

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-128353

(P2019-128353A)

(43) 公開日 令和1年8月1日(2019.8.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 21/64 (2006.01)	GO 1 N 21/64 E	2GO43
GO 1 N 21/17 (2006.01)	GO 1 N 21/17 A	2GO59
GO 2 B 21/36 (2006.01)	GO 2 B 21/36	2HO40
GO 2 B 23/24 (2006.01)	GO 2 B 23/24 B	2HO52
A 6 1 B 1/00 (2006.01)	A 6 1 B 1/00 5 1 1	4C161

審査請求 有 請求項の数 10 O L 外国語出願 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-7021 (P2019-7021)
 (22) 出願日 平成31年1月18日 (2019.1.18)
 (31) 優先権主張番号 18152617.9
 (32) 優先日 平成30年1月19日 (2018.1.19)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 516114695
 ライカ インストゥルメンツ (シンガポール) プライヴェット リミテッド
 Leica Instruments (Singapore) Pte. Ltd
 .
 シンガポール国 シンガポール テバン
 ガーデنز クレセント 12
 12 Teban Gardens Cr
 escent, Singapore 6
 08924, Singapore
 (74) 代理人 100114890
 弁理士 アイゼル・フェリックス=ライ
 ンハルト

最終頁に続く

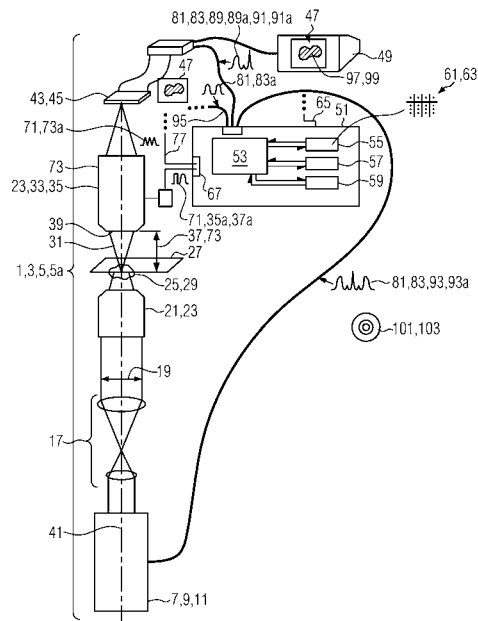
(54) 【発明の名称】 蛍光強度を正規化するための方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 蛍光顕微鏡法または内視鏡撮像法における蛍光強度を正規化するための方法を提供する。

【解決手段】 少なくとも1つの光学セッティングパラメータ73が変更された場合に、少なくとも1つの露光制御パラメータ83を自動的に調整することによって、前述の欠点を克服する。非一時的なコンピュータ可読記憶媒体101は本発明による方法を実施するためのプログラムを実行するように適合されており、また本発明によるコントローラ51は、光学セッティングデータ71を受信するための入力セクションと、露光制御データを送出するための出力セクション67と、少なくとも1つの光学セッティングデータ71に依存して少なくとも1つの露光制御データ81を決定するための決定モジュール53と、を備えている。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 つの光学セッティングパラメータ (7 3) が変更された場合に、少なくとも 1 つの露光制御パラメータ (8 3) を自動的に調整する方法、特に強度を正規化するための蛍光顕微鏡法または内視鏡撮像法。

【請求項 2】

校正データ (6 1) は、前記少なくとも 1 つの光学セッティングパラメータ (7 3) に依存する前記少なくとも 1 つの露光制御パラメータ (8 3) を自動的に調整するために使用される、

請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 3】

前記方法は、さらに、前記少なくとも 1 つの光学セッティングパラメータ (7 3) に基づいて、前記少なくとも 1 つの露光制御パラメータ (8 3) を計算するステップを含んでいる、

請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記光学セッティングパラメータ (7 3) は、作動距離 (3 7) および / または倍率 (3 5) を含んでいる、

請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 5】

前記少なくとも 1 つの露光制御パラメータ (8 3) は、前記少なくとも 1 つの光学セッティングパラメータ (7 3) に比例する、

請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項記載の方法。

20

【請求項 6】

前記露光制御パラメータ (8 3) は、検出器利得 (8 9)、露光時間 (9 1) および光強度 (9 3) から成るグループのうちの少なくとも 1 つを含んでいる、

請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 7】

請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項記載の方法を実行するためのプログラムを含んでいる非一時的なコンピュータ可読記憶媒体 (1 0 1) 。

30

【請求項 8】

内視鏡装置 (3) または顕微鏡装置 (5) のためのコントローラ (5 1) において、

前記コントローラ (5 1) は、

- 光学セッティングパラメータ (7 3) を表しており、特に倍率セッティングデータ (3 5 a) および作動距離セッティングデータ (3 7 a) のうちの少なくとも 1 つを含んでいる光学セッティングデータ (7 1) を受信するための入力セクション (6 7) と、

- 露光制御パラメータ (8 3) を表しており、特に検出器利得データ (8 9 a)、露光時間データ (9 1 a) および光強度データ (9 3 a) から成るグループのうちの少なくとも 1 つを含んでいる露光制御データ (8 1) を出力するための出力セクション (6 9) と、

- 少なくとも 1 つの光学セッティングデータ (7 1) に依存する少なくとも 1 つの露光制御データ (8 1) を決定するための決定モジュール (5 3) と、

40

を備えているコントローラ (5 1) 。

【請求項 9】

前記コントローラ (5 1) は、校正データ (6 1) が事前に記憶されている少なくとも 1 つのメモリモジュール (5 5) を備えている、

請求項 8 記載のコントローラ (5 1) 。

【請求項 10】

前記コントローラ (5 1) は、前記少なくとも 1 つの光学セッティングデータ (7 1) に基づいて少なくとも 1 つの露光制御データ (8 1) を計算するための計算モジュール (5 9) を備えている、

50

請求項 8 または 9 記載のコントローラ (5 1) 。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、方法、特に強度を正規化するための蛍光顕微鏡法または内視鏡撮像法、非一時的なコンピュータ可読記憶媒体、および内視鏡装置または顕微鏡装置のためのコントローラに関する。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

従来技術において、外科手術用顕微鏡としての一般的な観察装置である内視鏡または顕微鏡は、測定された強度、特に蛍光を基礎とした観察中に測定された強度、すなわち蛍光強度が、観察装置の光学セッティングパラメータによる影響を受けるという欠点を有している。一般的に、公知の観察装置の感度は、光学セッティングパラメータとの機能的な関係性を示す。感度は、例えば光学セッティングパラメータのうち少なくとも 1 つに反比例する場合がある。

10

【 0 0 0 3 】

したがって、蛍光強度が撮像される場合には、検出された強度が蛍光体濃度に起因するものであるのか、または光学セッティングパラメータに起因するものであるのかが一義的でないことから、十分な注意が払われなければならない。

【発明の概要】

20

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 4 】

したがって、本発明の課題は、蛍光体濃度の決定を改善する、方法、非一時的な記憶媒体、および内視鏡装置または顕微鏡装置のためのコントローラを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 5 】

冒頭で述べた本発明による方法は、少なくとも 1 つの光学セッティングパラメータが変更された場合に、少なくとも 1 つの露光制御パラメータを自動的に調整することによって、上述の問題を解決し、かつ従来技術による方法の欠点を克服する。

【 0 0 0 6 】

30

本発明による非一時的なコンピュータ可読記憶媒体は、本発明による方法の少なくとも 1 つの実施形態を実行するためのプログラムを含んでおり、したがって本発明による方法と同一の利点をもたらす。

【 0 0 0 7 】

冒頭で述べた本発明によるコントローラは、光学セッティングパラメータを表す光学セッティングデータを受信するための入力セクションを備えることによって、上述の問題を解決する。光学セッティングデータは、特に、倍率セッティングデータおよび作動距離セッティングデータのうちの少なくとも 1 つを含んでおり、またコントローラは、さらに、露光制御パラメータを表す露光制御データを出力するための出力セクションを有している。露光制御データは、特に、検出器利得データ、露光時間データおよび光強度データから成るグループのうちの少なくとも 1 つを含んでいる。さらに、コントローラは、少なくとも 1 つの光学セッティングデータに依存する少なくとも 1 つの露光制御データを決定するための決定モジュールを有している。

40

【 0 0 0 8 】

本発明による方法、本発明による非一時的なコンピュータ可読記憶媒体および本発明によるコントローラによって、観察装置の種々の光学セッティングパラメータの少なくとも 1 つの影響を相殺することができる。相殺が行われなければ、検査される試料における蛍光体濃度が同一であるにもかかわらず、変化した強度、特に蛍光強度が測定されることになるであろう。

【 0 0 0 9 】

50

したがって、検出された強度（蛍光強度）に対する、変化する光学セッティングパラメータの影響が除去され、観察される試料の強度（蛍光強度）が一定となる結果、像データにおいて、または観察手段（例えば、接眼レンズ）を介してユーザによって観察される際に、一定の強度値または輝度をもたらされることになる。

【0010】

観察装置の調整は、特に自動的に実施され、したがってユーザインタラク션을要することなく実施される。

【0011】

本発明を、それ自体で有利である別の実施形態によって改善することができる。種々の実施形態の技術的な特徴を、相互に任意に組み合わせることができるか、またはある技術的な特徴を省略したとしてもそれが本発明による技術的な効果の達成にとって重要でない場合には、その技術的な特徴を省略することができる。

【0012】

「決定」または「決定するための」という語句は、位置、倍率、または値を発見または識別するためのものであると解されるべきであり、位置、倍率、または値を固定、規定または特定するためのものではないと解されるべきである。

【0013】

以下の記述においては、蛍光強度、顕微鏡または内視鏡または特定の光学セッティングパラメータまたは露光制御パラメータという表現は、本発明を限定するものと解されるべきではない。それらの表現は、むしろ、強度、光学的な観察装置および全ての光学セッティングパラメータまたは露光制御パラメータを代表するものと解されるべきである。同様に、単数形または複数形は、保護の範囲を限定するものではない。

【0014】

本発明による方法は、特に、少なくとも1つの光学セッティングパラメータに依存して、少なくとも1つの露光制御パラメータを自動的に調整するために校正データを使用することができる。

【0015】

したがって、本発明による方法のこの実施形態を実施することに適している、相応の本発明によるコントローラは、校正データが事前に記憶されている、少なくとも1つのメモリモジュールを備えることができる。

【0016】

校正データとは、少なくとも1つの光学セッティングパラメータを、少なくとも1つの露光制御パラメータと相互に関連付けるか、またはリンクさせるルックアップテーブルと解することができる。特に、校正データは、露光制御パラメータ、または複数の露光制御パラメータの組合せを、光学セッティングパラメータ、または複数の光学セッティングパラメータの組合せに割り当てる。

【0017】

したがって、校正データを、割当てテーブルの形態で記憶されている所定値と解することができる。

【0018】

本発明による方法は、さらに、少なくとも1つの光学セッティングパラメータに基づいて、少なくとも1つの露光制御パラメータを計算するステップを含むことができる。

【0019】

したがって、相応の本発明によるコントローラは、少なくとも1つの光学セッティングデータに基づいて、少なくとも1つの露光制御データを計算するための計算モジュールを備えることができる。

【0020】

少なくとも1つの露光制御パラメータの計算を、事前に記憶されている校正データに基づいた割当てに付加的にまたは代替的に実施することができる。

【0021】

10

20

30

40

50

特に、少なくとも1つの光学セッティングパラメータが校正データに設けられていない場合には、コントローラの入力セクションを介して供給された少なくとも1つの光学セッティングパラメータに基づいて少なくとも1つの露光制御パラメータを計算するために、計算モジュールを使用することができる。

【0022】

1つの別の実施形態においては、補間モジュールをコントローラに設けることができる。したがって、相応の方法は、少なくとも1つの光学セッティングデータに基づいて、少なくとも1つの露光制御データを補間するステップを備えることができる。

【0023】

光学セッティングパラメータは、作動距離および/または倍率を含むことができる。それらの光学セッティングパラメータは、使用される対物レンズを表すパラメータを含むこともできる。種々の対物レンズによって、種々の光学グレードをもたらすことができ、したがって検出される蛍光強度を変化させることができる。

10

【0024】

作動距離は、光を、特に試料に由来する蛍光を収集するための検出光学アセンブリの前端との間で測定された距離と解することができる。検出光学アセンブリは対物レンズであってよい。

【0025】

したがって、光学セッティングデータの形態でコントローラに供給される光学セッティングパラメータは、露光制御パラメータを決定するために、すなわち割り当てるために、かつ/または計算するために考慮され、それらは、露光制御データの形態でコントローラから出力され、その結果、異なる光学セッティングに起因する、検出された強度、特に蛍光強度の変化が、本発明による方法および本発明によるコントローラによって相殺されるので、そのような変化は阻止される。

20

【0026】

したがって、検出された強度に対する光学系、特に対物レンズのような光学検出システムの影響は、自動的に除去される。

【0027】

少なくとも1つの露光制御パラメータは、特に、少なくとも1つの光学セッティングパラメータに比例するものであってよい。

30

【0028】

露光制御パラメータは、検出器利得、露光時間および光強度から成るグループのうちの少なくとも1つを含むことができる。このグループは排他的なものと解されるべきではなく、別のパラメータを露光制御パラメータのグループに含ませることができる。

【0029】

換言すれば、1つの光学セッティングパラメータ（例えば、倍率）を表す光学セッティングデータの値が増大すると、1つの露光制御パラメータ（例えば、検出器利得）を表す露光制御データの値を増大させることができる。

【0030】

したがって、本発明によるコントローラを含む、または本発明による方法を実施する観察装置の感度は、少なくとも1つの光学セッティングパラメータに反比例してもよい。

40

【0031】

感度は、特定の出力信号、特に検出可能な出力信号を生成するために必要とされる、検出器への信号入力 of 最小振幅と解することができる。例示として、観察装置における検出器の感度は、検出可能な電気信号を生成するために所定の検出器表面に入射しなければならない、検出されるべき光の所定数の光子と定義することができる。

【0032】

特定のセッティング、例えば大きい作動距離は、所定の検出器表面に入射する光子の数を感度閾値未満に低減する可能性があり、また蛍光信号を検出不可能にする可能性がある。本発明による方法および本発明によるコントローラは、強度の低下を相殺し、蛍光信号

50

が検出不可能になることを阻止する。

【0033】

本発明による非一時的なコンピュータ可読記憶媒体を、磁気媒体、光学媒体、またはフラッシュメモリベースの記憶媒体として構成することができる。

【0034】

コントローラを、単一の集積回路(IC)として構成することができるか、または決定モジュール、メモリモジュールおよび/または計算モジュールのような別個の部分から構成することができる。

【0035】

メモリモジュールおよび/または計算モジュールを交換可能なものとすることができ、それによってコントローラを、異なる観察装置に適用することができ、この場合には、メモリモジュールに保存されている校正データ、および/または計算モジュールに保存されており、かつ実行される計算式を、異なる観察装置におけるものと容易に置換することができ、またその異なる観察装置に適用することができる。

10

【0036】

以下では、本発明を、添付の図面を参照しながら説明する。図面に示した実施形態は、単に例示を目的としたものであると解されるべきであり、したがって特許請求の範囲によって規定されている保護の範囲を限定するものではないと解されるべきである。図面に示した実施形態を用いて説明する技術的な特徴を、添付の特許請求の範囲に従って、任意に組み合わせることができる、かつ/または省略することができる。同一の技術的な特徴、および同一の技術的な効果を有している技術的な特徴は、同一の参照番号で表されている。

20

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】本発明によるコントローラを備えている光学的な観察装置の概略図を示す。

【発明を実施するための形態】

【0038】

図1は、観察装置1、例えば内視鏡装置3または顕微鏡装置5を示し、ここでは、顕微鏡装置5を特に蛍光顕微鏡5aとして構成することができる。

【0039】

蛍光顕微鏡5aは、光源7を備えており、この光源7は、特にレーザ9として、有利には半導体レーザ11として構成されており、ビームウェスト19を拡大するためのテレスコプ17を介する照明光15を放射する。

30

【0040】

照明光15は、対物レンズ23として構成されている、光学照明アセンブリ21を通過する。

【0041】

照明光15は、光学照明アセンブリ21を透過し、この照明光15は、検出面27に配置されている試料25を照明する。

【0042】

試料25は、蛍光体29(個別には図示せず)を含んでおり、この蛍光体29は、入射する照明光15によって励起され、また蛍光31を放射する。

40

【0043】

蛍光31は、検出光学アセンブリ33によって収集され、この検出光学アセンブリ33もまた対物レンズ23として構成されている。

【0044】

検出光学アセンブリ33は、倍率35によって特徴付けられており、また検出面27からの作動距離37内に配置されている。

【0045】

作動距離37は、検出面27から検出光学アセンブリ33の前端39までの、測定され

50

た距離である。

【 0 0 4 6 】

図 1 に示した顕微鏡 5 a は線形に構成されており、したがって光源 7、光学照明アセンブリ 2 1 および検出光学アセンブリ 3 3 は、同一の光軸 4 1 に沿って配置されていることを言及しておく。異なる実施形態においては、照明光 1 5 の経路を、蛍光 3 1 の経路に対して実質的に垂直に方向付けることができる。つまり、蛍光顕微鏡 5 a の構成を、いわゆる単平面照明顕微鏡または略して S P I M の構成に対応させることができる。

【 0 0 4 7 】

蛍光 3 1 は、検出光学アセンブリ 3 3 を透過し、また検出器 4 3 に結像される。検出器 4 3 を、2 次元の C C D センサまたは C M O S センサ 4 5 として構成することができる。

10

【 0 0 4 8 】

したがって、検出光学アセンブリ 3 3 は、(概略的に図示されている) 蛍光像 4 7 を検出器 4 3 に結像する。

【 0 0 4 9 】

蛍光像 4 7 を、ビューア 4 9 に表示することができ、このビューア 4 9 を、付加的または代替的に、接眼レンズ (図示せず) として構成することもできる。

【 0 0 5 0 】

蛍光顕微鏡 5 a は、さらに、コントローラ 5 1 を備えており、このコントローラ 5 1 は、決定モジュール 5 3、メモリモジュール 5 5、補間モジュール 5 7 および計算モジュール 5 9 を有している。

20

【 0 0 5 1 】

モジュール 5 5、5 7、5 9 は、決定モジュール 5 3 に接続されており、データを双方向で、それらのモジュール間で交換することができる。

【 0 0 5 2 】

メモリモジュール 5 5 は、校正データ 6 1 を有しており、この校正データ 6 1 を、図 1 において表によって概略的に示唆されているルックアップテーブル 6 3 として構成することができる。校正データ 6 1 をコントローラ 5 1 に設けられている校正データ入力部 6 5 に供給することによって、それらの校正データ 6 1 を、メモリモジュール 5 5 に記憶することができる。

【 0 0 5 3 】

コントローラ 5 1 は、さらに、入力セクション 6 7 および出力セクション 6 9 を備えており、コントローラ 5 1 は、入力セクション 6 7 を介して、光学セッティングデータ 7 1 を受信する。

30

【 0 0 5 4 】

光学セッティングデータ 7 1 は、一連の電子的な矩形のパルスによって示唆されており、この形状は例示的なものであって、光学セッティングデータ 7 1 が供給される形状を限定するものではない。

【 0 0 5 5 】

光学セッティングデータ 7 1 は、光学セッティングパラメータ 7 3 を表し、例えば、倍率セッティングデータ 3 5 a としての検出光学アセンブリ 3 3 の倍率 3 5、および作動距離セッティングデータ 3 7 a としての作動距離 3 7 を表す。

40

【 0 0 5 6 】

それらの例示的な 2 つの光学セッティングパラメータ 7 3 は、対物レンズ制御モジュール 7 5 を介して、コントローラ 5 1 の入力セクション 6 7 に供給される。

【 0 0 5 7 】

図 1 には、さらに、付加的な入力ライン 7 7 が示されており、この入力ライン 7 7 は、図 1 に示したものと異なる光学セッティングパラメータ 7 3 a を表す光学セッティングデータ 7 1 をコントローラ 5 1 に供給するように構成されている。光学セッティングデータ 7 1 は、区別するために三角形の形状を有するパルスによって示唆されている。

【 0 0 5 8 】

50

出力セクション 69 を介して、コントローラ 51 は、露光制御データ 81 を出力する。

【0059】

露光制御データ 81 は、一連の電子的なパルスによって示唆されており、この形状も例示的なものであって、コントローラ 51 によって供給される露光制御データ 81 の形状を限定するものではない。

【0060】

露光制御データ 81 は、露光制御パラメータ 83 を表し、例えば、検出器利得データ 89 a によって表される検出器利得 89、露光時間データ 91 a によって表される光源 7 の露光時間 91、および光強度データ 93 a によって表される光源 7 の光強度 93 を表す。

【0061】

それらの例示的な 3 つの露光制御パラメータ 83 は、コントローラ 51 によって、出力セクション 69 において供給され、その一方で、コントローラ 51 は、付加的な出力ライン 95 を備えており、この付加的な出力ライン 95 は、図 1 に示した露光制御パラメータとは異なる露光制御パラメータ 83 a を表す露光制御データ 81 をコントローラ 51 に供給するように構成されている。露光制御データ 81 は、区別するためにガウス形状を有するパルスによって示唆されている。

【0062】

したがって、コントローラ 51 は、特に倍率セッティングデータ 35 a および作動距離セッティングデータ 37 a のうちの少なくとも 1 つを含む、光学セッティングパラメータ 73 を表す光学セッティングデータ 71 を受信し、この光学セッティングデータ 71 に基づいて少なくとも 1 つの露光制御データ 81 を決定する。この決定は、メモリモジュール 55 における校正データ 61 を使用した割当てに基づくものであるか、または計算モジュール 59 において実施される計算に基づくものである。

【0063】

校正データ 61 が、正確な光学セッティングデータ 71 を含まない場合には、補間モジュール 57 が、出力セクション 69 を介してコントローラ 51 によって出力されるべき露光制御データ 81 を補間することができる。

【0064】

したがって、例えばビューア 49 に示される蛍光像 47 の輝度 99 によって表される光強度 97 は、特定の光学セッティングパラメータ 73 が修正された場合であっても、一定に維持される。

【0065】

コントローラ 51 によって出力された露光制御データ 81 は、制御データ 83 a、89 a、91 a および 93 a のうちの 1 つまたはそれらの組合せを含むことができる。

【0066】

図 1 に示した蛍光顕微鏡 5 a によって実施される本発明による方法を、ソフトウェア実装として、つまり CD-ROM 103 の実施形態で図 1 に示されているような、非一時的な記憶媒体 101 に記憶されたプログラムの形態で、実施することができる。

【符号の説明】

【0067】

- 1 観察装置
- 3 内視鏡装置
- 5 顕微鏡装置
- 5 a 蛍光顕微鏡
- 7 光源
- 9 レーザ
- 11 半導体レーザ
- 15 照明光
- 17 テレスコープ
- 19 ビームウエスト

10

20

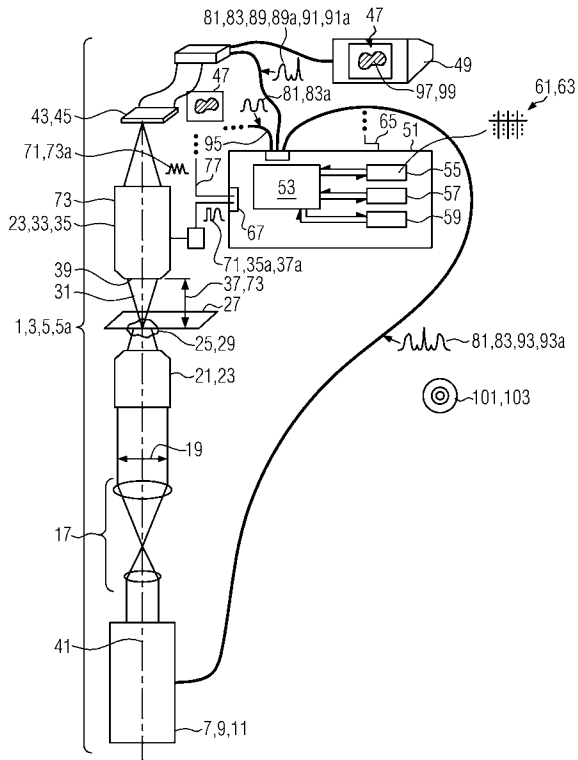
30

40

50

2 1	光学照明アセンブリ	
2 3	対物レンズ	
2 5	試料	
2 7	検出面	
2 9	蛍光体	
3 1	蛍光	
3 3	検出光学アセンブリ	
3 5	倍率	
3 5 a	倍率セッティングデータ	
3 7	作動距離	10
3 7 a	作動距離セッティングデータ	
3 9	前端	
4 1	光軸	
4 3	検出器	
4 5	2次元のCCDセンサまたはCMOSセンサ	
4 7	蛍光像	
4 9	ビューア	
5 1	コントローラ	
5 3	決定モジュール	
5 5	メモリモジュール	20
5 7	補間モジュール	
5 9	計算モジュール	
6 1	校正データ	
6 3	ルックアップテーブル	
6 5	校正データ入力部	
6 7	入力セクション	
6 9	出力セクション	
7 1	光学セッティングデータ	
7 3	光学セッティングパラメータ	
7 3 a	異なる光学セッティングパラメータ	30
7 5	対物レンズ制御モジュール	
7 7	付加的な入力ライン	
8 1	露光制御データ	
8 3	露光制御パラメータ	
8 3 a	異なる露光制御パラメータ	
8 9	検出器利得	
8 9 a	検出器利得データ	
9 1	露光時間	
9 1 a	露光時間データ	
9 3	光強度	40
9 3 a	光強度データ	
9 5	付加的な出力ライン	
9 7	光強度	
9 9	輝度	
1 0 1	非一時的な記憶媒体	
1 0 3	CD-ROM	

【 図 1 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I			テーマコード(参考)		
A 6 1 B 1/045 (2006.01)	A 6 1 B	1/045	6 3 2			
A 6 1 B 1/06 (2006.01)	A 6 1 B	1/06	6 1 2			

(74)代理人 100098501
弁理士 森田 拓

(74)代理人 100116403
弁理士 前川 純一

(74)代理人 100135633
弁理士 二宮 浩康

(74)代理人 100162880
弁理士 上島 類

(72)発明者 ゲオルゲ テメリス
ドイツ連邦共和国 リンダウ イム キュアツェネン 5

Fターム(参考) 2G043 AA03 BA16 CA05 EA01 FA02 GA01 GB01 GB03 GB21 HA01
LA03 MA11 NA13
2G059 AA05 BB08 BB12 EE01 EE02 EE07 FF03 JJ11 KK04 LL01
MM01 MM14 NN05 NN06
2H040 BA09 CA06 FA11 GA02 GA11
2H052 AA09 AC05 AC28 AC34 AF14 AF21
4C161 NN01 QQ04 QQ09 RR02 SS03 SS07 WW17

【 外国語明細書 】

Method for Fluorescence Intensity Normalization

The invention relates to a method, in particular a fluorescence microscopy or endoscope imaging method for intensity normalization, a non-transient computer readable storage medium and a controller for an endoscope or microscope device.

In the prior art, common observation devices as surgical microscopes, endoscopes or microscopes have the disadvantage that a measured intensity, in particular during an observation based on fluorescence, i.e. a fluorescence intensity, is affected by optics setting parameters of the observation device. In general, a sensitivity of known observation devices shows a functional relationship with the optics setting parameters. The sensitivity may for instance be inverse proportional to at least one of the optics setting parameters.

Therefore, great care has to be taken if the fluorescence intensity is imaged, as it is ambiguous whether the detected intensity is due to fluorophore concentration or due to optics setting parameters.

An object of the present invention is therefore to provide a method, a non-transitory storage medium and a controller for an endoscope or microscope device which improve the determination of a fluorophore concentration.

The inventive method mentioned in the beginning solves the above problem and overcomes the drawbacks of prior art methods by automatically adjusting at least one exposure control parameter if at least one optics setting parameter is changed.

The inventive non-transient computer readable storage medium comprises a program for executing at least one embodiment of the inventive method, and thus yields the same advantages as the inventive method.

The inventive controller mentioned in the beginning solves the above problems by comprising an input section for receiving optics setting data representing optics setting parameters. The optics setting data in particular comprise at least one of magnification setting data and working-distance setting data and the controller further has an output section for outputting exposure control data representing exposure control parameters. The exposure control data in particular comprise at least one of the group comprising detector gain data, exposure time data and light intensity data. Furthermore, the controller has a determination module for determining at least one exposure control data dependent on at least one optics setting data.

The inventive method, the inventive non-transient computer readable storage medium and the inventive controller allow counterbalancing the effect of at least one varied optics setting parameter of the observation device, wherein without counterbalancing a changed intensity, in particular fluorescence intensity, would be measured despite the same fluorophore concentration in the examined sample.

Therefore, the influence of changing optics setting parameters on the detected intensity (fluorescence intensity) is eliminated and a constant (fluorescence) intensity of the observed sample will result in a constant intensity value or brightness in the image data or as observed by the user through observation means (e.g. ocular), respectively.

The adjustment of the observation device is in particular performed automatically, i.e. without the need of user interaction.

The present invention may be improved by further embodiments, which are advantageous on their own. Technical features of the different embodiments may be arbitrarily combined with each other or may be omitted, if the omitted technical feature is not essential for achieving the inventive technical effect.

The term determination or to determine is to be understood as to find or identify a position, magnitude or value and not as to fix, define or specify a position, magnitude or value.

In the following description, expressions as fluorescence intensity, microscopes or endoscopes or specific optics setting parameters or exposure control parameters are not to be understood to limit the present invention. Those expressions are rather to be understood as representatives for intensity, optical observation devices and the entirety of optics setting or exposure control parameters. Similarly, singular or plural forms do not limit the scope of protection.

The inventive method may in particular use calibration data to automatically adjust the at least one exposure control parameter depending on the at least one optics setting parameter.

The corresponding inventive controller which is adapted to perform this embodiment of the inventive method may therefore comprise at least one memory module with previously saved calibration data.

The calibration data may be understood as a look-up table which interrelates or links at least one optics setting parameter with at least one exposure control parameter. In particular, the

calibration data assigns an exposure control parameter or a combination of exposure control parameters to an optics setting parameter or a combination of optics setting parameters.

The calibration data may therefore be understood as predetermined values saved in form of an assignment table.

The inventive method may further comprises computing the at least one exposure control parameter based on the at least one optics setting parameter.

The corresponding inventive controller may therefore comprise a computing module for computation of the at least one exposure control data based on the at least one optics setting data.

Computing of the at least one exposure control parameter may be performed additionally or alternatively to the assignment based on previously saved calibration data.

Particularly if the at least one optics setting parameter is not provided in the calibration data, the computing module may be used to compute the at least one exposure control parameter based on the at least one optics setting parameter, which is provided via the input section of the controller.

In a further embodiment an interpolation module may be provided in the controller. A corresponding method may therefore comprise the step of interpolating the at least one exposure control data based on the at least one optics setting data.

The optics setting parameters may comprise a working distance and/or a magnification. They may also comprise a parameter representing the objective used. Different objectives may yield a different optical grade and may therefore alter the detected fluorescence intensity.

The working distance may be understood as a measured distance between a front end of an detection optics assembly for collecting the light, in particulare the fluorescence light from the sample. The detection optics assembly may be an objective.

Consideration of the optics setting parameters, which are provided to the controller in form of optics setting data, are consequently applied to determine, i.e. assign and/or calculate exposure control parameters, which are output from the controller in form of exposure control data, such that a change of detected intensity, in particular fluorescence intensity due to different optics settings is prevented, as it is counterbalanced by the inventive method and inventive controller.

Therefore, the influence of an optical system, in particular an optical detection system such as an objective on the detected intensity, is automatically eliminated.

The at least one exposure control parameter may in particular be proportional to the at least one optics setting parameter.

The exposure control parameters may comprise at least one of the group comprising a detector gain, an exposure time and a light intensity. Said group is not to be understood as being closed, and further parameters may be comprised within the group of exposure control parameters.

In other words, the value of an exposure control data representing one exposure control parameter (e.g. the detector gain) may increase if the value of an optics settings data, representing one optics setting parameter (e.g. the magnification), is increased.

A sensitivity of the observation device comprising the inventive controller, or performing the inventive method, may therefore be inverse proportional to the at least one optics setting parameter

The sensitivity may be understood as a minimum magnitude of a signal input to a detector, which is required to generate a specific and in particular detectable output signal. Exemplarily, the sensitivity of the detector in an observation device may be defined as a certain number of photons of the light to be detected that need to be incident on a defined detector surface to generate a detectable electrical signal.

Particular settings, e.g. a large working distance, may reduce the number of photons incident on the defined detector surface below a sensitivity threshold and may render a fluorescence signal undetectable. The inventive method and the inventive controller counterbalance a reduction of the intensity and prevent a fluorescence signal from becoming undetectable.

The inventive non-transient computer readable storage medium may be embodied as a magnetic, optical or flash-memory-based storage medium.

The controller may be embodied in one single integrated circuit (IC) or may be assembled from separate parts like the determination module, the memory module and/or the computation module.

The memory module and/or the computation module may be replaceable, such that the controller may be applied in a different observation device, wherein calibration data stored in the

memory module and/or a calculation formula stored and executed in the computation module may be easily replaced and adapted to the different observation device.

In the following, the present invention will be described with reference to the accompanied figure. The embodiment shown in the figure is to be understood as purely exemplary, i.e. not limiting the scope of protection, which is defined by the claims. The technical features described with the embodiment shown in the figure may be arbitrarily combined and/or omitted in compliance with the accompanied claims. The same technical features and technical features having the same technical effect are denoted with the same reference numeral.

Fig. 1 shows a schematic drawing of an optical observation device comprising an inventive controller.

Fig. 1 schematically shows an observation device 1, such as an endoscope device 3 or microscope device 5, wherein the microscope device 5 may in particular be embodied as a fluorescence microscope 5a.

The fluorescence microscope 5a comprises a light source 7, which may in particular be embodied as a laser 9, preferably a semiconductor laser 11, which emits illumination light 15 that passes through a telescope 17 for increasing a beam waist 19.

The illumination light 15 passes an optical illumination assembly 21 which is embodied as an objective 23.

The optical illumination assembly 21 transmits the illumination light 15 which illuminates a sample 25 which is arranged in a detection plane 27.

The sample 25 comprises fluorophores 29 (not shown separately), which are excited by the incident illumination light 15 and which emit fluorescence light 31.

The fluorescence light 31 is collected by a detection optics assembly 33 which is also embodied as an objective 23.

The detection optics assembly 33 is characterized by a magnification 35 and is arranged within a working distance 37 from the detection plane 27.

The working distance 37 is measured from the detection plane 27 to a front end 39 of the detection optics assembly 33.

It is noted that the microscope 5a shown in Fig. 1 is embodied linearly, i.e. the light source 7, the optical illumination assembly 21 and the detection optics assembly 33 are arranged along one and the same optical axis 41. In different embodiments, a path of the illumination light 15 may be oriented essentially perpendicular to a path of the fluorescence light 31, that is, a configuration of the fluorescence microscope 5a may correspond to the configuration of a so-called single plane illumination microscope or briefly SPIM.

The fluorescence light 31 is transmitted through the detection optics assembly 33 and imaged onto a detector 43, which may be embodied as a two-dimensional CCD or CMOS sensor 45.

The detection optics assembly 33 therefore images a fluorescence image 47 (schematically shown) onto the detector 43.

The fluorescence image 47 may be shown on a viewer 49, which may also additionally or alternatively be embodied as an ocular (not shown).

The fluorescence microscope 5a further comprises a controller 51 having a determination module 53, a memory module 55, an interpolation module 57 and a computing module 59.

The modules 55, 57, 59 are connected to the determination module 53, wherein data may be exchanged between them in both directions.

The memory module 55 comprises calibration data 61, which may be embodied as a look-up table 63, which is schematically indicated by a table in Fig. 1. The calibration data 61 may be saved in the memory module 55 by providing them at a calibration data input 65 provided at the controller 51

The controller 51 further comprises an input section 67 and an output section 69, wherein the controller 51 receives optics setting data 71 via the input section 67.

The optics setting data 71 are indicated by a sequence of electronic rectangular pulses, wherein this shape is exemplary and not limiting the form in which the optics setting data 71 is provided.

The optics setting data 71 represent optics setting parameters 73 such as the magnification 35 of the detection optics assembly 33 and the working distance 37 in the form of magnification setting data 35a and working-distance setting data 37a, respectively.

Those exemplary two optics setting parameters 73 are provided to the input section 67 of the controller 51 via an objective control module 75.

Fig. 1 furthermore shows an additional input line 77 which is embodied to provide optics setting data 71 representing a different optics setting parameter 73a to the controller 51 than those shown in Fig. 1. The optics setting data 71 are indicated by pulses with a triangular shape for distinction.

Via the output section 69, the controller 51 outputs exposure control data 81.

The exposure control data 81 are indicated by a sequence of electronic pulses, wherein also their shape is exemplary and not limiting the form in which the exposure control data 81 is provided by the controller 51.

The exposure control data 81 represent exposure control parameters 83 such as a detector gain 89, an exposure time 91 or a light intensity 93 of the light source 7, which are represented by detector gain data 89a, exposure time data 91a and light intensity data 93a, respectively.

Those exemplary three exposure control parameters 83 are provided by the controller 51 at the output section 69, whereas the controller 51 comprises an additional output line 95 which is embodied to provide exposure control data 81 representing a different exposure control parameter 83a to the controller 51 which differs from those shown in Fig. 1. The exposure control data 81 are indicated by pulses with a Gaussian shape for distinction.

The controller 51 therefore receives the optics setting data 71 which represent the optics setting parameters 73, in particular comprising at least one of magnification setting data 35a and working-distance setting data 37a, and determines at least one exposure control data 81 based on said optics setting data 71. This determination is either based on an assignment using the calibration data 61 in the memory module 55 or based on a calculation performed in the computing module 59.

If the calibration data 61 does not comprise the exact optics setting data 71, the interpolation module 57 may interpolate the exposure control data 81 to be output by the controller 51 via the output section 69.

Consequently, a light intensity 97, which is for instance represented by a brightness 99 of the fluorescence image 47 shown in the viewer 49, remains constant, even if particular optics setting parameters 73 are modified.

The exposure control data 81 output by the controller 51 may comprise one or a combination of control data 83a, 89a, 91a and 93a.

The inventive method performed by the fluorescence microscope 5a shown in Fig. 1 may be embodied as a software implementation, i.e. in the form of a program stored on a non-transitory storage medium 101, as shown in Fig. 1 in the embodiment of a CD-ROM 103.

REFERENCE SIGNS

1	observation device
3	endoscope device
5	microscope device
5a	fluorescence microscope
7	light source
9	laser
11	semiconductor laser
15	illumination light
17	telescope
19	beam waist
21	optical illumination assembly
23	objective
25	sample
27	detection plane
29	fluorophore
31	fluorescence light
33	detection optics assembly
35	magnification
35a	magnification setting data
37	working distance
37a	working-distance setting data
39	front end
41	optical axis
43	detector
45	two-dimensional CCD or CMGS sensor
47	fluorescence image
49	viewer
51	controller
53	determination module
55	memory module
57	interpolation module
59	computing module
61	calibration data

63	look-up table
65	calibration data input
67	input section
69	output section
71	optics setting data
73	optics setting parameter
73a	different optics setting parameter
75	objective control module
77	additional input line
81	exposure control data
83	exposure control parameter
83a	different exposure control parameter
89	detector gain
89a	detector gain data
91	exposure time
91a	exposure time data
93	light intensity
93a	light intensity data
95	additional output line
97	light intensity
99	brightness
101	non-transitory storage medium
103	CD-ROM

CLAIMS

1. A method, in particular a fluorescence microscopy or endoscope imaging method for intensity normalization, in which at least one exposure control parameter (83) is automatically adjusted if at least one optics setting parameter (73) is changed.
2. The method according to claim 1, wherein calibration data (61) are used to automatically adjust the at least one exposure control parameter (83) depending on the at least one optics setting parameter (73).
3. The method according to claim 1 or 2, wherein the method further comprises computing the at least one exposure control parameter (83) based on the at least one optics setting parameter (73).
4. The method according to any one of claims 1 to 3, wherein the optics setting parameters (73) comprise a working distance (37) and/or a magnification (35).
5. The method according to any one of claims 1 to 4, wherein the at least one exposure control parameter (83) is proportional to the at least one optics setting parameter (73).
6. The method according to any one of claims 1 to 5, wherein the exposure control parameters (83) comprise at least one of the group comprising a detector gain (89), an exposure time (91) and a light intensity (93).
7. Non-transient computer readable storage medium (101) comprising a program for executing the method according to any one of claims 1 to 6.
8. Controller (51) for an endoscope (3) or microscope device (5), the controller (51) comprising:
 - an input section (67) for receiving optics setting data (71) representing optics setting parameters (73), the optics setting data (71) in particular comprising at least one of magnification setting data (35a) and working-distance setting data (37a);
 - an output section (69) for outputting exposure control data (81) representing exposure control parameters (83), the exposure control data (81) in particular comprising at least one of the group comprising detector gain data (89a), exposure time data (91a) and light intensity data (93a); and

- a determination module (53) for determining at least one exposure control data (81) dependent on at least one optics setting data (71).
9. Controller (51) according to claim 8, wherein the controller (51) comprises at least one memory module (55) with previously saved calibration data (61).
 10. Controller (51) according to claim 8 or 9, wherein the controller (51) comprises a computing module (59) for computation of the at least one exposure control data (81) based on the at least one optics setting data (71).

ABSTRACT**Method for Fluorescence Intensity Normalization**

The invention relates to a method, in particular a fluorescence microscopy or endoscope imaging method for intensity normalization, a non-transient computer readable storage medium (101) and a controller (51) for an endoscope (3) or microscope device (5). In the prior art, common observation devices (1) as surgical microscopes, endoscopes (3) or microscopes (5) have the disadvantage that it is ambiguous whether a detected intensity (97) is due to fluorophore (29) concentration or due to optics setting parameters (73). The inventive method overcomes said disadvantages by automatically adjusting at least one exposure control parameter (83) if at least one optics setting parameter (73) is changed. The inventive non-transient computer readable storage medium (101) is adapted to run a program for executing the inventive method and the inventive controller (51) comprises an input section (67) for receiving optics setting data (71); an output section (69) for outputting exposure control data (81); and a determination module (53) for determining at least one exposure control data (81) dependent on at least one optics setting data (71).

(Fig. 1)

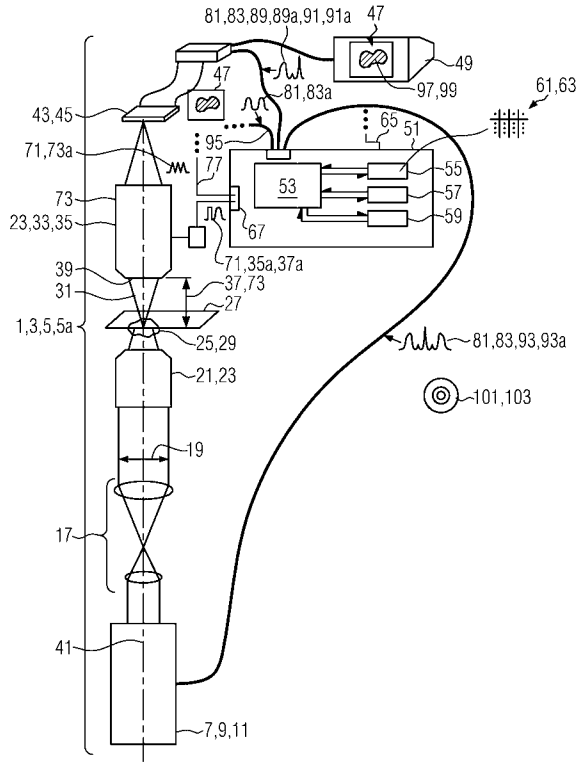


FIG. 1

专利名称(译)	荧光强度归一化的方法		
公开(公告)号	JP2019128353A	公开(公告)日	2019-08-01
申请号	JP2019007021	申请日	2019-01-18
[标]申请(专利权)人(译)	莱卡ウルメンツシンガポールプライベートリミテッド安装. 徕卡仪器(新加坡)有限公司		
申请(专利权)人(译)	莱卡教练, トウル面子(新加坡)プライベート有限公司		
[标]发明人	ゲオルゲテメリス		
发明人	ゲオルゲ テメリス		
IPC分类号	G01N21/64 G01N21/17 G02B21/36 G02B23/24 A61B1/00 A61B1/045 A61B1/06		
CPC分类号	G01N21/6458 G01N21/84 G02B21/32 G02B23/24 G02B21/0076 G02B21/008 G02B21/365 G02B23/2484 A61B1/00188 A61B1/043 A61B1/045 G02B21/025 G06T7/80 G06T2207/10064		
FI分类号	G01N21/64.E G01N21/17.A G02B21/36 G02B23/24.B A61B1/00.511 A61B1/045.632 A61B1/06.612		
F-TERM分类号	2G043/AA03 2G043/BA16 2G043/CA05 2G043/EA01 2G043/FA02 2G043/GA01 2G043/GB01 2G043/GB03 2G043/GB21 2G043/HA01 2G043/LA03 2G043/MA11 2G043/NA13 2G059/AA05 2G059/BB08 2G059/BB12 2G059/EE01 2G059/EE02 2G059/EE07 2G059/FF03 2G059/JJ11 2G059/KK04 2G059/LL01 2G059/MM01 2G059/MM14 2G059/NN05 2G059/NN06 2H040/BA09 2H040/CA06 2H040/FA11 2H040/GA02 2H040/GA11 2H052/AA09 2H052/AC05 2H052/AC28 2H052/AC34 2H052/AF14 2H052/AF21 4C161/NN01 4C161/QQ04 4C161/QQ09 4C161/RR02 4C161/SS03 4C161/SS07 4C161/WW17		
代理人(译)	前川純一 二宮和也HiroshiYasushi		
优先权	2018152617 2018-01-19 EP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

提供一种在荧光显微镜法或内窥镜成像法中对荧光强度进行归一化的方法。解决方案：当更改至少一个光学设置参数73时，荧光显微镜法或内窥镜成像法被配置为自动调整至少一个曝光控制参数图83所示的结构，从而解决了上述缺点。非临时性计算机可读存储介质101适于执行用于实现根据本发明的方法的程序。根据本发明的控制器51包括：用于接收光学设置数据71的输入部分；以及用于接收光学设置数据71的输入部分。输出设置部分67，用于输出曝光控制数据；确定模块53，用于依赖至少一个光学设置数据71，并确定至少一个曝光控制数据81。

