

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 629**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

G02B 21/34 (2006.01)

G01N 1/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.1999** **E 99946929 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016** **EP 1113749**

54 Título: **Sistema para marcar las ubicaciones de tejido explorado con respecto a la superficie del tejido**

30 Prioridad:

14.09.1998 US 100176 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.10.2016

73 Titular/es:

LUCID, INC. (100.0%)
2320 BRIGHTON-HENRIETTA TOWNLINE ROAD
ROCHESTER, NY 14623, US

72 Inventor/es:

ZAVISLAN, JAMES M. y
GREENWALD, ROGER J.

74 Agente/Representante:

CANELA GIMÉNEZ, María Teresa

ES 2 586 629 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema para marcar las ubicaciones de tejido explorado con respecto a la superficie del tejido.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un sistema para el marcado sobre un medio de registro, tal como una etiqueta, de las ubicaciones de tejido dañado con respecto a la superficie del tejido, y se refiere particularmente a un sistema para marcar sobre un medio de registro las ubicaciones de las secciones de tejido exploradas por un microscopio, tal como un microscopio confocal, que es de interés patológico. Dichas marcas son útiles para dirigir el tratamiento del tejido.

Antecedentes de la invención

15 La microscopía confocal implica la exploración de tejidos para producir imágenes microscópicas seccionales de la superficie o tejido subsuperficial. Tales imágenes microscópicas seccionadas pueden hacerse *in-vivo* y permiten explorar el tejido a resoluciones celulares. Ejemplos de microscopios de exploración confocal se encuentran en la patente de EE.UU. nº 5,788,639 y 5,880,880 y los artículos de Milind Rajadhyaksha et al., "Microscopia confocal láser de barrido de la piel humana in-vivo: la melanina proporciona un fuerte contraste," Journal of Investigative Dermatology, volumen 104, nº 6 de junio de 1995, páginas 1-7, y por Milind Rajadhyaksha et al., "Imágenes de tejido con microscopio confocal láser in-vivo," Laser Focus World, febrero de 1997, páginas 119-127. Estos sistemas poseen óptica confocal que dirige la luz al tejido y a las secciones del tejido explorado del paciente procedente de la luz reflejada devuelta. Estos sistemas confocales, aunque son útiles para el examen microscópico de una lesión de tejido o de otro tejido anormal, no tienen capacidad para la identificación de las ubicaciones en la superficie del tejido, donde la lesión explorada está en el interior del mismo. Sin tal identificación, el médico no sabe después de explorar las localizaciones concretas en el tejido explorado qué tratamiento puede llevar a cabo para la lesión observada en las imágenes. Tal tratamiento puede incluir la escisión de los tejidos del paciente, la terapia de radiación, o la ablación. Dado que el tratamiento puede dañar el tejido sano que puede estar cerca de una lesión, resulta importante la ubicación precisa de la lesión. Además, sin la capacidad de identificar en la superficie del tejido las ubicaciones de una lesión explorada, puede resultar difícil para un médico la localización de la lesión en futuros exámenes para poder observar los posibles cambios en el estado del tejido cuando el tratamiento de la lesión es pospuesto o no es invasivo. El documento WO 98/17166 A2 divulga un sistema para la formación de imágenes confocales dentro del tejido dérmico de un paciente que reduce la inestabilidad de las imágenes confocales mediante la reducción del movimiento relativo del tejido con respecto a la óptica de formación de imágenes confocales del sistema. El sistema incluye un mecanismo para mantener un área de tejido de la piel bajo tensión mediante la aplicación de fuerza en los bordes de la zona, y un cabezal de formación de imágenes acoplado a este mecanismo para obtener imágenes de la piel tensada. El mecanismo incluye una estructura mecánica, tal como una lámina, abrazadera, o accesorio que soporta el cabezal de formación de imágenes del sistema y aplica tensión a un área de superficie limitada del tejido para minimizar el desplazamiento de la piel durante la formación de imágenes confocales.

40 El documento US-A-5,740,270 divulga un método para determinar la fiabilidad de una prueba de detección citológica que incluye los pasos de visualización de al menos parte de una muestra citológica, la creación de una imagen de la vista, produciendo una representación digital de la imagen, la clasificación de los objetos en la representación digital basada en el grado en que cada objeto respectivo posea características con más probabilidad de ser encontradas en

una típica célula pre maligna o maligna que en una típica célula benigna y la exposición para su revisión por un operador de las imágenes de al menos un número mínimo de los objetos de más alto rango de modo que los objetos de un tipo de célula predeterminado se muestren en ausencia de células pre malignas o malignas, en donde la detección de la presencia en la pantalla de al menos una célula del tipo de células predeterminadas por el operador tiende a

5 indicar que la prueba es fiable. El documento US-A-4,807,979 divulga un conjunto para la realización de marcas de referencia en un portaobjetos de microscopio. El conjunto de señalización incluye un anillo de montaje que dispone de dos pisos de sujeción y una barra de sujeción extensible para su fijación compresiva a una lente del objetivo del microscopio. Un cartucho de tinta reemplazable que dispone de una punta de marcado montada cerca de su extremo distal se inserta en un mecanismo de émbolo que puede ser activado de forma selectiva para provocar que la punta

10 marque el portaobjetos. El mecanismo de émbolo está montado de forma pivotante en el anillo de montaje por medio de dos pasadores de pivote orientados ortogonalmente que permiten al mecanismo de émbolo y a la punta ser posicionados selectivamente sobre ambos ejes vertical y horizontal de modo que la señal de referencia pueda ser posicionada selectivamente sobre el portaobjetos del microscopio. Se prevé una pluralidad de tornillos de calibración y de muelles para posicionar y bloquear el mecanismo de émbolo en su lugar cuando las posiciones verticales y

15 horizontales deseadas se han seleccionado. El mecanismo de émbolo puede ser manipulado para variar el tamaño de la señal de referencia.

El documento US-A-5,574,594 divulga un dispositivo de señalización de portaobjetos de microscopía para la realización de marcas de referencia en la superficie de portaobjetos de microscopía. Los portaobjetos son marcados mediante la

20 colocación de un botón pulsador o un interruptor de pie en una posición ergonómicamente deseable para un usuario de microscopio. Cuando, bien el botón pulsador, o el interruptor de pie son accionados por el usuario, una bobina solenoide se energiza en un actuador eléctrico. Este actuador controla el movimiento de una fibra de plástico a través de un pozo de tinta y a través de un tubo en forma de aguja fina que está dirigido hacia la superficie del portaobjetos. De ese modo, cuando se activa el actuador la fibra de plástico sobresale del extremo del tubo con el fin de entrar en contacto con la

25 superficie del portaobjetos y realizar una marca de referencia sobre el mismo.

El documento US-A-5,108,926 divulga un aparato para el posicionamiento preciso de células en estructuras de tejido altamente organizadas. En particular, las impresoras de inyección de tinta y trazadores gráficos se modifican para permitir su uso en la preparación de las estructuras de tejido que son adecuadas para el uso en el tratamiento de

30 pacientes con quemaduras. Las células se posicionan gracias al uso de la colocación controlada por ordenador de los materiales de adhesión celular tales como la fibronectina en un sustrato que es adecuado para mantener el crecimiento celular, además de permitir que las células se unan a las zonas del sustrato en las que el material de la adhesión celular se ha colocado. Alternativamente, la colocación específica de las células sobre el sustrato se obtiene directamente a través de la colocación controlada por ordenador de las células. Estos aparatos pueden ser incluso modificados

35 adicionalmente y mejorarse proporcionando un entorno biológico controlado en la zona del sustrato, proporcionándose así una unidad integral para la producción de tejidos organizados.

Además, se destacan los documentos US-A-5,428,690, US-A-5,020,088, US-A-5,836,877 y US-A-5,791,346.

40 Resumen de la invención

De acuerdo con lo anterior, la característica principal de la presente invención es proporcionar un sistema mejorado para señalar sobre un medio de registro, tal como la etiqueta, las ubicaciones de las secciones de tejido exploradas con

respecto a la superficie del tejido, en las que dicha sección de tejido puede presentar una lesión u otras partes anormales del tejido.

5 Otra característica de la presente invención es proporcionar un sistema mejorado para proporcionar marcas macroscópicas de la ubicación de una o más imágenes seccionadas microscópicas seleccionadas de tejido con respecto a la superficie de dicho tejido.

10 Una característica adicional de la presente invención es proporcionar un sistema mejorado para el marcado de forma automática o manual de la ubicación de una o más imágenes de sección microscópicas de tejido con respecto a la superficie de dicho tejido.

15 Para describirla brevemente, la presente invención realiza un sistema que incluye un microscopio que posee la óptica mediante la cual el microscopio puede explorar secciones de tejido debajo de la superficie del tejido. Se proporciona un mecanismo de estabilización de tejidos a través de la aplicación de un anillo a la superficie del tejido para la estabilización del mismo y la localización de una porción de la superficie del tejido gracias a la apertura del anillo. Unido tanto al anillo como al microscopio se dispone un actuador que mueve el anillo para ajustar la posición del tejido respecto a la óptica. Este actuador permite a un operador del sistema inspeccionar diferentes imágenes de secciones de tejido con el microscopio. Se prevé un controlador programado para permitir que el operador seleccione una o más secciones de tejido explorado a marcar y para la obtención de información de la ubicación que representa la ubicación en el tejido de cada sección de tejido seleccionado con respecto a la superficie del tejido. Después de la formación de imágenes, el microscopio se separa del actuador y se realizan las marcas en el medio de registro de acuerdo con la información de ubicación, ya sea automáticamente por un cabezal de impresión situado en el anillo y operado por el controlador, o manualmente mediante un operador que aplica dichas marcas con un lápiz. Las marcas realizadas manualmente en el medio de registro se pueden basar en la información de ubicación proporcionada al operador por el controlador, por ejemplo a través de una pantalla acoplada al controlador. Una sola marca puede hacer referencia a una o más secciones de tejidos seleccionados. Estas marcas indican la ubicación sobre la superficie de tejido del tejido subsuperficial presentada en cada una de las secciones de tejido seleccionadas.

30 En una primera realización práctica del sistema, el medio de registro está situado entre la superficie del tejido y la abertura del anillo, y el controlador determina la información de ubicación para cada imagen seleccionada con respecto a signos sobre el medio de registro que representa un origen para la información de ubicación.

35 En una segunda realización práctica del sistema, el medio de registro está normalmente localizado entre la superficie del tejido y la apertura del anillo, y el controlador determina la información de ubicación con respecto a signos sobre el medio de registro que corresponden a diferentes ubicaciones en la superficie del tejido. Tales signos pueden constar de líneas de símbolos que codifican diferentes ubicaciones de la superficie del tejido, los cuales pueden ser leídos y descodificados por el controlador para determinar la información de ubicación de cada sección de tejido seleccionado.

40 En una tercera realización práctica del sistema, el anillo posee una plantilla con agujeros para colocar marcas de referencia sobre la superficie del tejido alrededor del tejido en la abertura del anillo. El controlador determina la información de ubicación de las secciones de tejido seleccionadas en referencia a la ubicación de los orificios en la plantilla. El medio de registro en esta realización es la superficie del tejido de tal manera que después de la formación de imágenes, bien los orificios de la plantilla son utilizados por un cabezal de impresión que se coloca en el anillo para

producir marcas en el tejido de acuerdo con la información de ubicación, o el anillo se retira y las marcas de referencia se utilizan por un operador para aplicar marcas en la superficie del tejido de acuerdo con la información de ubicación.

5 En una cuarta realización práctica del sistema, el medio de registro se encuentra en una placa que se acopla en movimiento conjunto al anillo y el sistema incluye una pluma acoplada al microscopio que se coloca sobre el medio de registro. Cuando todas las secciones de tejido han sido seleccionadas por el operador, la pluma aplica una marca sobre el medio de registro. Esto determina la información de ubicación y también produce marcas en el medio de registro indicando la ubicación en la superficie del tejido de cada sección de tejido seleccionado. Después de la formación de imágenes y la separación del microscopio del actuador, el medio de registro se puede colocar en la superficie del tejido
10 en la abertura del anillo.

Las marcas en el medio de registro identifican la ubicación de los tejidos en secciones de tejido seleccionadas por debajo de la superficie del tejido para su posterior visualización o el tratamiento. El microscopio en las realizaciones prácticas anteriores es preferentemente un microscopio confocal que proporciona imágenes de secciones de tejido por
15 debajo de la superficie del tejido. Sin embargo, otros microscopios pueden utilizarse para proporcionar imágenes del tejido, tales como microscopios que emplean tomografía de coherencia óptica, o microscopía de dos fotones.

Además, el término tejido como se usa aquí genéricamente se refiere a cualquier superficie natural o quirúrgicamente expuesta del cuerpo del paciente, tal como piel, dientes, mucosa oral, cuello del útero o tejido corporal interno durante
20 una operación quirúrgica. El tejido también puede representar una muestra de tejido extraída de un paciente.

Breve descripción de los dibujos

Las características y ventajas anteriores de la invención serán más evidentes a partir de una lectura de la siguiente descripción en relación con los dibujos adjuntos, en los que:
25

FIG. 1 es un diagrama de bloques de un sistema de acuerdo con una primera realización práctica de la presente invención que muestra un microscopio para de formación de imágenes de tejido a través de un mecanismo de estabilización de tejido;
30

FIG. 2 es un diagrama de bloques ampliado de la parte del sistema de la FIG. 1 que se muestra dentro de la caja rodeada por una línea de trazos 2-2 en la FIG. 1;

FIG. 2A es una sección transversal del mecanismo de la estabilización del tejido de las FIGS. 1 y 2 en la dirección de las flechas 2a-2a de la FIG. 2;

FIG. 2B es una vista lateral del dispositivo de accionamiento mecánico en el sistema de las FIGS. 1 y 2;

35 FIGS. 3A y 3B ilustran dos ejemplos del medio de registro entre la superficie del tejido y el mecanismo de estabilización del tejido de la FIG. 1 en la que el medio tiene signos que hacen referencia a una ubicación de origen;

FIG. 3C es un ejemplo de un mecanismo de impresión localizable en el mecanismo de estabilización de tejido de las FIGS. 1 y 2;

40 FIG. 4 es un diagrama de flujo de una secuencia de funcionamiento del sistema de la FIG. 1, que incluye la marcación automática;

FIG. 5 es un diagrama de bloques del sistema de acuerdo con una segunda realización práctica de la presente invención que muestra un microscopio para la formación de imágenes de tejido a través de un mecanismo de estabilización de tejidos;

FIG. 6 ilustra un ejemplo del medio de registro situado entre la superficie del tejido y el mecanismo de estabilización del tejido de la FIG. 5 en el que el medio posee signos que codifican información de ubicación;

FIG. 7 es un diagrama de bloques ampliado de la parte del sistema de la FIG. 5 mostrada dentro de la caja rodeada por la línea discontinua 7-7 en la FIG. 5 que incluye una cámara de vídeo opcional para visualizar el medio de registro;

FIG. 8 es una vista en perspectiva de un mecanismo de estabilización de tejido de acuerdo con una tercera realización práctica de la presente invención dotado de un anillo con una plantilla para el establecimiento de marcas de referencia en la superficie del tejido;

FIG. 9 es un diagrama de bloques de la parte del sistema de la FIG. 5 mostrado dentro de la línea de puntos 7-7 en conformidad con una cuarta realización práctica del sistema de la presente invención que incluye una pluma acoplada al microscopio para la aplicación de marcas sobre un medio de registro; y

FIG. 10 es una vista lateral de una realización práctica adicional de un mecanismo de estabilización de tejido, que puede utilizarse en cualquiera de las cuatro realizaciones prácticas mencionadas anteriormente, en lugar del mecanismo de estabilización.

Descripción detallada de la invención

Haciendo referencia a las FIGS. 1 y 2, un sistema 10 incluye un microscopio confocal 11 que posee un láser 12 para producir luz (un haz láser) a una longitud de onda infrarroja a lo largo de una trayectoria 13 a través del divisor de haz 14 sobre un espejo poligonal giratorio 16. El espejo poligonal 16 posee una pluralidad de facetas de espejo para reflejar el haz procedente del láser 12 en ángulos variables en respuesta a la rotación del espejo 16, esto es, para escanear repetidamente el haz. El haz reflejado procedente del espejo poligonal rotatorio 16 se desplaza a lo largo de una trayectoria 17 a través del relé y de las lentes de enfoque 18 y 19 sobre un espejo de galvanómetro 20. Las lentes 18 y 19 exploran el haz reflejado por la faceta del espejo poligonal sobre el espejo de galvanómetro 20. El espejo del galvanómetro 20 refleja el haz incidente recibido en un ángulo controlado a través de las lentes 21 y 22 a lo largo de una trayectoria 23 hasta una lente de enfoque del objetivo 24. Las lentes 21 y 22 exploran el haz reflejado por el espejo de galvanómetro 20 sobre la lente del objetivo 24. Se prevé una placa de cuarto de onda 29 en la trayectoria 23 entre la lente 22 y la lente del objetivo 24. La lente del objetivo 24 está preferiblemente en una posición fija en el microscopio confocal 11.

El haz a través de la lente del objetivo 24 a continuación se focaliza sobre un tejido 34 a través de un mecanismo que estabiliza el tejido 34 a la lente 24 para minimizar el movimiento no deseado del tejido. Este mecanismo incluye un anillo o corona circular 32 (mostrado en sección transversal en la FIG. 1) que dispone de una abertura 30 para la localización de un área del tejido a la lente del objetivo 24. Una capa adhesiva entre la superficie 34a del tejido 34 y la superficie del anillo 32 que mira a la superficie 34a une el anillo 32 al tejido.

Como se muestra de mejor modo en las FIGS. 2 y 2A, un medio de registro 36 se encuentra debajo de la abertura 30 en la superficie 34a del tejido. El medio 36 es transparente a la radiación láser y puede ser una etiqueta de un material no elástico fino, tal como poliuretano o poliolefina amorfa. El medio 36 posee una capa adhesiva en su superficie que mira hacia el tejido 34 para el posicionamiento de la etiqueta en la superficie del tejido 34a. Alternativamente, el medio 36 puede ser una placa de vidrio fina situada en un rebaje en el anillo 32 entre la abertura 30 y la superficie de tejido 34a. El medio 36 dispone de signos visibles a través de la abertura 30. Estos signos se describirán más adelante en relación con las FIGS. 3A y 3B. Opcionalmente, un fluido de adaptación de índice, tal como una solución salina o un aceite

mineral, puede estar presente entre el medio 36 y la superficie 34a por debajo de la abertura 30 para reducir la superficie de reflexión no deseada del haz de láser.

El haz de luz procedente de las lentes 21 y 22 es enfocado por la lente del objetivo 24 a través de la abertura 30 de anillo 32 en un punto dentro del tejido 34, o en su superficie 34a, o al medio 36. La luz reflejada de regreso procedente del tejido 34 es recogida por la lente del objetivo 24. La luz reflejada viaja desde la lente del objetivo 24 a través de las lentes 22 y 21 hasta el espejo del galvanómetro 20. El espejo 20 refleja la luz hacia el espejo del polígono rotatorio 16 por medio de las lentes 19 y 18, y seguidamente el espejo del polígono 16 refleja la luz sobre el divisor de haz 14. El divisor de haz 14 refleja la luz a través de la lente 26 sobre un detector 28, mediante una pequeña apertura confocal 27 para producir una imagen confocal en el detector 28. El detector 28 puede ser un detector de estado sólido, tal como un fotodiodo de avalancha. Un obturador opcional 25 puede estar dispuesto en la trayectoria de la luz al detector 28, si es necesario, para selectivamente bloquear o filtrar luz al detector. Con excepción del anillo 32, los componentes descritos anteriormente proporcionan la microscopía confocal de formación de imágenes 11 en el sistema 10, que puede estar situado en una estación o dentro de un cabezal portátil de microscopía. Como se muestra en la FIG. 2, el microscopio 11 puede disponer de un elemento saliente 11a que contiene al menos la lente del objetivo 24 de la óptica del microscopio.

El sistema 10 también incluye un actuador mecánico 38, tal como un paso de traslación, conectado al anillo 32 para mover el anillo en tres direcciones aproximadamente ortogonales x, y, y z, en donde el plano formado por los ejes x e y es sustancialmente paralelo a la superficie del tejido 34a, y el eje z es sustancialmente paralelo al eje óptico de la lente del objetivo 24. El actuador 38 está unido al microscopio 11 mediante un acoplador 41, de manera que el actuador mueve el anillo 32, mientras que la lente 24 está fijada con respecto al actuador. El anillo 32 puede estar acoplado al actuador 38 por medio de acoplamiento magnético, por un tornillo de interfaz de fricción o por enclavamiento mecánico. El acoplador 41 representa cualquier medio para unir el actuador 38 al microscopio 11. El acoplador 41 también puede permitir al microscopio 11 su separación del mismo. Como se muestra en la FIG. 2B, un conjunto de tres micrómetros 39a, 39b, 39c en el actuador 38 sirve para mover el anillo 32 manualmente. Cada micrómetro es capaz de mover el anillo 32 en una dirección ortogonal diferente x, y, o z. Estos micrómetros, por tanto, controlan la posición del anillo 32 con respecto a la lente del objetivo 24. Estos micrómetros pueden ser similares a los micrómetros sobre una platina de microscopio convencional. Alternativamente, el actuador 38 puede mover la lente 24 en lugar del anillo 32 en las tres direcciones ortogonales, mientras que el anillo 32 se mantiene fijo al microscopio 11.

En el microscopio 11, preferiblemente el haz láser de formación de imágenes es polarizado linealmente, y el divisor de haz 14 es un divisor de haz de polarización. La placa de cuarto de onda 29 está situada en la trayectoria 23 entre las lentes 22 y 24 para convertir la luz especularmente reflejada procedente del tejido en un estado de polarización ortogonal a la iluminación incidente del haz láser hasta el tejido; esta luz polarizada ortogonalmente es reflejada por el divisor de haz 14 hasta el detector 28. El espejo poligonal giratorio 16 y el espejo de galvanómetro 20 proporcionan un mecanismo de exploración en el sistema 10 para explorar el haz de láser 12 en dos de las tres direcciones ortogonales a través de un plano en el tejido. Estas direcciones ortogonales pueden ser generalmente paralelas a los ejes X, Y, y Z del actuador 38. Sin embargo, se pueden usar otros mecanismos de exploración, tales como dos espejos de galvanómetro que dirigen el haz de láser 12 a lo largo de las trayectorias 17 y 23, respectivamente, de exploración holográfica o difractiva o de exploración mecánica transversal de la lente del objetivo 24.

El sistema 10 incluye además un controlador programado 42, tal como un ordenador personal, para controlar el funcionamiento del sistema. El controlador 42 puede habilitar al láser 12 y controlar los parámetros de funcionamiento

- del mismo, tales como la densidad de energía (o intensidad), ancho de pulso, potencia, ciclo de trabajo, y longitud de onda, del haz emitido desde el láser 12. El controlador 42 también puede controlar los parámetros de funcionamiento (o de descarga de haz) de la óptica confocal, tales como la velocidad de exploración del mecanismo de exploración, el ajuste del obturador 25, y el área de iluminación (ancho de exploración y altura), esto es, el campo de visión de la óptica confocal. El mecanismo de exploración es controlado por el controlador 42 permitiendo la rotación del espejo poligonal 16 por medio de un motor (no mostrado), y la posición angular del espejo del galvanómetro 20. La profundidad de enfoque en el tejido del haz de láser queda determinada por la posición del anillo 32 mediante el actuador 38 a lo largo de la dirección z.
- 5 El controlador 42 también recibe señales eléctricas de un codificador de posición 40 del actuador 38 que representa las coordenadas presentes x, y, y z de los micrómetros del actuador 38. Por ejemplo, tales señales pueden representar tres números decimales codificados binarios. El codificador de posición puede tener tres contadores adelante/atrás digitales que contienen el valor de las coordenadas x, y, z, respectivamente. Cada contador indiza uno hacia arriba cuando su respectivo micrómetro x, y, z se desplaza una distancia prefijada en una dirección positiva, e indiza uno hacia abajo cuando su respectivo micrómetro se desplaza la misma prefijada distancia en dirección opuesta o negativa. Las coordenadas x, y, z pueden también proporcionar valores negativos o positivos en función de la dirección de los micrómetros movidos por el operador. Por lo tanto, el controlador 42 controla la posición de los micrómetros del actuador 38 mediante el codificador de posición 40. También se pueden utilizar otros medios para codificar la posición de los micrómetros que son similares a la monitorización de la posición de una etapa de translación de los microscopios convencionales. Las señales eléctricas también pueden ser enviadas por el controlador 42 al actuador 38 para restablecer las coordenadas x, y, z de sus micrómetros a cero, es decir, restablecer el valor de los contadores a cero, estableciendo de este modo un origen del sistema de coordenadas de los micrómetros del actuador 38.
- 10 El detector 28 proporciona señales de controlador 42 que representan imágenes confocales. A medida que el mecanismo de exploración explora el tejido, se proporcionan cuadros sucesivos de imágenes confocales en tiempo real al controlador 42 procedentes del detector 28. El controlador 42 acciona una pantalla 44 para visualizar como una exploración de trama las imágenes confocales. La imagen confocal visualizada es una imagen digital bidimensional compuesta por una red de píxeles bidimensional.
- 15 El microscopio 11 opera en el sistema 10 mediante la proyección del haz desde el láser 12 a través de los elementos ópticos confocales en el tejido 34 mientras que el mecanismo de exploración escanea el haz proyectado a lo largo de un plano de imagen microscópico debajo de la superficie del tejido 34a a través de la abertura 30. Una sección de tejido microscópica es producida en el monitor 44 basada en la luz colectiva devuelta desde el plano de imagen. La ubicación del plano de imagen microscópico en el tejido queda determinada por la posición del tejido 34 en la abertura 30 con respecto al haz proyectado (y la lente 24), tal como establece el actuador 38. La orientación del plano de imagen, ya sea vertical u horizontal, está determinada por las dos direcciones ortogonales del mecanismo de exploración. Por ejemplo, la exploración en las direcciones x e y, que es generalmente paralela al eje x e y del actuador 38, proporciona un plano de imagen horizontal y una sección de tejido horizontal en la pantalla 44. La exploración en las direcciones x y z, que es generalmente paralela al eje x y z del actuador 38, proporciona un plano de imagen vertical y una sección de tejido vertical en la pantalla 44.
- 20 Haciendo referencia a las FIGS. 3A y 3B, se muestran ejemplos de dos tipos de medio de registro 36, la etiqueta 36a y la etiqueta 36b. (La apertura 30 se muestra en líneas de trazos en las FIGS. 3A y 3B). La única diferencia entre las

etiquetas 36a y 36b es que la etiqueta 36b tiene signos de una rejilla impresa 39, y la etiqueta 36a no. Sin embargo respecto el microscopio 11, en las etiquetas 36a y 36b aparecerá lo mismo ya que la tinta usada en las líneas de la rejilla 39 está compuesta por un tinte de leuco, el cual es transparente a la luz de longitud de onda infrarroja producida por la fuente del láser 12. Las etiquetas 36a y 36b individualmente tienen signos que representan una marca de referencia cero. El punto de mira de la marca de referencia cero 37 está alineado en paralelo a los ejes x e y del actuador 38, esto es, los ejes de los micrómetros x e y, los cuales mueven el anillo 32 en las direcciones x e y. Ranuras en el anillo pueden ser receptoras de resaltes levantados en el medio 36 para alinear la marca 37 en paralelo a los ejes x e y. La marca 37 se imprime con tinta en las etiquetas 36a y 36b que es visible al microscopio 11. A pesar de que la marca 37 se ilustra como un punto de mira, puede ser cualquier marca que proporcione una forma capaz de ser alineada con los ejes x e y del actuador 38, y que sea de un tamaño suficiente para ser enfocada mediante microscopio 11.

Una interfaz de usuario 46, tal como un ratón, un teclado, un lápiz óptico, o similar, permite a un operador la entrada de comandos al controlador 42 para operar el sistema 10. Estos comandos incluyen restablecer el origen de las coordenadas x, y, z de los micrómetros en el actuador 38, y la selección de una sección de tejido explorado que presente la parte del tejido 34 a ser marcado. En respuesta a cada sección de tejido seleccionado, el controlador 42 almacena las coordenadas x, y, z recibidas del codificador de posición 40 en una base de datos en su memoria. Durante la formación de imágenes, las coordenadas recibidas del codificador de posición 40 pueden ser visualizadas por el controlador 42 en la pantalla 44 para ayudar al operador en la selección de las secciones de tejido para ser marcadas. Aunque, los micrómetros del actuador 38 son operados manualmente preferiblemente, los micrómetros pueden ser operados por el controlador 42 en donde el operador controla su movimiento a través de los comandos introducidos en la interfaz 46, que puede tener un joystick estándar para el control del movimiento en tres direcciones.

Haciendo referencia a la FIG. 4, se describirá ahora el funcionamiento del sistema 10. Antes de la formación de imágenes del tejido, el operador aplica el medio de registro 36 sobre la superficie del tejido que va a ser explorado (paso 74). La capa de adhesivo sobre el medio 36 lo mantiene en la superficie del tejido 34a. Además, en el paso 74 el mecanismo de estabilización del tejido del anillo 32 es seguidamente posicionado en el tejido sobre el medio 36, de modo que la abertura 30 queda posicionada para localizar el volumen de tejido a ser explorado, y la marca 37 aparezca en la apertura en alineación paralela a los ejes x e y del actuador 38. El actuador 38 y el anillo 32 proporcionan un único conjunto cuando el anillo 32 se coloca en el tejido 34. El anillo 32 se adhiere a la superficie 34a del tejido mediante una capa adhesiva entre el anillo 32 y el tejido 34.

A continuación, el operador posiciona el microscopio 11 de manera que la lente del objetivo 24 quede colocada sobre el anillo 32, y a continuación adhiere el actuador 38 al microscopio mediante el acoplador 41 (paso 76). Esto estabiliza la parte del tejido en la abertura 30 en la óptica del microscopio 11. El microscopio proporciona al controlador 42 señales del detector 28 que representan imágenes del tejido, y las muestra en la pantalla 46. Con el mecanismo de exploración del microscopio 11 explorando el haz enfocado por la lente 24 generalmente a lo largo de un plano horizontal paralelo a los ejes x e y del actuador 38, el operador ajusta los micrómetros x, y, y z del accionador 38 para mover el anillo 32 de tal manera que la marca cero de referencia 37 en el medio 36 quede centrada en el centro de la imagen en la pantalla 44 (paso 78). El operador, a través de la interfaz 46, seguidamente, vuelve dirige el controlador 42 para establecer el origen del sistema de coordenadas x, y, z del actuador 38. En respuesta, el controlador 42 envía una señal al actuador 38 para restablecer a cero las coordenadas x, y, z asociadas con sus micrómetros (paso 80).

Con el origen establecido, el operador examina la porción de tejido 34 debajo de la abertura 30 mediante el ajuste de los micrómetros y la visualización de las imágenes de las secciones de tejido en la pantalla 44 (paso 82). Tales imágenes pueden representar secciones horizontales o verticales a través del tejido, dependiendo de la dirección de exploración del mecanismo de exploración del microscopio 11, como se describió anteriormente. La dirección de exploración del mecanismo de exploración puede ser seleccionada por el operador a través de la interfaz 46. Estas imágenes son de resolución celular de las células de superficie o de subsuperficie del tejido. Mientras se examina el tejido, el operador inspecciona el tejido explorado (o células) en la sección de tejido en la pantalla 44 en busca de anomalías asociadas con una lesión en el tejido, o de otras estructuras de tejido que se desea que estén marcadas (paso 84). Por ejemplo, el operador puede inspeccionar el tejido en busca de imágenes que muestren los márgenes de la lesión que definen el límite entre el tejido de la lesión y el tejido sano. Si las anomalías aparecen en la sección de tejido en la pantalla 44, el operador dirige el controlador 42, a través de la interfaz 46, para seleccionar esa sección de tejido explorado a fin de posteriormente marcar su ubicación en el tejido 34 (paso 86). Opcionalmente, antes de que el operador dirija el controlador 42 para seleccionar la sección de tejido explorado, el operador puede centrar el tejido anormal en la pantalla utilizando los micrómetros del actuador 32. En respuesta, el controlador 42 lee las señales del codificador de posición 40 del actuador 38 que representan las coordenadas x, y, z de los micrómetros del actuador 38, y almacena las coordenadas en la base de datos asignada en la memoria del controlador 42. Estas coordenadas x, y, z representan la información de localización que correlaciona la ubicación de la sección de tejido en la pantalla 44, dentro del volumen de tejido por debajo de la superficie del tejido 34a, en referencia al origen establecido. Específicamente, las coordenadas x, y del codificador de posición 40 representan la ubicación en la superficie del tejido de la imagen seleccionada, mientras que la coordenada Z representa la profundidad de la imagen seleccionada de la superficie.

La inspección y la selección de las secciones de tejido exploradas para ser marcadas se repite (pasos 82, 84 y 86) hasta que no se encuentren más tejidos explorados que presenten anomalías, o el operador determine que los márgenes de la lesión están adecuadamente representados por las secciones de tejido seleccionadas. El operador, a continuación, revisa las coordenadas de las secciones de tejido seleccionadas almacenadas en la base de datos en la pantalla 44 (paso 88). Por ejemplo, el controlador 42 puede representar las coordenadas x, y, z de las secciones de tejido seleccionadas en la pantalla 44 como una imagen tridimensional, o puede representar sólo las coordenadas x, y de cada sección de tejido seleccionada como una imagen bidimensional en la pantalla 44.

Después de la formación de imágenes con el microscopio 11, el actuador 38 se separa del microscopio (paso 89). Las marcas se producen en el medio 36 en base a las coordenadas x, y, z de las secciones de tejido seleccionadas en la base de datos ya sea de forma automática con un cabezal de impresión (paso 90), o manualmente por el operador. Para el marcado automático, un cabezal de impresión es situado en el anillo 32 dotado de un conjunto de elementos de impresión que se encuentran registrados en el anillo 32, y en alineación tanto con la marca de referencia cero como con los ejes x e y del actuador 38. Un ejemplo de cabezal de impresión 43 se muestra en la FIG. 3C, que incluye elementos de impresión 43a que pueden estar situados en la abertura 30 del anillo 32 contra el medio de registro 36 de tal manera que una ranura de registro 32a del anillo 32 recibe una pestaña 43b del cabezal de impresión 43 con el fin de alinearlos, esto es, asociar la posición de los elementos de impresión con las coordenadas x, y con los ejes x e y del actuador 38. El controlador 42 envía señales al cabezal de impresión para dar instrucciones a sus elementos de impresión de colocar marcas en el medio 36 basadas en las coordenadas x, y de cada sección de tejido seleccionado en la base de datos (paso 92), por ejemplo a través de un cable de datos 43c entre el controlador 42 y el cabezal de impresión 43. La coordenada z, que representa la profundidad relativa del tejido de cada sección de tejido seleccionado, puede ser representada por un color diferente o por diferente densidad de tinta en el medio. Las marcas pueden aparecer como puntos o cruces, o cualquier otra forma visible para el operador sin la necesidad de un microscopio óptico convencional.

El operador puede dar instrucciones al controlador para conectar todas o algunas de las marcas, como por ejemplo para delinear los márgenes de una lesión en el tejido.

Además, el marcado automático del paso 90 también se puede realizar mediante una pluma unida al acoplador 41 de tal manera que el largo de la pluma quede alineado con la anterior ubicación del eje óptico de la lente 24. Los micrómetros del actuador 38 son seguidamente operados de forma automática por el controlador 42 para mover el tejido (o pluma) hasta que las coordenadas x, y del codificador de posición 40 del actuador 38 son iguales a las coordenadas x, y de una sección de tejido seleccionado. La pluma bien de forma automática o manual aplica una marca en el medio 36 mediante el accionamiento de la pluma para la liberación tinta (paso 92). Esto se repite para cada sección de tejido seleccionado. Alternativamente, cuando los micrómetros son controlados manualmente por el operador, el operador puede mover los micrómetros x, y del actuador 38 hasta que el controlador 42 informe al operador a través de la pantalla 44 de que las coordenadas del codificador de posición 40 son iguales o aproximadamente iguales a las coordenadas x, y de una sección de tejido seleccionada en la base de datos. El operador seguidamente puede actuar sobre la pluma para que libere la tinta y marcar en el medio 36.

Para el marcado manual del medio 36, el paso 90 no es necesario y preferiblemente el medio debe disponer de líneas de rejilla 39 (FIG. 3B) para orientar al operador en la localización de las coordenadas x e y de cada sección de tejido seleccionada en relación a la marca de referencia cero 37 en el medio 36. En base a la coordenadas x, y de cada sección de tejido seleccionado proporcionadas por el controlador 42 en la pantalla 44, el operador libera la tinta de una pluma en la ubicación de la cuadrícula correspondiente a las coordenadas x e y (paso 92). Para la coordenada z de cada imagen seleccionada, el operador puede utilizar opcionalmente diferentes plumas de colores o diferentes densidades de tinta para indicar la profundidad relativa de la sección de tejido seleccionada en el tejido.

Una vez completado el marcado, el anillo 32 es retirado, pero el medio 36 se deja en su lugar en la superficie 34a del tejido a través de su capa adhesiva. Por lo tanto, las marcas en el medio 36 identifican en la superficie del tejido la ubicación de la subsuperficie de la parte del tejido 34 que se presenta en las secciones de tejido seleccionadas. Además, dado que las marcas son macroscópicas, es decir, se pueden ver a simple vista, y las imágenes son microscópicas, una única marca puede representar las coordenadas de múltiples secciones seleccionadas de tejido en la base de datos.

Haciendo referencia a la FIG. 5, en ella se muestra una segunda forma de realización del sistema 10 en la que todos los componentes son idénticos a la FIG. 1, con excepción de que la posición del codificador es eliminada, y el medio de registro 36 tiene signos que codifican diferentes ubicaciones sin una marca de referencia cero. Un ejemplo del medio de registro se muestra en la etiqueta 36c de la FIG. 6. La etiqueta 36c es de un material transparente flexible fino, tal como una pieza de envoltura de plástico típicamente usada en el almacenamiento de alimentos. La etiqueta 36c posee signos 48 que son visibles al microscopio 11 cuando este se focaliza en la etiqueta 36c. Los signos 48 codifican símbolos que de modo único identifican diferentes ubicaciones en la etiqueta 36c. Por ejemplo, los signos 48 pueden ser una rejilla de dos dimensiones provista de líneas que se codifican de forma única mediante símbolos tales como códigos de barras, letras, números, cambios en la frecuencia de puntos o guiones en cada línea, u otros tipos de métodos de codificación. Cuando la etiqueta 36c está en el foco, el controlador 42 está programado para leer desde la imagen de la etiqueta 36c los códigos de signos 48, y seguidamente decodificarlos para identificar las coordenadas en la etiqueta 36c representadas por los códigos. La codificación y la decodificación pueden llevarse a cabo utilizando técnicas convencionales, como el reconocimiento óptico de caracteres o de lectura de códigos de barras.

El funcionamiento del sistema 10 en la realización práctica de la FIG. 5 es el mismo que en la primera realización práctica, excepto en la forma en que se obtiene la información de la ubicación en el paso 86 de la FIG. 4. En concreto, después de que el operador selecciona una sección de tejido explorado para ser marcado posteriormente, el controlador 42 o el operador mueve el micrómetro del eje z del actuador 38 hasta que los signos 48 en la etiqueta estén en el foco.

5 El controlador 42 seguidamente procesa la imagen para leer y decodificar los códigos de las dos líneas de intersección de los signos 48 más cercanos al centro de la imagen, u otro(s) símbolo(s) codificado(s) más cercano(s) al centro de la imagen. Los códigos decodificados representan las coordenadas de la sección de tejido seleccionado, que se almacenan en la base de datos en el controlador 42 como información de la ubicación de dicha sección de tejido seleccionada. A continuación, el micrómetro del eje z se devuelve a su posición inicial, donde fue fijado ese micrómetro
10 cuando se seleccionó la sección de tejido. Esto se repite durante la inspección del tejido para seleccionar secciones de tejido a ser marcado. Después de que la formación de imágenes se ha completado, el microscopio se separa del actuador 38, y el operador hace la lectura de los signos 48 y seguidamente marca con una pluma en la etiqueta 36c las coordenadas de cada una de las secciones de tejido seleccionadas. El controlador 42 proporciona una salida de estas coordenadas para el operador en la pantalla 44.

15 Una ventaja de esta segunda realización práctica es que la etiqueta 36c puede ser maleable y flexible, de manera que resulta útil en circunstancias en las que la misma es aplicada a un tejido que tiene una superficie con una curvatura, tal como la frente o la nariz. Los signos 48 pueden estirarse en direcciones diferentes cuando se aplican a la superficie del tejido, de manera que los signos pueden ser no lineales.

20 La FIG. 7 muestra una cámara de televisión (video) 54 opcional que puede ser utilizada en el sistema 10 de la FIG. 5 para leer y decodificar signos 48. Un divisor de haz 50 puede estar situado entre la placa 29 y la lente 22 para reflejar parte de la luz recogida por la lente 24 a lo largo de la trayectoria 51 hasta la cámara 54 a través de la lente de enfoque 52. La trayectoria 52 es coaxial con el eje óptico de la lente 24, y la cámara 54 está continuamente enfocada en la
25 etiqueta 36c. Una pantalla 56 recibe señales de la cámara 54 y produce una imagen de la etiqueta 36c. El controlador 42 también puede recibir las señales de la cámara 54. En funcionamiento, cuando cada sección de tejido es seleccionada por el operador, las dos líneas de marcas distinguidas se cruzan más cercanas al centro de la imagen en la pantalla 56, u otro signo(s) codificado(s) más cercano(s) al centro de la imagen, se leen y se descodifican para proporcionar las coordenadas de la sección de tejido seleccionado. El controlador 42, utilizando las señales de imagen
30 de la cámara 54, puede determinar tales coordenadas de forma similar a la descrita anteriormente respecto de la decodificación de signos 48 explorados por microscopía 11. Opcionalmente, el operador puede decodificar los signos codificados en la imagen en la pantalla 56, y registrar las coordenadas como información sobre la ubicación de la sección de tejido seleccionado. La información de ubicación registrada se utiliza posteriormente por el operador para las marcas producidas manualmente de la etiqueta 36c para cada sección de tejido seleccionado.

35 Haciendo referencia a la FIG.8, se muestra un anillo 58 en la tercera realización práctica del sistema 10 que es similar a la primera realización práctica del anillo 32. Con el anillo 58, no se requiere ningún medio de registro 36. El anillo 58 posee una plantilla 60 con agujeros 62 que se extienden a través de la plantilla hasta la superficie del tejido 34. Con fines ilustrativos, se muestran tres orificios 62, pero se puede usar un solo agujero o cualquier número de agujeros.
40 Cuando se utilizan varios agujeros, cada agujero posee una forma única, como un círculo, un triángulo y una cruz. La apertura 30 se encuentra en la plantilla 60, y una capa adhesiva 64 en la parte inferior de la plantilla 60 adhiere el anillo 58 al tejido 34.

En funcionamiento, el anillo 58 puede ser colocado sobre el tejido 34 sin ningún tipo de medio de registro 36 presente, y las marcas de referencia se crean directamente en la superficie del tejido por el operador colocando la punta de una pluma con tinta estéril en los agujeros 62. El anillo 58 es movido seguidamente por el operador, mediante el actuador 38 (FIG. 1), para enfocar el microscopio 11 en cada una de las de tres marcas de referencia formadas en los tres orificios 62. Cuando cada una de las marcas de referencia es enfocada (y centrada) en la pantalla 44, el operador dirige el controlador 42 para establecer una posición de referencia. El controlador 42 en respuesta lee el codificador de posición 40, y almacena las coordenadas x, y, y z desde el codificador de posición en una base de datos en la memoria del controlador 42. Por lo tanto, tres ubicaciones de referencia se establecen en la superficie del tejido 34a. Después de la inspección y la selección de las coordenadas de las secciones de tejidos seleccionadas, como en la primera realización práctica, la ubicación en la superficie del tejido de las coordenadas almacenadas de las secciones de tejido seleccionadas es determinada por el controlador 34 en relación con su posición desde cada una de las marcas de referencia para las operaciones posteriores de revisión e impresión de marcas. Las marcas pueden ser impresas en la superficie del tejido 34 bien automáticamente por un cabezal de impresión, similar a la primera realización práctica, o manualmente por un operador. La impresión manual de las marcas se puede llevar a cabo, después que el anillo 58 sea retirado del tejido 34, mediante el uso de las marcas de referencia realizadas en la superficie del tejido para localizar la coordenadas x e y de cada sección de tejido seleccionado. Al igual que en la primera realización práctica, el controlador puede proporcionar las coordenadas de cada sección de tejido seleccionada en la pantalla 44, dichas coordenadas se pueden mostrar en términos de distancias y ángulos a partir de una o más marcas de referencia de acuerdo con la distancia de cada incremento x e y del codificador de posición 40. Los agujeros 62 están conformados de modo único de manera que las marcas de referencia creadas que usan cada agujero 62 se pueden identificar una vez el anillo 58 es retirado del tejido 34.

Haciendo referencia a la FIG. 9, se muestra una cuarta realización práctica del sistema 10 que es similar a la segunda realización práctica, excepto en que una pluma 66 está conectada por un brazo 68 al microscopio 11, a través de su miembro de proyección 11a, y en que el medio de registro 36 se encuentra en una platina 70 que está conectada al actuador 38 de tal manera que se mueve con el anillo 32. La platina 70 está paralela al plano definido por los ejes x e y del actuador 38. La pluma 66 está situada sobre el medio 36, y puede ser accionada por el actuador de plumas 72 para aplicar tinta al medio 36. El medio 36 puede ser una etiqueta fina no elástica, con o sin una rejilla, y dispone de una capa posterior adhesiva para el posicionamiento de la etiqueta sobre la platina 70. El acoplador 41 está conectado al brazo 68 y al actuador 38 de tal manera que el actuador 38 mueve el anillo 32 y la platina 70 con respecto a la óptica del microscopio 11.

A continuación se describirá el funcionamiento de la cuarta realización práctica del sistema. El anillo 32 se coloca sobre el tejido 34 de tal manera que la abertura 30 esté situada sobre la parte de tejido 34 a ser explorado. El actuador 38, la platina 70, y el anillo 32 pueden constituir un único conjunto cuando el anillo 32 se coloca sobre el tejido 34. Un medio de registro se coloca debajo de la pluma 66 en la platina 70 y es mantenido en su lugar por su capa posterior adhesiva. Usando el microscopio 11, el operador inspecciona debajo de la superficie del tejido a través de las secciones de tejido exploradas en la pantalla 44. Cuando se desea marcar la sección de tejido en la pantalla 44, el operador selecciona esa sección mediante el uso del actuador de la pluma 72 para aplicar la tinta desde la pluma 66 a un medio 36 para generar una marca. Esta marca representa la posición de los micrómetros x e y del actuador 38 y la información de ubicación de la sección de tejido seleccionada con respecto a la superficie 34a del tejido 34. El operador repite de este modo la inspección y la selección de secciones del tejido para colocar múltiples marcas en el medio 36, como por ejemplo para delinear la localización de una lesión en el tejido. Después de que la formación de imágenes está completada, el microscopio 11 se separa del actuador 38. El medio 36 puede estar dimensionado aproximadamente igual a la abertura

30 para que pueda ser retirado de la platina 70 y colocado en la superficie del tejido 34a en la abertura 30 utilizando la capa posterior adhesiva del medio.

- 5 Haciendo referencia a la FIG. 10, se muestra un mecanismo 74 para estabilizar el tejido que puede ser utilizado en el sistema 10 en lugar del anillo 32 ó 58 en las realizaciones anteriores. El mecanismo 74 está provisto de una región convexa 76, y extremos 78 y 79 que se extienden desde lados opuestos de la región 76. El mecanismo 74 puede estar hecho de plástico o de acero quirúrgico, y la región 76 dispone de una ventana 77 hecha de un material fino y transparente, tal como plástico o vidrio. La superficie inferior de los extremos 78 y 79 dispone de una capa adhesiva 80.
- 10 En funcionamiento, el mecanismo 74 se coloca sobre el tejido a ser explorado, y el operador empuja hacia abajo los extremos 78 y 79 del mecanismo 74 en la dirección de la flecha 81. La capa adhesiva 80 une el mecanismo 74 a la superficie 34a del tejido 34, de tal manera que la región convexa 76 quede presionada contra la superficie 34a. Esto coloca automáticamente el tejido 34 bajo la región convexa 76 sometido a tensión, estabilizando de esta manera dicho tejido en la lente 24 a través del actuador 38 (no mostrado en la FIG. 10). Además de estabilizar el tejido 34, la región
- 15 convexa 76 localiza y planariza el tejido 34 a la lente 24 del microscopio 11. Opcionalmente, puede colocarse un fluido de adaptación de índice en la superficie del tejido para ser colocado adyacentemente a la región convexa 76. Si se necesita un medio de registro, un medio de registro elástico, como se describe en la segunda realización práctica, se coloca sobre la superficie 34a del tejido antes de la colocación del mecanismo 74 sobre el tejido 34.
- 20 De la descripción anterior, será evidente que se ha proporcionado un sistema mejorado para el marcado de las ubicaciones de tejido exploradas con respecto a la superficie del tejido. Las variaciones y modificaciones en el sistema descritas en este documento de acuerdo con la invención como se definen en las reivindicaciones adjuntas sin duda resultarán evidentes a los expertos en la técnica. En consecuencia, la descripción anterior debe tomarse como ilustrativa y no en un sentido limitativo.

25

REIVINDICACIONES

1. Un sistema (10) para marcar sobre un medio de registro (36) la ubicación de las secciones de tejido exploradas por un microscopio (11) con respecto a la superficie del tejido (34) en el que el microscopio (11) tiene la óptica a través de la cual el microscopio (11) explora el tejido, comprendiendo dicho sistema:
- el microscopio (11) y el medio de registro (36);
medios (32) para estabilizar dicho tejido (34) en dicha óptica y localizar de una parte de la superficie (34a) de dicho tejido (34) a dicha óptica;
medios (42, 46) para seleccionar una o más secciones de tejido mediante dicho microscopio (11) para su marcado;
medios para la obtención de la información de ubicación que representa la localización en el tejido (34) de cada sección de tejido seleccionada con respecto a la superficie (34a) de dicho tejido (34); y
medios (43) para producir marcas en el medio de registro (36) de acuerdo con dicha información de ubicación que indica la ubicación en dicha superficie (34a) del tejido (34) de dichas secciones de tejido seleccionadas;
- caracterizado por
- una capa adhesiva en el medio de registro (36) para sujetar el medio de registro (36) a la superficie del tejido (34a).
2. El sistema (10) según la Reivindicación 1, que comprende además medios (32) para mover dichos medios de estabilización y de localización para ajustar la posición de dicho tejido (34) con respecto a dicha óptica.
3. El sistema (10) según la Reivindicación 1, en el que dichos medios de estabilización y localización (32) son proporcionados por el anillo (32) contra la superficie (34a) del tejido (34), disponiendo dicho anillo (32) de una abertura (30) para confinar la superficie (34a) del tejido (34) en dicha óptica.
4. El sistema (10) según la Reivindicación 3, en el que dicho medio de registro (36) está situado entre la superficie (34a) del tejido (34) y dicha abertura (30), y dicho medio de registro (36) posee signos (48), en el que dichos medios para la obtención de información de ubicación comprenden además medios (37) para determinar un origen para hacer referencia a dicha información de ubicación con respecto a dichos signos (48).
5. El sistema (10) según la Reivindicación 3, en el que dicho medio de registro (36) está situado entre la superficie (34a) del tejido (34) y dicha abertura (30), y dicho medio de registro (36) posee signos (48), que corresponden a diferentes ubicaciones sobre dicha superficie (34a), y dichos medios para la obtención de información de ubicación comprenden además medios para determinar dicha información de ubicación con respecto a dichos signos (48).
6. El sistema (10) según la Reivindicación 3, en el que dicho medio de registro (36) es uno de dicha superficie (34a) de dicho tejido (34) y una etiqueta aplicada a dicha superficie (34a) de dicho tejido (34) por debajo de dicha abertura (30) de dicho anillo (32).
7. El sistema (10) según la Reivindicación 2, que comprende además una pluma situada sobre dicho medio de registro (36) en el que dicha pluma está acoplada a dicha óptica, en el que dicho medio de registro (36) está acoplado a dichos

medios de estabilización de tejidos y de ubicación (32) para moverse de manera concertada con los mismos en respuesta a dichos medios de movimiento, y dichos medios de obtención de información de ubicación y medios para producir marcas comprenden ambos además medios para aplicar la tinta desde dicha pluma a dicho medio cuando cada imagen se selecciona para registrar la información de ubicación y marcar dicho medio de registro (36).

5

8. El sistema (10) según la Reivindicación 1, en el que dicho medio de registro (36) es la superficie (34a) de dicho tejido (34), dicho anillo (32) tiene una plantilla (60) de cara a la superficie de dicho tejido (34), dicha plantilla (60) que posee orificios (62) para el establecimiento de marcas de referencia en la superficie (34a) del tejido (34), y dichos medios de obtención comprenden, además, medios para determinar dicha información de ubicación con respecto a dichas marcas de referencia.

10

9. El sistema (10) según la Reivindicación 1, en el que dichos medios de estabilización y ubicación (32) son provistos por un miembro acoplado mediante adhesivo a la superficie (34a) del tejido (34) que tiene una región convexa (76) que planariza dicho tejido (34) y una ventana (77) en dicha región convexa (76) a través de la cual dicho microscopio (11) explora el tejido (34).

15

10. El sistema (10) según la Reivindicación 1, en el que dicho microscopio (11) es un microscopio confocal y dichas imágenes son imágenes confocales.

20

11. El sistema (10) según la Reivindicación 1, en el que dicho microscopio (11) es operativo de acuerdo con una microscopía de dos fotones y la tomografía de coherencia óptica.

12. El sistema (10) según la Reivindicación 1, en el que dicho tejido (34) representa uno de los tejidos expuestos de modo natural o quirúrgico.

25

13. El sistema (10) según la Reivindicación 1, en el que cada una de dichas marcas en dicho medio de registro (36) están asociadas con uno o más de dichas secciones de tejido seleccionado.

14. El sistema (10) según la Reivindicación 1, en el que el color de al menos una de las marcas es conforme a la profundidad de la sección de tejido seleccionado asociado a la marca.

30

15. Un método para el marcado sobre un medio de registro (36) de la ubicación de las secciones de tejido exploradas por un microscopio (11) con respecto a la superficie (34a) del tejido (34) en el que el microscopio (11) dispone de óptica a través de la cual el microscopio (11) explora el tejido (34), dicho método comprendiendo los pasos de:

35

estabilizar (74) dicho tejido (34) en dicha óptica del microscopio (11);
seleccionar (86) una o más secciones de tejido exploradas por el microscopio (11);
determinar la información de ubicación que representa la ubicación en el tejido (34) de cada una de dichas secciones de tejido seleccionadas con respecto a la superficie (34a) de dicho tejido (34); y producir (92) marcas en un medio de registro (36) de acuerdo con dicha información de ubicación que indica la ubicación en dicha superficie (34a) del tejido (34) de dichas secciones de tejido seleccionadas;

40

caracterizado por

la sujeción del medio de registro (36) sobre la superficie del tejido (34a) mediante una capa adhesiva en el medio de registro (36).

5

16. El método según la Reivindicación 15, en el que dicho paso de selección (86) comprende además el paso de mover uno de dichos tejidos (34) y dicho microscopio (11) para proporcionar a dicha óptica diferentes secciones de dichas secciones de tejido.

10

17. El método según la Reivindicación 15, en el que dicho medio de registro (36) representa una etiqueta (36a, 36b) aplicada a la superficie (34a) del tejido (34) a través de la cual dicho microscopio (11) explora el tejido (34).

18. El método según la Reivindicación 17, en el que dicha etiqueta (36a, 36b) dispone de una capa de adhesivo que fija dicha etiqueta (36a, 36b) a la superficie (34a) del tejido (34).

15

19. El método según la Reivindicación 17, en el que dicha etiqueta (36a, 36b) es flexible.

20. El método según la Reivindicación 15, en el que dicho paso de estabilización (74) comprende además la confinación a través de una abertura (30) de una porción de tejido (34) en dicha óptica.

20

21. El método según la Reivindicación 20, en el que dicho medio de registro (36) es una placa fina situada entre dicha abertura (30) y dicha superficie de tejido (34a).

22. El método de acuerdo con la Reivindicación 20, en el que dicho medio de registro (36) es la superficie (34a) del tejido (34) en la abertura (30).

25

23. El método según la Reivindicación 15, en el que dicho medio de registro (36) dispone de signos (48) y dicho paso de determinación comprende además el paso de determinar un origen para hacer referencia a dicha información de ubicación con respecto a dichos signos (48).

30

24. El método según la Reivindicación 15, en el que dicho medio de registro (36) dispone de signos (39) que corresponden a diferentes ubicaciones sobre dicha superficie y dicho paso de determinación comprende además el paso de obtención de información de ubicación de acuerdo con dichos signos (39).

35

25. El método según la Reivindicación 15, en el que dichos pasos de selección, determinación y producción se llevan a cabo mediante los pasos de: la colocación de una pluma situada sobre dicho medio de registro (36) en la que dicha pluma está acoplada a dicha óptica mientras dicho microscopio (11) proporciona imágenes de una o más secciones de tejido; y la aplicación de tinta desde dicha pluma a dicho medio de registro (36) para seleccionar cada una de las secciones de tejido exploradas por dicho microscopio (11), y grabar la información de ubicación y marcar dicho medio de registro (36).

40

26. El método según la Reivindicación 25, que comprende además el paso de colocar dicho medio de registro (36) después de que dicho paso de aplicación se lleve a cabo sobre la superficie (34a) de dicho tejido (34) en la que dichas marcas se correlacionan con las ubicaciones de las secciones de tejido seleccionadas.

27. El método según la Reivindicación 15, en el que dicho medio de registro (36) se encuentra en la superficie (34a) de dicho tejido (34), dicho paso de estabilización (74) se lleva a cabo con la ayuda de un anillo (32) con una abertura (30) a través de la cual dicho microscopio (11) explora dicho tejido (34) a través de dicho medio de registro (36), en el que dicho anillo (32) está unido a dicho microscopio (11) y dicho anillo (32) es móvil con respecto a dicho microscopio (11) para permitir que dicho paso de selección seleccione diferentes secciones de entre dichas secciones de tejido exploradas.
28. El método según la Reivindicación 27, en el que dicho paso de producción comprende además los pasos de separar (89) dicho microscopio (11) de dicho anillo (32) y aplicar las marcas en el medio de registro (36) con la ayuda de un cabezal de impresión (43) y la pluma situados en dicha abertura (30) de acuerdo con dicha información de ubicación.
29. El método según la Reivindicación 27, en el que dicho paso de producción (92) comprende además los pasos de separar (89) dicho microscopio (11) de dicho anillo (32) y aplicar manualmente las marcas en el medio de registro (36) de acuerdo con dicha información de ubicación.
30. El método de acuerdo con la Reivindicación 27, en el que dicho anillo (36) está provisto de una plantilla (60) enfrentada a la superficie (34a) de dicho tejido (34), disponiendo dicha plantilla (60) de orificios (62) para el establecimiento de marcas de referencia en la superficie (34a) del tejido (34), y dicho paso de determinación comprende además el paso de determinar la información de ubicación con respecto a dichas marcas de referencia.
31. El método según la Reivindicación 15, que comprende además el paso de formar imágenes de una o más secciones de tejido con el microscopio (11) en el que dicho microscopio (11) es un microscopio confocal.
32. El método según la Reivindicación 15, que comprende además el paso de formar imágenes de una o más secciones de tejido con el microscopio (11) en el que dicho microscopio (11) es operativo de acuerdo con la microscopía de dos fotones y la tomografía de coherencia óptica.
33. El método según la Reivindicación 15, en el que dicho tejido (34) representa uno de los tejidos expuestos de modo natural o quirúrgico.
34. El método según la Reivindicación 15, en el que dichas secciones de tejido seleccionadas presentan anomalías asociadas con una lesión en el tejido (34).

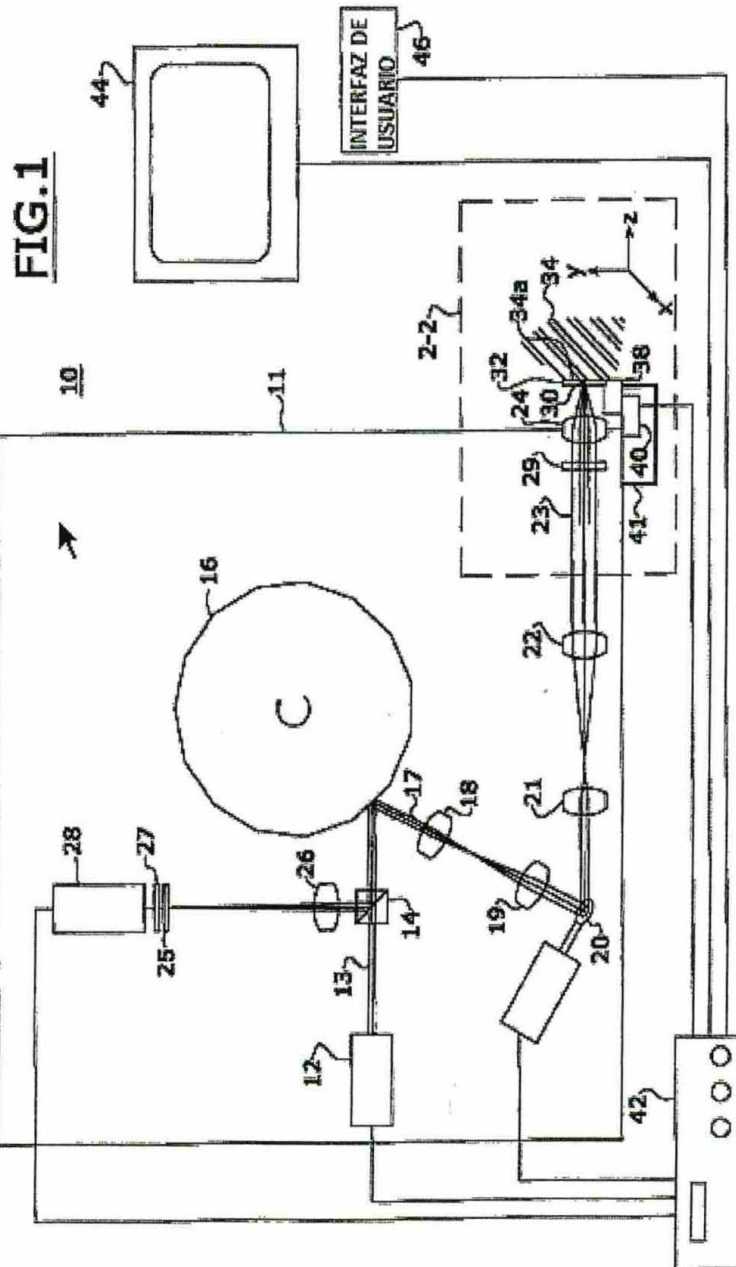


FIG.2

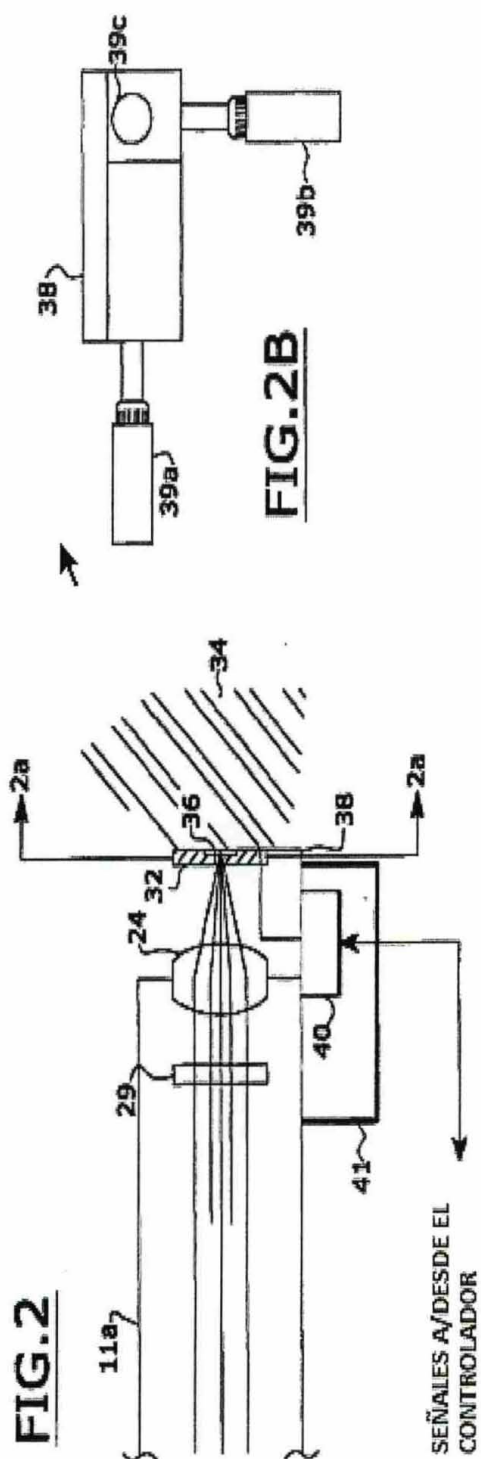
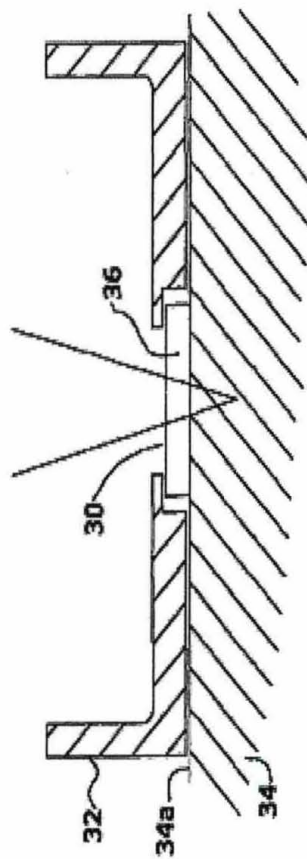


FIG.2A



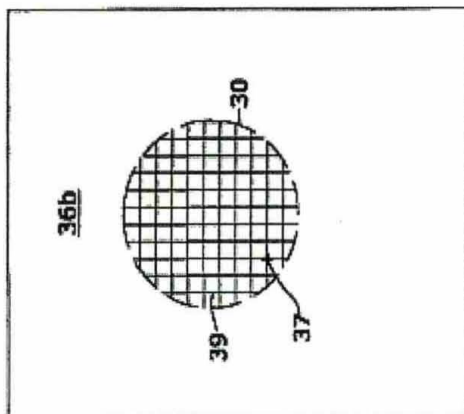


FIG. 3A

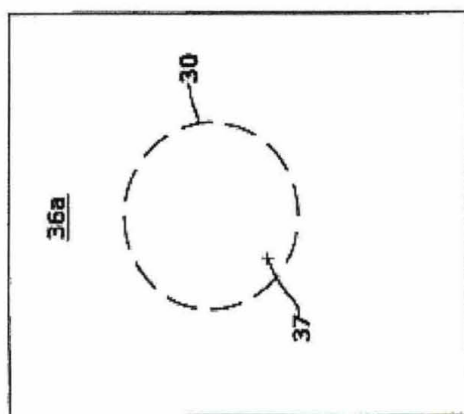


FIG. 3B

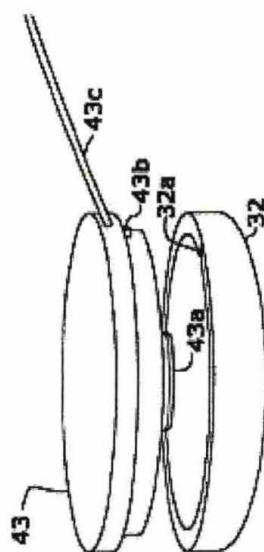


FIG. 3C

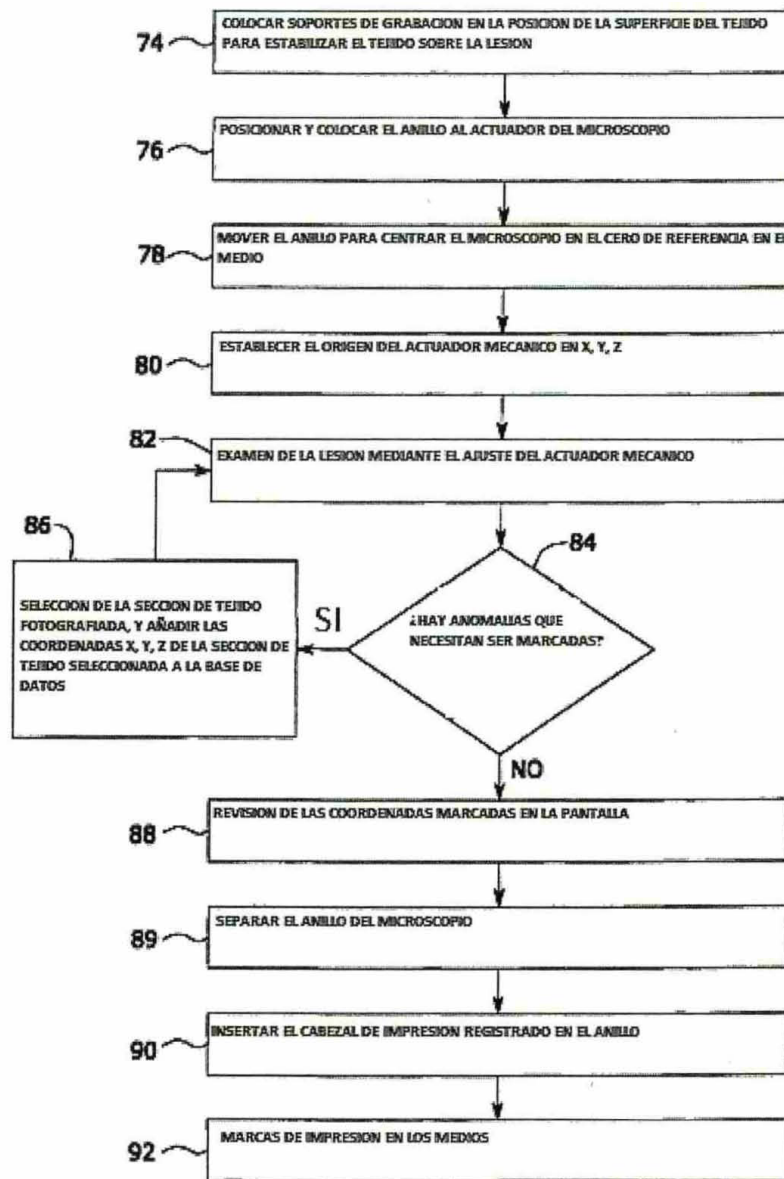


FIG.4

