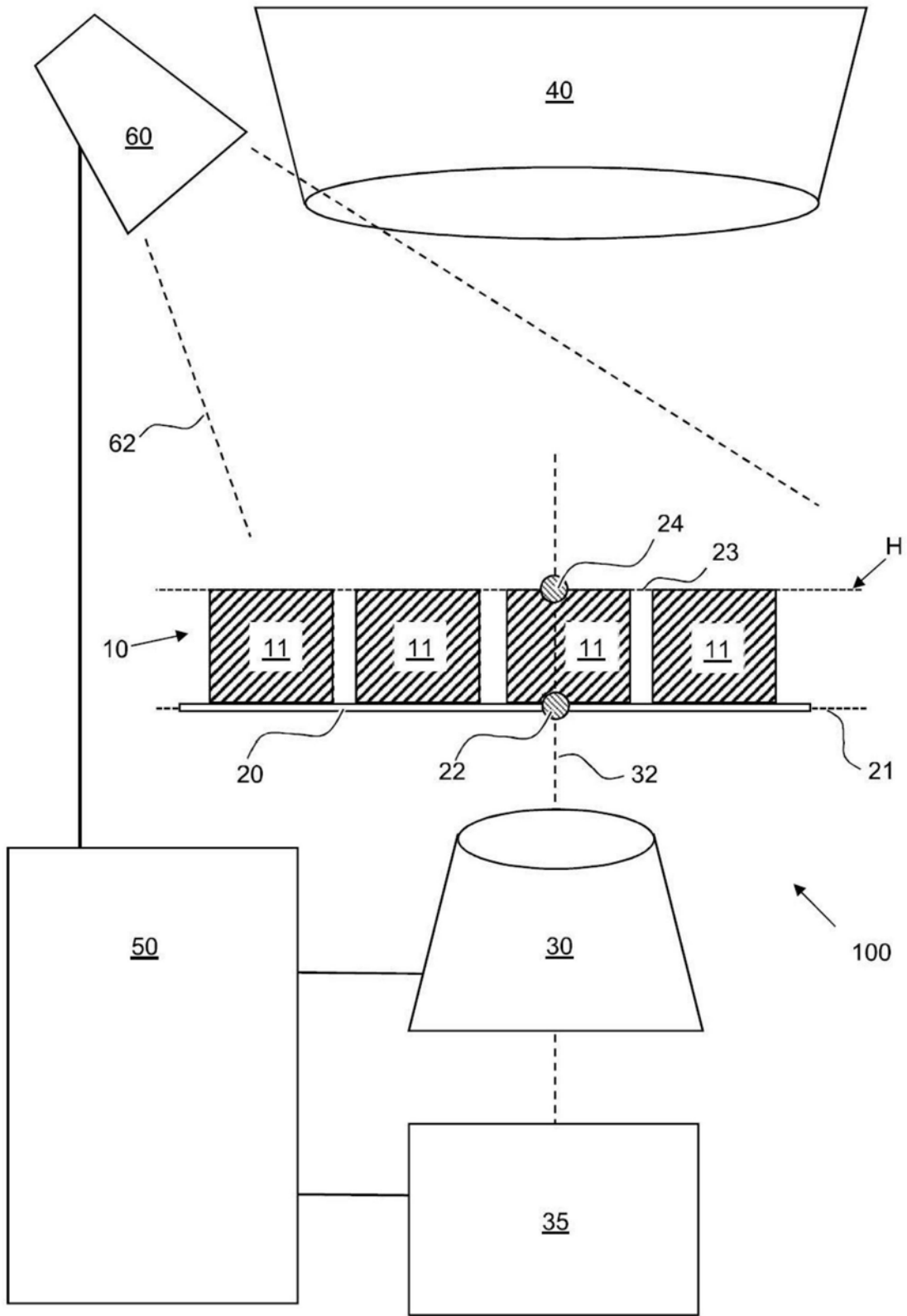


图2

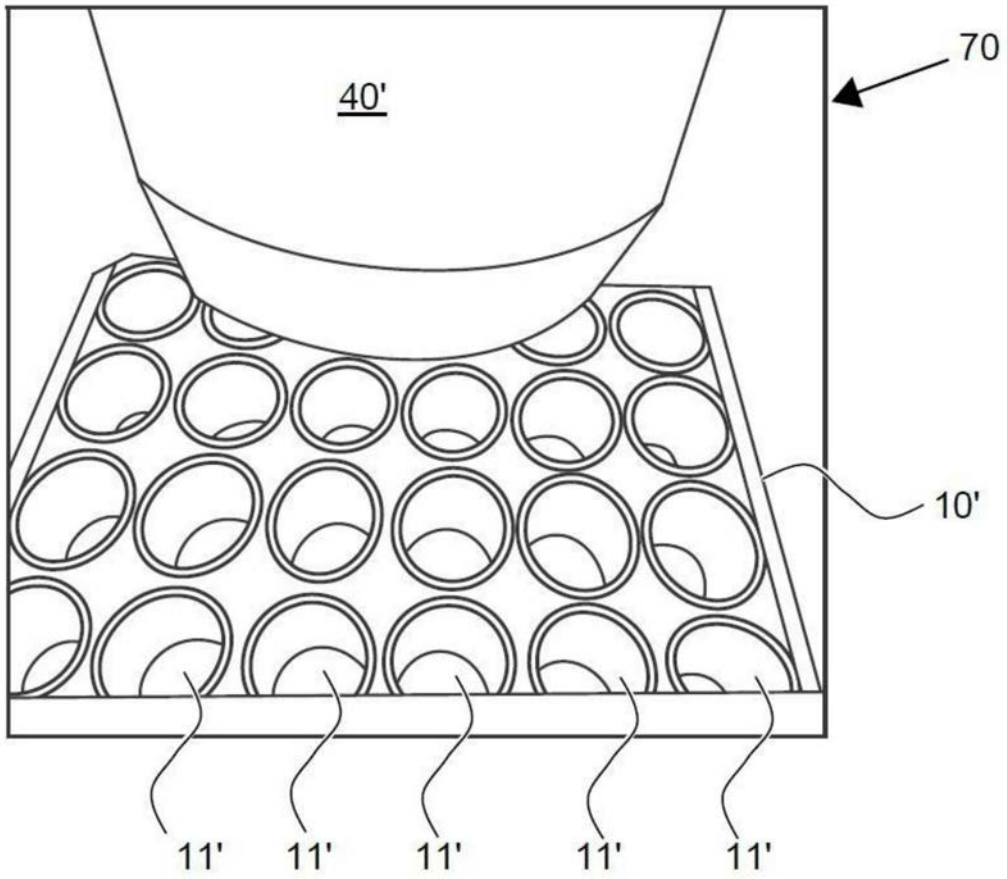


图3

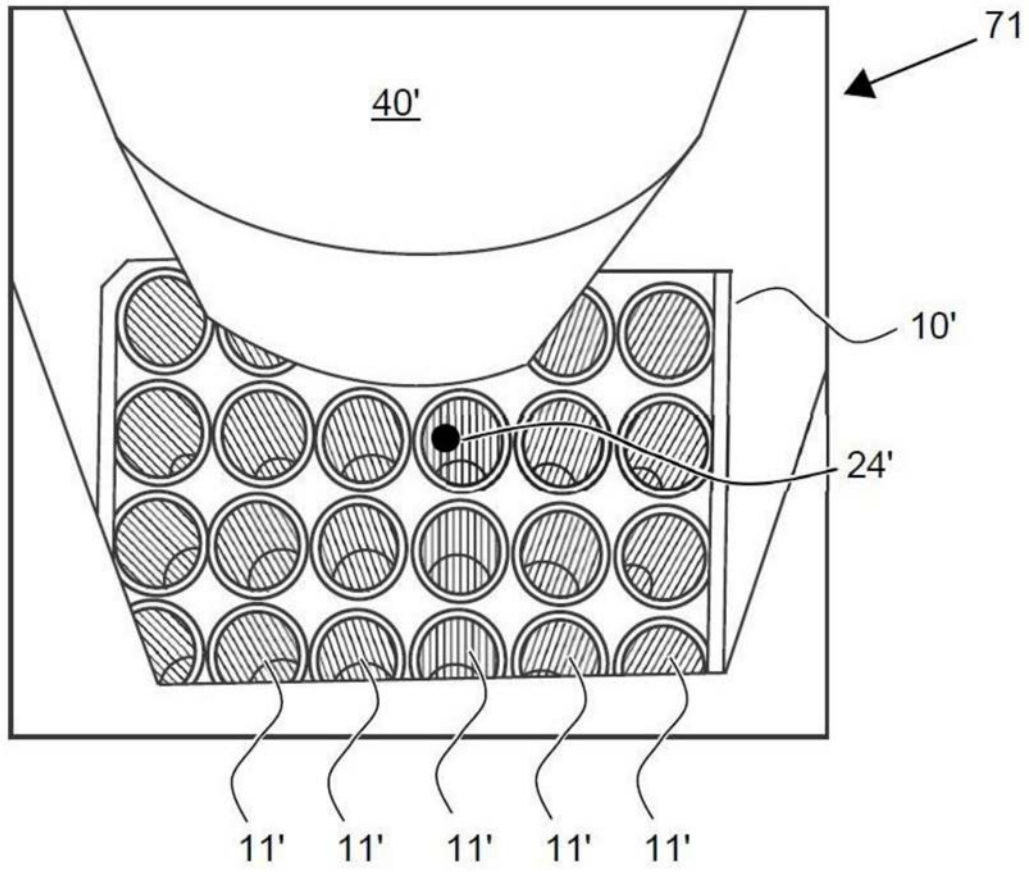


图4

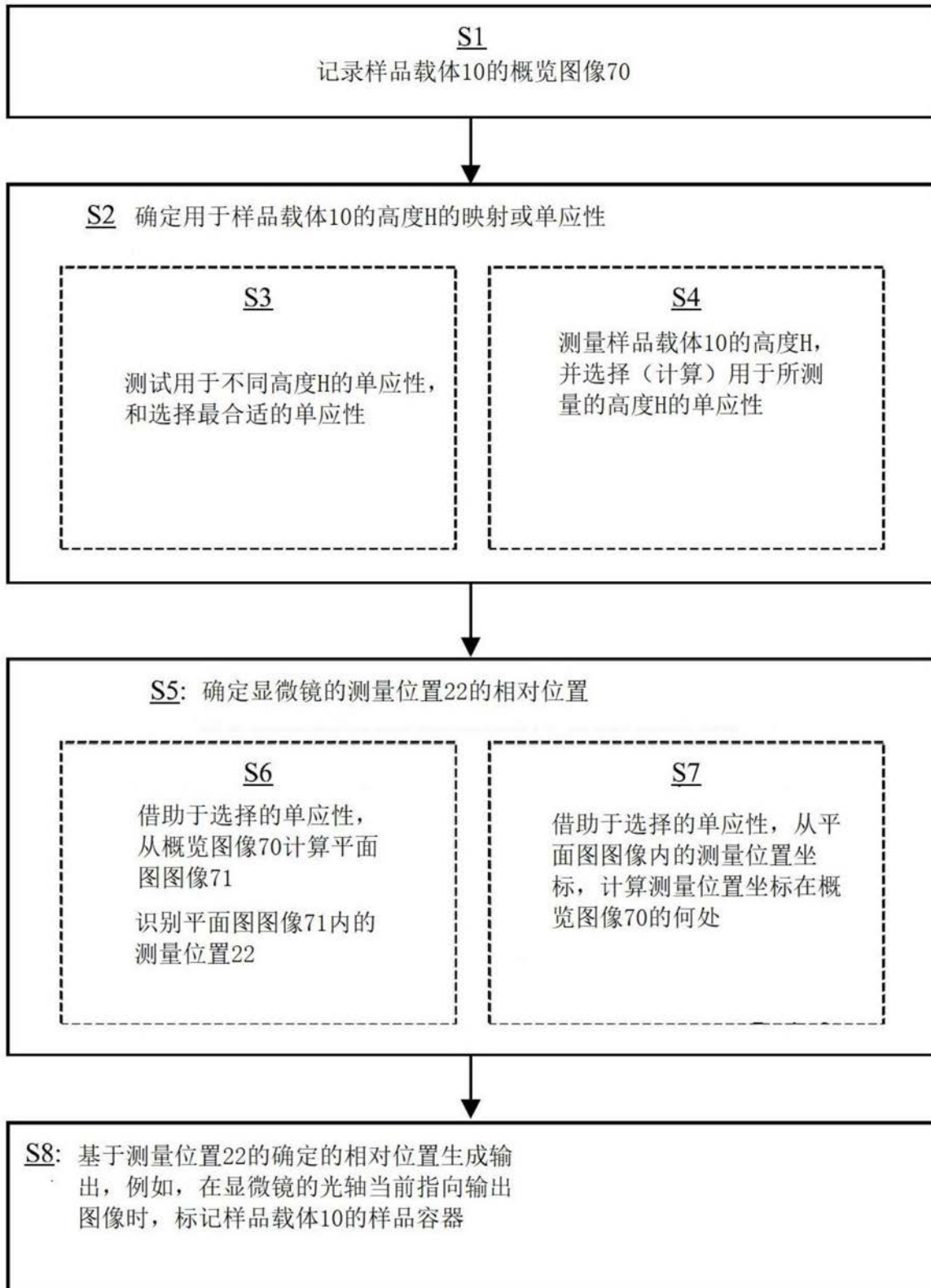


图5