(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0132764
(43) 공개일자 2023년09월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G02B 7/38 (2021.01) *G01N 15/10* (2006.01)
G01N 15/14 (2006.01) *G02B 21/24* (2006.01)
G02B 21/36 (2006.01) *G06N 3/048* (2023.01)
G06N 3/08 (2023.01) *G06T 3/40* (2006.01)
G06V 10/26 (2022.01) *G06V 10/82* (2022.01)
G06V 20/69 (2022.01)
(52) CPC특허분류
G02B 7/38 (2013.01)
G01N 15/1434 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7016508
(22) 출원일자(국제) 2021년10월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년05월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/055008
(87) 국제공개번호 WO 2022/081863
국제공개일자 2022년04월21일
(30) 우선권주장
63/092,783 2020년10월16일 미국(US)
63/254,338 2021년10월11일 미국(US)

(71) 출원인
라이프 테크놀로지스 코포레이션
미국 캘리포니아 92008 칼스베드 뉴톤 드라이브 5823
셀로믹스 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 92008 칼스배드 뉴톤 드라이브 5823
(72) 발명자
로그닌 니콜라스
미국 캘리포니아 92008 칼스베드 뉴톤 드라이브 5823 라이프 테크놀로지스 코포레이션
리스트롬 래리
미국 캘리포니아 92008 칼스베드 뉴톤 드라이브 5823 라이프 테크놀로지스 코포레이션
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리앤목특허법인

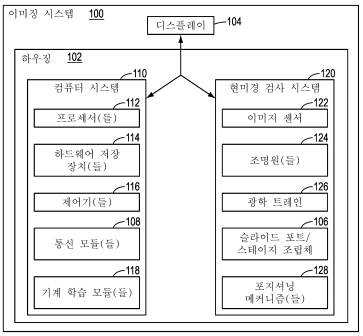
전체 청구항 수 : 총 91 항

(54) 발명의 명칭 **인공 지능을 사용한 자동 초점 및 자동화 세포 계수를 위한 시스템 및 방법**

(57) 요 약

인공 지능을 사용한 자동 초점을 위한 시스템 및 방법은 (i) 공칭 초점 범위에 걸쳐 복수의 단색 이미지를 캡처하는 단계, (ii) 각 단색 이미지 내에서 하나 이상의 연결형 구성요소를 식별하는 단계, (iii) 식별된 연결형 구성요소를 각 연결형 구성요소와 연관된 다수의 픽셀에 기초하여 정렬하는 단계, (iv) 기계 학습 모듈을 사용하여 정렬된 연결형 구성요소의 적어도 일부의 초점 품질 추정치를 생성하는 단계, 및 (iv) 평가된 연결형 구성요소의 초점 품질 추정치에 기초하여 목표 초점 위치를 계산하는 단계를 포함한다. 계산된 목표 초점 위치는, 예를 들어 (i) 합성곱 신경망의 출력에 기초하여 시드 우도 이미지 및 전체 세포 우도 이미지를 생성하고 (ii) 시드 우도 이미지에 기초하여 객체의 마스크 표시 수량 및/또는 픽셀 위치를 생성함으로써, 인공 지능을 사용하여 세포 계수를 수행하는 데 사용될 수 있다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
G01N 15/147 (2013.01)
G02B 21/244 (2013.01)
G02B 21/367 (2013.01)
G06N 3/08 (2023.01)
G06T 3/40 (2013.01)
(72) 발명자
골업 오그니엔
미국 캘리포니아 92008 칼스베드 뉴톤 드라이브 5823 라이프 테크놀로지스 코포레이션
파울린 조나단
미국 캘리포니아 92008 칼스베드 뉴톤 드라이브 5823 라이프 테크놀로지스 코포레이션
딜리아니 니콜라스
미국 캘리포니아 92008 칼스베드 뉴톤 드라이브 5823 라이프 테크놀로지스 코포레이션
이폴리토 김
미국 캘리포니아 92008 칼스베드 뉴톤 드라이브 5823 라이프 테크놀로지스 코포레이션 셀로믹스 인코포레이티드

명 세 서

청구범위

청구항 1

이미지 자동 초점 방법으로서,

선택적으로 이미징 시스템에서 샘플 홀더를 수용하는 단계;

선택적으로 상기 샘플 홀더에 적어도 부분적으로 기초하여 공칭 초점 범위에 대한 z축 단계 크기를 자동으로 결정하는 단계;

상기 공칭 초점 범위에 걸쳐 복수의 이미지를 수신하는 단계;

상기 복수의 이미지에 기초하여 입력 데이터를 생성하는 단계로서, 상기 입력 데이터는 하나 이상의 이미지 처리 작업을 통해 생성되는, 단계;

하나 이상의 공칭 초점 범위와 연관된 이미지로부터 생성된 입력에 응답하여 목표 초점 위치 출력을 제공하도록 구성된 기계 학습 모듈에 대한 입력으로서 상기 입력 데이터를 이용하는 단계;

상기 기계 학습 모듈의 출력에 기초하여 목표 초점 위치를 획득하는 단계; 및

상기 목표 초점 위치를 사용하여 이미지를 캡처하도록 상기 이미징 시스템을 구성하는 단계;를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 이미지 처리 작업은 연결형 구성요소 분석을 포함하고, 상기 입력 데이터는 하나 이상의 연결형 구성요소를 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

각 이미지 내에서 하나 이상의 연결형 구성요소를 식별하는 단계;

각 연결형 구성요소와 연관된 픽셀의 수에 기초하여 상기 식별된 연결형 구성요소들을 정렬하는 단계;

상기 기계 학습 모듈을 사용하여 상기 정렬된 연결형 구성요소의 적어도 일부의 초점 품질 추정치를 생성하는 단계; 및

상기 정렬된 연결형 구성요소의 초점 품질 추정치에 기초하여 목표 초점 위치를 식별하는 단계;를 더 포함하는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 복수의 이미지를 캡처하는 단계는 상기 공칭 초점 범위에 걸쳐 각각의 z축 단계에서 1280 x 960 8비트 이미지를 캡처하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 각 z축 단계는 상기 이미징 시스템에서 검출된 샘플 홀더에 기초하여 자동으로 결정된 소정 크기를 포함하는, 방법.

청구항 6

제3항 또는 제4항에 있어서, 각 이미지에서 하나 이상의 연결형 구성요소를 식별하는 단계는,

각 이미지를 임계화하여 각 이미지에 대한 결과적인 바이너리 이미지를 획득하는 단계;

상기 결과적인 바이너리 이미지에 하나 이상의 형태학적 연산자를 적용하는 단계; 및

상기 결과적인 바이너리 이미지 내에서 하나 이상의 연결형 구성요소를 정의하는 단계;를 포함하는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 임계화는 상기 공칭 초점 범위에 대한 최소 이미지와 최대 이미지 사이의 차이에 기초하는, 방법.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 하나 이상의 형태학적 연산자를 적용하는 단계는 형태학적 폐쇄, 형태학적 개방, 및/또는 전경 홀 채우기 중 하나 이상을 적용하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 형태학적 폐쇄는 2×2 형태학적 폐쇄를 포함하는, 방법.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 형태학적 개구는 2×2 형태학적 개구를 포함하는, 방법.

청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전경 홀 채우기는 8-연결 전경 홀 채우기를 포함하는, 방법.

청구항 12

제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 각 이미지에서 하나 이상의 연결형 구성요소를 식별하는 단계는,

각 연결형 구성요소의 제1 및 제2 바이너리 모멘트를 측정하는 단계;

등가 모멘트를 갖는 대응하는 타원을 각 연결형 구성요소에 적합시키는 단계; 및

상기 대응하는 타원을 포함하는 제2 바이너리 이미지를 생성하는 단계;를 포함하는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 제2 바이너리 이미지에서 각 연결형 구성요소를 측정하는 단계 및 10 μm 미만, 바람직하게는 7 μm 미만, 더 바람직하게는 5 μm 미만의 타원 단축을 갖는 임의의 연결형 구성요소를 제거하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 14

제3항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식별된 하나 이상의 연결형 구성요소들을 정렬하는 단계는,

각 연결형 구성요소의 픽셀 수를 계수하는 단계;

상기 하나 이상의 연결형 구성요소에 대한 중앙 픽셀 카운트를 계산하는 단계; 및

상기 중앙 픽셀 카운트로부터 픽셀 수의 대응하는 절대 차이에 기초하여 상기 하나 이상의 연결형 구성요소들을 정렬하는 단계;를 포함하는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 하나 이상의 연결형 구성요소는 상기 중앙 픽셀 카운트로부터 상기 픽셀 수의 대응하는 절대 차이에 의해 오름차순으로 정렬되는, 방법.

청구항 16

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식별된 하나 이상의 연결형 구성요소들을 정렬하는 단계는,

각 연결형 구성요소의 원형도 또는 밝기 중 하나 이상을 결정하는 단계; 및

상기 연결형 구성요소 각각에 대해 결정된 비교 원형도 및/또는 밝기에 기초하여 상기 하나 이상의 연결형 구성요소들을 정렬하는 단계;를 포함하는, 방법.

청구항 17

제3항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 각 연결형 구성요소에 대한 32 x 32-픽셀 z-스택을 형성하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 18

제3항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기계 학습 모듈은 각 연결형 구성요소에 대한 상기 32 x 32-픽셀 z-스택을 입력으로 수신하는 인공 신경망을 포함하는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 인공 신경망은 합성곱 계층, 선형 계층, 및 최대 풀링 계층의 디자인 패턴을 갖는 복수의 피처 식별 계층을 포함하는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 합성곱 계층은 3x3 합성곱 계층을 포함하는, 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 선형 계층은 ReLu 비선형성 함수를 포함하는, 방법.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 최대 풀링 계층은 2×2 최대 풀링 계층을 포함하는, 방법.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인공 신경망은 상기 복수의 피처 식별 계층 뒤에 장단기 메모리(LSTM) 프로세스 계층을 포함하는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 LSTM 계층은 양방향 방식으로 각 연결형 구성요소에 대한 상기 z-스택을 처리하는, 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 인공 신경망은 최종 선형 계층을 포함하고, 상기 최종 선형 계층은 상기 초점 품질 추정치를 정의하기 위해 상기 LSTM 계층의 출력과 조합되는, 방법.

청구항 26

이미지 자동 초점 방법으로서,

이미징 시스템에서 샘플 홀더를 수용하는 단계;

상기 샘플 홀더에 적어도 부분적으로 기초하여 공칭 초점 범위에 대한 z축 단계 크기를 자동으로 결정하는 단계;

상기 공칭 초점 범위에 걸쳐 복수의 이미지를 수신하는 단계;

목표 초점 위치를 획득하는 단계; 및

상기 목표 초점 위치를 사용하여 이미지를 캡처하도록 상기 이미징 시스템을 구성하는 단계;를 포함하는, 방법.

청구항 27

이미징 시스템을 자동 초점화하도록 구성된 컴퓨터 시스템으로서, 하나 이상의 프로세서; 및 상기 하나 이상의 프로세서에 의해 실행될 때 상기 컴퓨터 시스템을, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 방법을 수행하도록 구성하는 컴퓨터 실행 가능 명령어가 저장된 하나 이상의 하드웨어 저장 장치;를 포함하는, 컴퓨터 시스템.

청구항 28

이미징 시스템의 하나 이상의 처리 장치에 의해 실행 가능한 명령어로서, 상기 이미징 시스템을, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 방법을 수행하도록 구성하는 명령어를 저장하는 하나 이상의 하드웨어 저장 장치.

청구항 29

자동화 세포 생존도 계수를 수행하는 방법으로서,

목표 초점 위치에서 이미지를 캡처하는 단계로서, 상기 목표 초점 위치는 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에서와 같이 계산되는, 단계;

상기 캡처된 이미지를 공간적으로 다운샘플링하여 다운샘플링된 이미지를 형성하는 단계;

상기 다운샘플링된 이미지를 복수의 타일로 분해하는 단계;

상기 복수의 타일을 텐서 어레이에 저장하는 단계;

합성곱 신경망을 사용하여 상기 텐서 어레이를 처리하는 단계;

상기 합성곱 신경망의 출력에 기초하여 복수의 의사 확률 맵을 구성하는 단계;

상기 복수의 의사 확률 맵을 임계화하여 이진화된 위치 맵 및 이진화된 마스크 맵을 생성하는 단계;

시딩을 위한 상기 이진화된 위치 맵 및 세포 영역을 한정하기 위한 상기 이진화된 마스크 맵을 사용하여 상기 다운샘플링된 이미지를 분할함으로써 분할된 다운샘플링된 이미지를 생성하는 단계로서, 상기 분할된 다운샘플링된 이미지는 세포 생존도 카운트를 나타내고/제공하는, 단계; 및

상기 세포 생존도 카운트의 표현을 표시하는 단계;를 포함하는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 합성곱 신경망은, 바람직하게는 -2에서 +2까지의 z-위치 범위인, 상기 초점 위치에 대한 다수의 초점면으로부터의 이미지로 훈련되는, 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, 상기 이미지는 픽셀 크기가 0.871 μm인 2592 x 1944 8비트 이미지를 포함하는, 방법.

청구항 32

제29항 또는 제30항에 있어서, 상기 캡처된 이미지를 공간적으로 다운샘플링하는 단계는 상기 캡처된 이미지를 픽셀 데시메이션을 통해 2배로 다운샘플링하여 선택적으로 1296 x 972 다운샘플링된 이미지를 생성하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다운샘플링된 이미지를 복수의 타일로 분해하는 단계는,

상기 다운샘플링된 이미지를 그의 가장자리가 복수의 픽셀만큼 확장되도록 반사하여, 반사된 이미지를 형성하는 단계; 및

상기 반사된 이미지를 픽셀 중첩이 있는 상기 복수의 타일로 분해하는 단계;를 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 다운샘플링된 이미지를 반사하는 단계는 그 이미지의 가장자리를 4-12개 픽셀, 또는 6-10개 픽셀, 또는 약 8개 픽셀만큼 확장하는, 방법.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 상기 반사된 이미지는 80-190개 타일, 또는 90-180개 타일, 또는 100-170개 타일, 또는 110-160개 타일, 또는 120-150개 타일, 또는 약 130개 타일로 분해되고, 선택적으로 픽셀 중첩이 있

는 128 x 128 픽셀 크기를 갖는, 방법.

청구항 36

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텐서 어레이는 130 x 1 x 128 x 128 텐서 어레이를 포함하는, 방법.

청구항 37

제29항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 합성곱 신경망은 U-net 합성곱 신경망을 포함하는, 방법.

청구항 38

제29항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 합성곱 신경망의 출력은 130 x 4 x 128 x 128 텐서 어레이에 저장되는, 방법.

청구항 39

제29항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복수의 의사 확률 맵을 구성하는 단계는 상기 합성곱 신경망의 출력을 8비트 형식 텐서로 변환하고 상기 8비트 형식 텐서를 이미지 스티칭하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 출력을 상기 8비트 형식 텐서로 변환하는 단계는 상기 130 x 4 x 128 x 128 텐서 어레이에 승수를 곱하는 단계를 포함하며, 선택적으로 상기 승수는 약 255인, 방법.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 상기 8비트 형식 텐서를 이미지 스티칭하는 단계는 상기 텐서 어레이로부터 4개의 전체 크기 의사 확률 맵을 구성하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 합성곱 신경망의 출력은 (i) 생세포의 위치, (ii) 생세포의 마스크, (iii) 사세포의 위치, 및 (iv) 사세포의 마스크와 연관된 의사 확률 맵을 포함하는, 방법.

청구항 43

제29항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 임계화는 50%보다 큰 임계 값을 90% 의사 확률 또는 약 75% 의사 확률에 적용하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 44

제29항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다운샘플링된 이미지는 생세포/사세포의 각각의 위치로부터 계산되고 상기 생세포/사세포의 각각의 마스크에 의해 한정되는 거리 맵에 적용된 유역 변환에 의해 분할되는, 방법.

청구항 45

제29항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분할된 다운샘플링된 이미지 내의 세포를 타원 적합하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 타원 적합은 제6항 내지 제13항 중 어느 한 항에서와 같이 하나 이상의 객체 식별을 포함하는, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 타원 적합은 객체 크기 측정, 객체 크기의 히스토그램 구성, 픽셀 강도, 및 객체 원형도 계산을 포함하는, 방법.

청구항 48

자동화 세포 생존도 계수를 수행하도록 구성된 컴퓨터 시스템으로서, 하나 이상의 프로세서; 및 상기 하나 이상의 프로세서에 의해 실행될 때 상기 컴퓨터 시스템을, 제29항 내지 제47항 중 어느 한 항의 방법을 수행하도록 구성하는 컴퓨터 실행 가능 명령어가 저장된 하나 이상의 하드웨어 저장 장치;를 포함하는, 컴퓨터 시스템.

청구항 49

자동화 세포 계수를 수행하는 방법으로서,

이미지를 획득하는 단계;

상기 이미지에 기초하여 하나 이상의 타일 세트를 정의하는 단계;

합성곱 신경망을 사용하여 상기 하나 이상의 타일을 처리하는 단계;

상기 합성곱 신경망의 출력에 기초하여 복수의 의사 확률 맵을 생성하는 단계로서, 상기 복수의 의사 확률 맵은 적어도 하나 이상의 시드 우도 이미지를 포함하는, 단계; 및

상기 하나 이상의 시드 우도 이미지에 기초하여 하나 이상의 마스크를 생성하는 단계;를 포함하고, 상기 하나 이상의 마스크는 상기 하나 이상의 시드 우도 이미지에 표현된 하나 이상의 객체에 대한 픽셀 위치를 정의하고, 상기 하나 이상의 마스크는 세포 카운트를 나타내고/제공하는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 세포 카운트를 결정하기 위해 연결형 구성요소 분석을 상기 하나 이상의 시드 우도 이미지에 대해 수행하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 51

제49항 또는 제50항에 있어서,

상기 복수의 의사 확률 맵은 하나 이상의 전체 세포 우도 이미지를 더 포함하고,

상기 방법은 적어도 상기 하나 이상의 전체 세포 우도 이미지 및 상기 하나 이상의 마스크에 기초하여 하나 이상의 분할된 이미지를 생성하는 단계를 더 포함하며, 상기 하나 이상의 분할된 이미지는 세포 카운트를 나타내고/제공하는, 방법.

청구항 52

제49항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이미지는 목표 초점 위치에서 캡처되고, 상기 목표 초점 위치는 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에서와 같이 계산되는, 방법.

청구항 53

제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 합성곱 신경망은, 바람직하게는 -2에서 +2까지의 z-위치 범위인, 초점 위치에 대한 다수의 초점면으로부터의 이미지를 포함하는 훈련 데이터 세트로 훈련되는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 훈련 데이터 세트는 하나 이상의 전체 세포 바이너리 마스크 및/또는 하나 이상의 시드 마스크를 포함하는 실측 자료 출력을 포함하는, 방법.

청구항 55

제53항 또는 제54항에 있어서, 상기 훈련 데이터 세트의 이미지는 전처리된 이미지를 포함하는, 방법.

청구항 56

제49항에 있어서, 상기 이미지는 픽셀 크기가 0.871 μm인 2592 x 1944 8비트 이미지를 포함하는, 방법.

청구항 57

제49항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 전처리 작업을 수행하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 하나 이상의 전처리 작업은 상기 이미지에 기초하여 수행되어 전처리된 이미지를 생성하고, 상기 하나 이상의 타일 세트는 상기 전처리된 이미지로부터 분해되고, 또는 상기 하나 이상의 전처리 작업은 상기 하나 이상의 타일에 대해 수행되는, 방법.

청구항 59

제57항 또는 제58항에 있어서, 상기 하나 이상의 전처리 작업은 다운샘플링 작업을 포함하는, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 다운샘플링 작업은 평균화 필터를 이용하는, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 다운샘플링 작업은 적어도 2배만큼 이미지 크기를 축소시키는, 방법.

청구항 62

제57항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 전처리 작업은 배경 제거 작업을 포함하는, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 배경 제거 작업은,

각 픽셀의 반경 내에서 픽셀당 국부 평균을 계산하여 배경을 추정하는 단계; 및

상기 이미지로부터 상기 배경을 차감하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 64

제62항에 있어서, 상기 배경 제거 작업은,

상기 이미지 또는 다운샘플링된 이미지의 각 이미지 영역에서 각각의 최소 값을 계산하는 단계; 및

상기 각각의 최소 값을 통해 표면을 적합시키는 단계;를 포함하는, 방법.

청구항 65

제57항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 전처리 작업은 픽셀 또는 복셀 강도 정규화 작업을 포함하는, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 픽셀 또는 복셀 강도 정규화 작업은 전역 정규화 작업을 포함하는, 방법.

청구항 67

제65항에 있어서, 상기 픽셀 또는 복셀 강도 정규화 작업은 커널 기반 정규화 작업을 포함하는, 방법.

청구항 68

제57항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 전처리 작업 중 적어도 일부는 상기 합성곱 신경망에 대한 입력으로서 제공된 상기 하나 이상의 타일에 대한 배치 프로세스로서 수행되는, 방법.

청구항 69

제49항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 타일 세트를 정의하는 단계는,

상기 이미지 또는 전처리된 이미지를 그의 가장자리가 복수의 픽셀만큼 확장되도록 반사하여, 반사된 이미지를

형성하는 단계;

상기 반사된 이미지를 픽셀 중첩이 있는 상기 하나 이상의 타일 세트는 타일로 분해하는 단계; 및

상기 하나 이상의 타일 세트를 텐서 어레이에 저장하는 단계;를 포함하는, 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 이미지 또는 전처리된 이미지를 반사하는 단계는 그 이미지의 가장자리를 4-12개 픽셀, 또는 6-10개 픽셀, 또는 약 8개 픽셀만큼 확장하는, 방법.

청구항 71

제69항 또는 제70항에 있어서, 상기 반사된 이미지는 80-190개 타일, 또는 90-180개 타일, 또는 100-170개 타일, 또는 110-160개 타일, 또는 120-150개 타일, 또는 약 130개 타일로 분해되고, 선택적으로 픽셀 중첩이 있는 128 x 128 픽셀 크기를 갖는, 방법.

청구항 72

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텐서 어레이는 130 x 1 x 128 x 128 텐서 어레이를 포함하는, 방법.

청구항 73

제49항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 합성곱 신경망은 U-net 합성곱 신경망을 포함하는, 방법.

청구항 74

제49항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 합성곱 신경망의 출력은 130 x 4 x 128 x 128 텐서 어레이에 저장되는, 방법.

청구항 75

제49항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복수의 의사 확률 맵을 생성하는 단계는 상기 합성곱 신경망의 출력을 8비트 형식 텐서로 변환하고 상기 8비트 형식 텐서를 이미지 스티칭하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 출력을 상기 8비트 형식 텐서로 변환하는 단계는 상기 130 x 4 x 128 x 128 텐서 어레이에 승수를 곱하는 단계를 포함하며, 선택적으로 상기 승수는 약 255인, 방법.

청구항 77

제75항 또는 제76항에 있어서, 상기 8비트 형식 텐서를 이미지 스티칭하는 단계는 상기 텐서 어레이로부터 복수의 전체 크기 의사 확률 맵을 구성하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 복수의 의사 확률 맵은 (i) 하나 이상의 생세포 시드 우도 이미지, (ii) 하나 이상의 살아있는 전체 세포 우도 이미지, (iii) 하나 이상의 사세포 시드 우도 이미지, 및 (iv) 하나 이상의 죽은 전체 세포 우도 이미지를 포함하는, 방법.

청구항 79

제49항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 마스크를 생성하는 단계는 50%보다 큰 임계 값을 90% 우도 또는 약 75% 우도에 적용하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 임계 값은 상기 복수의 의사 확률 맵에서 픽셀 강도가 192(0.75 x 255)인 임계 값에 대응하는, 방법.

청구항 81

제79항 또는 제80항에 있어서, 상기 하나 이상의 마스크를 생성하는 단계는 연결된 영역을 검출하기 위해 연결형 구성요소 레이블링을 적용하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 82

제49항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 마스크는 딥 러닝 알고리즘을 이용하여 생성되는, 방법.

청구항 83

제51항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 분할된 이미지를 생성하는 단계는 상기 하나 이상의 시드 우도 이미지에 표현되고 상기 하나 이상의 전체 세포 우도 이미지에 의해 한정된 상기 하나 이상의 객체의 픽셀 위치로부터 계산된 거리 맵에 유역 변환을 적용하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 84

제49항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 합성곱 신경망의 출력에 기초하여 상기 세포 카운트를 결정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 85

제49항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포 카운트를 표시하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 86

제51항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 분할된 이미지를 사용하여 하나 이상의 피처 식별 작업을 수행하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, 상기 하나 이상의 피처 계산 작업은 상기 하나 이상의 분할된 이미지 내의 세포를 타원 적합하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 88

제87항에 있어서, 타원 적합은 객체 크기 측정, 객체 크기 또는 픽셀 강도의 히스토그램 구성, 또는 객체 원형도 계산 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 89

제49항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이미지는 단색 이미지를 포함하는, 방법.

청구항 90

자동화 세포 계수를 수행하도록 구성된 세포 카운터로서, 하나 이상의 프로세서; 및 상기 하나 이상의 프로세서에 의해 실행될 때 상기 세포 카운터를, 제49항 내지 제89항 중 어느 한 항의 방법을 수행하도록 구성하는 컴퓨터 실행 가능 명령어가 저장된 하나 이상의 하드웨어 저장 장치;를 포함하는, 세포 카운터.

청구항 91

자동화 세포 계수를 수행하도록 구성된 유세포 분석기로서, 하나 이상의 프로세서; 및 상기 하나 이상의 프로세서에 의해 실행될 때 상기 유세포 분석기를, 제49항 내지 제89항 중 어느 한 항의 방법을 수행하도록 구성하는 컴퓨터 실행 가능 명령어가 저장된 하나 이상의 하드웨어 저장 장치;를 포함하는, 유세포 분석기.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 일반적으로 현미경 이미지 분석에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 개시내용은 인공 지능(A

I)에 의해 구동되는 자동 초점 및 세포 계수를 위한 이미지 분석 솔루션에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 세포 계측법은 세포 계수 및/또는 세포 특성 측정이다. 세포 카운트, 세포 크기, 세포 형태, 및 세포 수명 주기 단계와 같은 특성을 측정하기 위해 세포 계측법 분야에서 다양한 장치 및 방법이 사용된다. 세포 계측법은 또한 핵산, 특정 단백질의 존재, 세포 유형 및/또는 분화(예를 들어, 생존도 계수), 다양한 의학적 진단 애플리케이션과 같은 다양한 세포 성분의 계측을 포함할 수 있다.

[0003] 세포 계측 분야 및 이미지 분석 관련 영역에서 지속적인 개선이 필요하다.

발명의 내용

[0004] 본 개시내용의 실시예는 종래의 접근법에 대해 하나 이상의 이점을 제시하는 자동 초점 및 자동화 세포 계수를 위한 시스템 및 방법을 제공한다. 예를 들어, 하나 이상의 실시예는 이미징 시스템을 자동 초점화하는 방법을 포함할 수 있으며, 본 방법은 공칭 초점 범위에 걸쳐 복수의 이미지(예를 들어, 단색 이미지)를 캡처하는 동작, 각 이미지 내에서 하나 이상의 연결형 구성요소를 식별하는 동작, 식별된 연결형 구성요소를 각 연결형 구성요소와 연관된 다수의 픽셀에 기초하여 정렬하는 동작, 기계 학습 모듈을 사용하여 정렬된 연결형 구성요소의 적어도 일부의 초점 품질 추정치를 평가하는 동작, 및 평가된 연결형 구성요소의 초점 품질 추정치에 기초하여 목표 초점 위치를 계산하는 동작을 포함한다. "단색 이미지"라는 용어가 본원에 제시된 대부분의 예에서 사용될 것이지만, 동일한 원리 및 특징이 다른 이미지 유형(예를 들어, 컬러 이미지)을 포함하는 적용 분야에서도 이용될 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본원에 설명된 예는 단색 이미지만을 포함하는 적용 분야로 제한될 필요가 없다.

[0005] 일 양태에서, 식별된 연결형 구성요소들을 정렬하는 동작은 부가적으로 또는 대안적으로 각 연결형 구성요소와 연관된 원형도 및/또는 밝기에 기초할 수 있다.

[0006] 일 양태에서, 복수의 단색 이미지를 캡처하는 동작은 공칭 초점 범위에 걸쳐 각 z축 단계에서 단색 8비트 이미지(예를 들어, 1280 x 960 단색 8비트 이미지)를 캡처하는 동작을 포함한다. 일 양태에서, 각 z축 단계는 이미징 시스템에서 검출된 대응하는 샘플 홀더에 기초하여 자동으로 결정된 소정 크기이다.

[0007] 일 양태에서, 각 단색 이미지에서 하나 이상의 연결형 구성요소를 식별하는 동작은 각 단색 이미지를 임계화하여 각 단색 이미지에 대한 결과적인 바이너리 이미지를 획득하는 동작, 결과적인 바이너리 이미지에 하나 이상의 형태학적 연산자를 적용하는 동작, 및 결과적인 바이너리 이미지 내에서 하나 이상의 연결형 구성요소를 정의하는 동작을 포함한다. 일 양태에서, 임계화는 공칭 초점 범위에 대한 최소 이미지와 최대 이미지 사이의 차이에 기초한다. 하나의 추가적 또는 대안적 양태에서, 하나 이상의 형태학적 연산자를 적용하는 동작은 형태학적 폐쇄, 형태학적 개방, 및/또는 전경 홀 채우기 중 하나 이상을 적용하는 동작을 포함한다. 일 양태에서, 형태학적 폐쇄는 2×2 형태학적 폐쇄를 포함하고 및/또는 형태학적 개방은 2×2 형태학적 개방을 포함한다. 부가적으로 또는 대안적으로, 전경 홀 채우기는 8-연결 전경 홀 채우기를 포함한다.

[0008] 일 양태에서, 각 단색 이미지에서 하나 이상의 연결형 구성요소를 식별하는 동작은 각 연결형 구성요소의 제1 및 제2 바이너리 모멘트를 측정하는 동작, 등가 모멘트를 갖는 대응하는 타원을 각 연결형 구성요소에 적합시키는 동작, 및 대응하는 타원을 포함하는 제2 바이너리 이미지를 생성하는 동작을 포함한다. 일 양태에서, 본 방법은 제2 바이너리 이미지에서 각 연결형 구성요소를 측정하는 동작 및 15 μm 미만, 또는 10 μm 미만, 바람직하게는 7 μm 미만, 더 바람직하게는 5 μm 미만의 타원 단축을 갖는 임의의 연결형 구성요소를 제거하는 동작을 더 포함한다.

[0009] 일 양태에서, 식별된 연결형 구성요소들을 정렬하는 동작은 각 연결형 구성요소의 픽셀 수를 계수하는 동작, 하나 이상의 연결형 구성요소에 대한 중앙 픽셀 카운트를 계산하는 동작, 및 중앙 픽셀 카운트로부터 픽셀 수의 대응하는 절대 차이에 기초하여 연결형 구성요소들을 정렬하는 동작을 포함한다. 일 양태에서, 연결형 구성요소는 중앙 픽셀 카운트로부터 픽셀 수의 대응하는 절대 차이에 의해 오름차순(또는 내림차순)으로 정렬된다.

[0010] 일 양태에서, 식별된 하나 이상의 연결형 구성요소들을 정렬하는 동작은 연결형 구성요소가 (i) 세포 및 선택적으로 (ii) 세포가 살아 있음을 나타내는 계산된 결합 확률을 정렬하는 동작을 포함한다. 가장 큰 결합 확률을 갖는 연결형 구성요소는 기계 학습 모듈을 사용하여 초점 품질 추정치의 추가 평가를 위해 정렬될 수 있다.

[0011] 일 양태에서, 식별된 하나 이상의 연결형 구성요소들을 정렬하는 동작은 각 연결형 구성요소의 원형도 또는 밝

기 중 하나 이상을 결정하는 동작, 및 각 연결형 구성요소에 대해 결정된 비교 원형도 및/또는 밝기에 기초하여 연결형 구성요소들을 정렬하는 동작을 포함한다.

[0012] 일 양태에서, 이미징 시스템을 자동 초점화하는 방법은 각 연결형 구성요소에 대해 특정 픽셀 치수(예를 들어, 32 x 32 또는 다른 적절한 크기)의 z-스택을 형성하는 동작을 포함할 수 있다. 일 양태에서, 기계 학습 모듈은 각 연결형 구성요소에 대한 픽셀 z-스택을 입력으로 수신하는 인공 신경망을 포함한다. 일 양태에서, 인공 신경망은 합성곱 계층, 선형 계층, 및 최대 풀링 계층의 디자인 패턴을 갖는 복수의 피처 식별 계층을 포함한다. 일 양태에서, 합성곱 계층은 3 × 3 합성곱 계층을 포함하고, 선형 계층은 ReLu 비선형성 함수를 포함하고, 및/또는 최대 풀링 계층은 2 × 2 최대 풀링 계층 또는 평균 풀링 계층을 포함한다.

[0013] 일 양태에서, 인공 신경망은 복수의 피처 식별 계층 뒤에 장단기 메모리(LSTM) 프로세스 계층을 포함하고, LSTM 계층은 각 연결형 구성 요소에 대한 z-스택을 양방향 방식으로 처리한다. 일 양태에서, 인공 신경망은 초점 품질 추정치를 정의하기 위해 LSTM 계층의 출력과 조합되는 최종 선형 계층을 포함한다.

[0014] 본 개시내용의 실시예는 이미징 시스템을 자동 초점화하도록 구성된 컴퓨터 시스템을 추가로 포함한다. 일 양태에서 이미징 시스템을 자동 초점화하도록 구성된 컴퓨터 시스템은 하나 이상의 프로세서; 및 하나 이상의 프로세서에 의해 실행될 때 컴퓨터 시스템을, 본원에 개시된 방법 중 임의의 하나 이상을 수행하도록 구성하는 컴퓨터 실행 가능 명령어가 저장된 하나 이상의 하드웨어 저장 장치를 포함한다.

[0015] 본 개시내용의 실시예는 이미지를 획득하고 이미지에 기초하여 하나 이상의 타일 세트를 정의하는 동작, 하나 이상의 타일을 합성곱 신경망(convolutional neural network)을 사용하여 처리하는 동작, 및 합성곱 신경망의 출력에 기초하여 복수의 의사 확률 맵을 구성하는 동작을 포함하는 자동화 세포 계수를 수행하는 방법을 추가로 포함할 수 있다. 복수의 의사 확률 맵은 적어도 하나 이상의 시드 우도 이미지를 포함할 수 있다. 동작은 하나 이상의 시드 우도 이미지에 기초하여 하나 이상의 마스크를 생성하는 동작을 더 포함할 수 있다. 하나 이상의 마스크는 하나 이상의 시드 우도 이미지에 표현된 하나 이상의 객체에 대한 픽셀 위치를 정의할 수 있다. 하나 이상의 마스크는 세포 카운트를 나타내고/제공할 수 있다.

[0016] 일 양태에서, 자동화 세포 계수를 수행하는 방법은 세포 카운트를 결정하기 위해 연결형 구성요소 분석을 하나 이상의 시드 우도 이미지에 대해 수행하는 동작을 포함한다.

[0017] 일 양태에서, 복수의 의사 확률 맵은 하나 이상의 전체 세포 우도 이미지를 더 포함하고, 자동화 세포 계수를 수행하는 방법은 적어도 하나 이상의 전체 세포 우도 이미지 및 하나 이상의 마스크에 기초하여 하나 이상의 분할된 이미지를 생성하는 동작을 포함하고, 하나 이상의 분할된 이미지는 세포 카운트를 나타내고/제공한다.

[0018] 일 양태에서, 이미지는 목표 초점 위치에서 캡처된다.

[0019] 일 양태에서, 합성곱 신경망은 방법의 견고성을 높이고 자동 초점 출력 정확도에 대한 방법의 감도를 줄이기 위해 바람직하게는 -2에서 +2까지의 z-위치 범위인 초점 위치에 대한 다수의 초점면으로부터의 이미지를 포함하는 훈련 데이터 세트로 훈련된다. 훈련 데이터 세트는 하나 이상의 전체 세포 바이너리 마스크 및/또는 하나 이상의 시드 마스크를 포함하는 실측 자료 출력을 포함할 수 있다. 훈련 데이터 세트의 이미지는 전처리된 이미지를 포함할 수 있다.

[0020] 일 양태에서, 이미지는 픽셀 크기가 0.871 ㎛인 2592 x 1944 단색 8비트 이미지를 포함한다. 다른 유형의 이미지(예를 들어, 상이한 치수, 비트 값, 및/또는 픽셀 크기를 갖는 것)도 활용될 수 있다.

[0021] 일 양태에서, 자동화 세포 계수를 수행하는 방법은 하나 이상의 전처리 작업을 수행하는 동작을 더 포함한다. 하나 이상의 전처리 작업은 전처리된 이미지를 생성하기 위해 이미지에 기초하여 수행될 수 있다. 하나 이상의 타일 세트는 전처리된 이미지로부터 분해될 수 있거나, 또는 하나 이상의 전처리 작업은 하나 이상의 타일에 대해 수행될 수 있다.

[0022] 하나 이상의 전처리 작업은 다운샘플링 작업을 포함할 수 있다. 다운샘플링 작업은 평균화 필터를 이용할 수 있다. 다운샘플링 작업은 이미지 크기를 적어도 2배만큼 줄일 수 있다.

[0023] 하나 이상의 전처리 작업은 배경 제거 작업을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 배경 제거 작업은 각 픽셀의 반경 내에서 픽셀당 국부 평균을 계산하고 이미지로부터 배경을 차감하여 배경을 추정하는 작업을 포함한다. 일부 경우에, 배경 제거 작업은 이미지 또는 다운샘플링된 이미지의 각 이미지 영역에서 각각의 최소 값을 계산하고 각각의 최소 값을 통해 표면을 적합하는 작업을 포함한다.

[0024] 하나 이상의 전처리 작업은 픽셀 또는 복셀 강도 정규화 작업을 포함할 수 있다. 픽셀 또는 복셀 강도 정규화 작업은 전역 정규화 작업을 포함할 수 있다. 픽셀 또는 복셀 강도 정규화 작업은 커널 기반 정규화 작업을 포함할 수 있다.

[0025] 일 양태에서, 하나 이상의 전처리 작업 중 적어도 일부는 합성곱 신경망에 대한 입력으로서 제공된 하나 이상의 타일에 대한 배치 프로세스로서 수행된다.

[0026] 일 양태에서, 하나 이상의 타일 세트를 정의하는 동작은 반사 이미지를 형성하는 동작, 반사 이미지를 픽셀 중첩이 있는 하나 이상의 타일 세트로 분해하는 동작, 및 하나 이상의 타일 세트를 텐서 어레이에 저장하는 동작을 포함한다. 다운샘플링된 이미지를 반사하면 그 이미지의 가장자리를 픽셀 수(예를 들어, 4-12개 픽셀, 또는 6-10개 픽셀, 또는 8개 픽셀)만큼 확장할 수 있으며, 반사된 이미지는 픽셀 중첩이 있는 타일 세트로 분해될 수 있다. 비제한적인 예에서, 반사된 이미지는 8개 픽셀이 중첩되는 128 x 128 픽셀의 130개 타일로 분해된다. 텐서 어레이는 130 x 1 x 128 x 128 텐서 어레이, 또는 타일 수, 이미지 크기 및 다른 이미지 특성에 기초한 다른 적절한 텐서 어레이를 포함할 수 있다.

[0027] 일 양태에서, 합성곱 신경망은 U-net 합성곱 신경망을 포함한다. 합성곱 신경망의 출력은 적절한 텐서 어레이(예를 들어, 130 x 4 x 128 x 128 텐서 어레이)에 저장될 수 있다.

[0028] 일 양태에서, 복수의 의사 확률 맵을 구성하는 동작은 합성곱 신경망의 출력을 텐서(예를 들어, 8비트 형식)로 변환하고 텐서를 이미지 스티칭하는 동작을 포함한다. 출력을 텐서로 변환하는 동작은 텐서 어레이(예를 들어, 130 x 4 x 128 x 128 텐서 어레이)에 승수(예를 들어, 255)를 곱하는 동작을 포함할 수 있다. 텐서를 이미지 스티칭하는 동작은 타일로부터 다수(예를 들어, 4개)의 전체 크기 의사 확률 맵을 구성하는 동작을 포함할 수 있다. 복수의 의사 확률 맵은 (i) 바람직하게는 생세포의 하나 이상의 중심 위치를 나타내는 하나 이상의 생세포 시드 우도 이미지, (ii) 하나 이상의 살아있는 전체 세포 우도 이미지, (iii) 바람직하게는 사세포의 하나 이상의 중심 위치를 나타내는 하나 이상의 사세포 시드 우도 이미지, 및 (iv) 하나 이상의 죽은 전체 세포 우도 이미지를 각각 포함할 수 있다.

[0029] 일 양태에서, 하나 이상의 마스크를 생성하는 동작은 75% 우도보다 큰 임계 값을 적용하는 동작을 포함한다. 임계 값은 복수의 의사 확률 맵에서 픽셀 강도가 192(0.75 x 255)인 임계 값에 대응할 수 있다. 비제한적인 예로서 약 50% 내지 약 90% 우도 범위 내의 임계 값과 같은 다양한 임계 값이 이용될 수 있다. 하나 이상의 마스크를 생성하는 동작은 연결된 영역을 검출하기 위해 연결형 구성요소 레이블링을 적용하는 동작을 더 포함할 수 있고, 하나 이상의 마스크는 딥 러닝 알고리즘을 이용하여 생성될 수 있다.

[0030] 일부 경우에, 하나 이상의 분할된 이미지를 생성하는 동작은 하나 이상의 시드 우도 이미지에 표현되고 하나 이상의 전체 세포 우도 이미지에 의해 한정된 하나 이상의 객체의 픽셀 위치로부터 계산된 거리 맵에 유역 변환을 적용하는 동작을 포함한다.

[0031] 일 양태에서, 자동화 세포 계수를 수행하는 방법은 합성곱 신경망의 출력에 기초하여 세포 카운트를 결정하는 동작을 더 포함한다. 자동화 세포 계수를 수행하는 방법은 합성곱 신경망의 출력에 기초하여 세포 카운트를 표시하는 동작을 더 포함할 수 있다.

[0032] 일 양태에서, 자동화 세포 계수를 수행하는 방법은 하나 이상의 분할된 이미지를 사용하여 하나 이상의 피처 계산 작업을 수행하는 동작을 더 포함한다. 하나 이상의 피처 계산 작업은 하나 이상의 분할된 이미지 내의 세포를 타원 적합하는 동작을 포함할 수 있다. 타원 적합은 객체 크기(예를 들어, μm) 측정, 객체 크기의 히스토그램 구성, 픽셀 강도, 및/또는 객체 원형도 계산을 포함할 수 있다.

[0033] 일 양태에서, 이미지는 단색 이미지를 포함한다.

[0034] 본 개시내용의 실시예는 자동화 세포 계수를 수행하도록 구성된 컴퓨터 시스템을 추가로 포함한다. 예를 들어, 자동화 세포 계수를 수행하도록 구성된 컴퓨터 시스템은 하나 이상의 프로세서; 및 하나 이상의 프로세서에 의해 실행될 때 컴퓨터 시스템을, 본원에 개시된 자동화 세포 계수를 수행하는 임의의 하나 이상의 방법을 수행하도록 구성하는 컴퓨터 실행 가능 명령어가 저장된 하나 이상의 하드웨어 저장 장치를 포함할 수 있다.

[0035] 따라서, 이미징 시스템을 자동 초점화하고 및/또는 자동화 세포 계수를 수행하는 시스템 및 방법이 개시된다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 시스템 및 방법은 자동화 세포 생존도 계수를 가능하게 한다.

[0036] 이 내용은 아래의 상세한 설명에서 추가로 기재된 단순화된 형태로 개념의 선택을 소개하기 위해 제공된다. 이 내용은 청구된 기술 요지의 주요 특징 또는 본질적 특징을 파악하기 위한 것이 아니며, 청구된 기술 요지의 범

위를 나타내는 표시로 사용되지도 않는다.

[0037] 본 개시내용의 추가적인 특징 및 이점은 다음의 설명에서 제시될 것이며, 부분적으로 설명으로부터 명백할 것이고 또는 본 개시내용의 실시에 의해 학습될 수 있다. 본 개시내용의 특징 및 이점은 본원에 개시된 기구 및 조합에 의해 실현되고 얻어질 수 있다. 본 개시내용의 이러한 특징 및 다른 특징은 다음의 설명 및 첨부된 청구범위로부터 보다 완전히 명백해지거나 이하에 제시된 바와 같은 본 개시내용의 실시에 의해 학습될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0038] 본 개시내용의 위에서 언급된 이점과 특징 및 다른 이점과 특징이 얻어질 수 있는 방식을 설명하기 위해, 첨부된 도면에 예시된 특정 실시예를 참조하여 위에서 간략히 설명된 본 개시내용의 더 구체적인 설명을 제공할 것이다. 이러한 도면은 본 개시내용의 전형적인 실시예만을 도시한 것이므로 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다는 것이 이해된다. 첨부된 도면을 사용하여 추가적인 특이성 및 세부사항과 함께 본 개시내용을 기재 및 설명할 것이다.

도 1은 본 개시내용의 하나 이상의 실시예에 따른 인공 지능(AI) 지원 자동 초점 및 자동화 세포 생존도 카운트의 방법을 포함하여 본원에 개시된 방법 중 하나 이상을 수행하도록 구성된 이미징 시스템의 사시도를 예시한다.

도 2는 본 개시내용의 하나 이상의 실시예에 따른 AI 지원 자동 초점 및 자동화 세포 생존도 카운트를 용이하게 하기 위한 도 1의 이미징 시스템에 의해 수행될 수 있는 다양한 동작을 나타낸 예시적인 흐름도이다.

도 3은 본 개시내용의 하나 이상의 실시예에 따른 도 1의 이미징 시스템 내의 다양한 예시적 구성요소의 개략도를 예시한다.

도 4는 본 개시내용의 하나 이상의 실시예에 따른 목표 초점 위치를 결정하기 위한 다양한 동작을 나타낸 예시적인 흐름도이다.

도 5a는 당업계에 알려진 바와 같은 정준 신경망의 단순화된 개략도를 예시한다.

도 5b는 도 5a에 나타낸 신경망의 격리된 부분을 예시한다.

도 6은 본 개시내용의 하나 이상의 실시예에 따른 AI 지원 자동 초점을 용이하게 하기 위한 인공 신경망의 예시적인 디자인을 나타낸 블록도이다.

도 7은 본 개시내용의 하나 이상의 실시예에 따른 목표 초점 위치를 사용하여 자동화 AI 지원 세포 생존도 계수를 수행하기 위한 다양한 동작을 나타낸 예시적인 흐름도이다.

도 8은 배경 제거의 개념적 표현을 제공하는 것이다.

도 9는 본 개시내용의 하나 이상의 실시예에 따른 세포 생존도의 AI 지원 결정을 용이하게 하기 위한 U-net 합성곱 신경망의 예시적인 디자인을 나타낸 블록도를 예시한다.

도 10은 U-net 합성곱 신경망과 연관된 입력 및 출력의 추가적인 개념 표현을 제공하는 것이다.

도 11은 시드 우도 이미지 및 전체 세포 우도 이미지에 기초하여 분할된 이미지를 생성하기 위해 유역 변환을 이용하는 예시적인 표현을 도시한다.

도 12는 시드 우도 이미지 및 전체 세포 우도 이미지에 기초하여 분할된 이미지를 생성하기 위해 하나의 객체 연산을 이용하는 예시적인 표현을 도시한다.

도 13은 시드 우도 이미지 및 전체 세포 우도 이미지에 기초하여 분할된 이미지를 생성하기 위해 딥 러닝 모듈을 이용하는 예시적인 표현을 도시한다.

도 14는 본 개시내용의 하나 이상의 실시예에 따른 AI 지원 자동 초점 및 자동화 세포 생존도 카운트를 위한 방법을 구현한 후에 표시되는 예시 이미지를 예시한다.

도 15a 내지 도 15c는 생물학자(도 15a)에 의해, 종래 기술의 자동화 세포 식별 및 생존도 방법(도 15b)에 의해, 및 본원에 개시된 AI 지원 자동 초점 및 자동화 세포 계수 방법(도 15c)에 의해 결정된 바와 같이, 각각의 이미지 내에서 생세포(live cell)와 사세포(dead cell)의 수 및 위치로 평가되고 주석이 달린 동일한 기본 이미지를 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 본 개시내용의 다양한 실시예를 상세하게 설명하기 전에, 본 개시내용이 특히 예시된 시스템, 장치, 방법, 및/또는 프로세스의 파라미터에 제한되지 않으며 이는 물론 달라질 수 있음을 이해해야 한다. 따라서, 특정 구성, 파라미터, 구성요소, 요소 등을 참조하여 본 개시내용의 특정 실시예를 상세히 설명할 것이지만, 그 설명은 예시적이며 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 또한, 본원에서 사용된 용어는 실시예를 설명하기 위한 것으로 반드시 본 개시내용의 범위를 제한하기 위한 것이 아니다.

[0040] 본 개시내용의 특정 실시예에 따른 시스템, 장치, 방법, 및/또는 프로세스는 본원에 개시 및/또는 기재된 다른 실시예에 설명된 특성 또는 특징(예를 들어, 구성요소, 부재, 요소, 부품, 및/또는 부분)을 포함, 통합, 또는 이와 달리 포함할 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 특정 실시예의 다양한 특징은 본 개시내용의 다른 실시예와 호환, 조합, 이에 포함, 및/또는 통합될 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 특정 실시예에 대한 소정 특징의 개시는 특정 실시예에 대한 해당 특징의 적용 또는 포함을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 오히려, 다른 실시예는 본 개시내용의 범위를 벗어나지 않으면서 해당 특징, 부재, 요소, 부품, 및/또는 부분을 포함할 수도 있음을 이해할 것이다.

[0041] 더 나아가, 본원에 설명된 임의의 주어진 구성요소 또는 실시예에 대해, 해당 구성요소에 대해 열거된 가능한 후보 또는 대안물 중 임의의 것이 일반적으로 묵시적으로 또는 명시적으로 이해되거나 달리 언급되지 않는 한 개별적으로 또는 서로 조합하여 사용될 수 있음을 이해해야 한다. 부가적으로, 이러한 후보 또는 대안물의 목록은 묵시적 또는 명시적으로 이해되거나 달리 언급되지 않는 한 제한이 아닌 단지 예시적인 것으로 이해될 것이다.

[0042] 또한, 달리 나타내지 않는 한, 명세서 및 청구범위에 사용된 수량, 성분, 거리, 또는 다른 측정치를 나타내는 숫자는 "약"이라는 용어에 의해 수정되는 것으로 이해해야 한다. "약", "대략", "실질적으로" 또는 이에 상당하는 용어는 여전히 원하는 기능을 수행하거나 원하는 결과를 달성하는 특정 언급된 양 또는 조건에 가까운 양 또는 조건을 나타낸다. 예를 들어, "대략", "약", 및 "실질적으로"라는 용어는 구체적으로 언급된 양 또는 조건으로부터 10% 미만, 또는 5% 미만, 또는 1% 미만, 또는 0.1% 미만, 또는 0.01% 미만만큼 벗어난 양 또는 조건을 지칭할 수 있다.

[0043] 따라서, 반대로 나타내지 않는 한, 명세서 및 첨부된 청구범위에 제시된 수치 파라미터는 본원에 제시된 기술 요지에 의해 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 달라질 수 있는 근사치이다. 적어도, 청구범위의 범위에 대한 등가 원칙의 적용을 제한하려는 시도가 아니라, 각 수치 파라미터는 적어도 보고된 유효 숫자의 수에 비추어 일반적인 반올림 기법을 적용하여 해석되어야 한다. 본원에 제시된 기술 요지의 넓은 범위를 나타낸 수치 범위 및 파라미터가 근사치임에도 불구하고, 특정 예에 제시된 수치 값은 가능한 한 정확하게 보고된다. 그러나, 임의의 수치 값은 본질적으로 각각의 시험 측정치에서 발견된 표준 편차로부터 필연적으로 발생하는 특정 오류를 포함한다.

[0044] 본원에서 사용된 임의의 표제 및 부제는 조직적인 목적만을 위한 것으로 설명 또는 청구범위의 범위를 제한하기 위해 사용되는 것은 아니다.

[0045] <u>AI 지원 자동 초점 및 세포 생존도 계수를 위한 시스템 및 방법의 개요</u>

[0046] 세포 생존도 계수는 전통적으로 수동적이며 시간이 많이 걸리는 프로세스였다. 이미지 처리 분야의 발전으로 이미징 시스템은, 특히 주어진 샘플 내의 생세포/사세포의 비례적인 수(또는 생존도 계수)의 확인과 관련하여, 이러한 수동 작업 중 일부를 자동화하거나 이와 달리 샘플 내의 세포 농도 결정과 연관된 시간 및 수동 노력을 줄일 수 있다. 이러한 혁신은 가능성을 보여주지만, 궁극적으로 수동적인 세포 생존도 계수의 정확성 및 정밀도에 미치지 못한다.

[0047] 샘플 내의 세포 생존도를 분석하기 위한 종래 기술의 시스템 및 방법은 많은 결점을 갖고 있다. 예를 들어, 많은 세포 생존 시스템은 샘플 내 세포의 생존도를 결정하기 위해 염료, 레이블, 또는 다른 화합물을 사용해야 한다. 이러한 많은 화합물을 사용하려면 종종 결과의 판독을 검색하기 위해 전문적이며 값비싸고 및/또는 부피가 큰 장비를 필요로 한다. 따라서, 장비를 쉽게 이용할 수 없고 및/또는 접근 가능하거나 사용하기 편리하도록 실험실 공간 내에 배치하기 어렵다.

[0048] 일부 종래 기술의 시스템은 샘플 내의 생세포와 사세포를 식별하고 이들 사이를 구별하기 위해 전산 집약적 알고리즘에 의존한다. 불행하게도, 이러한 시스템은 일반적으로 알려진 이미지 인식 및 처리 알고리즘과 관련된

막대한 양의 데이터를 더 빠르게 계산하고 처리할 수 있는 그래픽 처리 유닛(GPU) 또는 분산 전산 리소스와 같은 강력한 전용 전산 리소스에 대한 액세스를 필요로 한다. 불행하게도, 분산 컴퓨팅 리소스 및 이미지 획득 세포 생존도 데이터의 보다 신속한 분석이 가능한 네트워크 또는 클라우드 컴퓨팅 환경에 대한 액세스가 항상 이용 가능하거나 실행 가능한 것은 아니다. 실제로, 일부 실험실 샘플 및/또는 진행 중인 실험의 기밀 특성으로 인해 클라우드와 유사한 네트워크된 컴퓨팅 리소스에 대한 액세스를 방지하는 보안 조치가 강화되는데, 이는 이러한 리소스 및 분석 역량이 제3자에 의해 제공되고 실험실 샘플과 관련하여 개인 정보 보호 문제가 존재하는 상황을 포함한다.

[0049] 컴팩트하고 비교적 저렴하며, 벤치탑에서 큰 설치 공간을 차지하지 않거나 그 외에 격리된 전용 환경을 필요로 하지 않고 일반 작업장으로부터 편리하게 위치되고 액세스될 수 있는 시스템이 부족하다. 일부 장치의 경우 GPU를 추가하거나 그 외에 기존 시스템의 전산 능력을 높이는 것은 비실용적이다. 추가 전산 능력은 시스템 내에 추가 공간을 필요로 하며, 이는 추가 열을 유발하고 시스템의 전체 비용을 (초기 및 운영 둘 모두의 측면에서) 증가시킨다(그러나, 본원에 개시된 원리는 하나 이상의 GPU를 이용하는 장치에서 구현될 수 있음). 그러나, 이미지 데이터를 처리하기 위한 추가 전산 리소스가 없으면, 종래의 시스템은 적시에 원하는 결과를 제공할 수 없다. 공지된 세포 생존도 계수 시스템은 먼지, 잔해, 계수 챔버의 바닥 상의 제조 결함, 및 현미경 이미지 상의 다른 비세포 입자를 무시하면서 생세포에 초점을 맞출 수 없다. 이러한 아티팩트는 결과에서 융합되어, 이로 인해 현재 시스템은 비세포 입자와 세포를 정확하고 정밀하게 구별하지 못한다. 그 결과, 현재의 세포 생존도 계수 시스템은 샘플 내의 세포 생존도를 일관되고 정확하게 측정하는 데 비효율적이다.

[0050] 그러므로, 관련 샘플의 정확하고 신속한 자동 초점 및 세포 생존도 카운트를 수행하는 비용 효율적이고 컴팩트하며 안전한 벤치탑 이미징 시스템이 필요하다.

[0051] 위에서 언급한 바와 같이, 샘플 내에서 자동 초점 및 세포 생존도를 분석하기 위한 종래 기술의 시스템 및 방법은 많은 결점을 갖고 있다. 무엇보다도, 지금까지는 비전문 실험실 장비가 샘플 내의 생세포/사세포에 빠르고 정확하게 초점을 맞추고 이를 식별하는 것을 막았던 이미지 처리와 연관된 전산 비용이 전통적으로 높았었다. 문제는, 이전의 알려진 방법은 제공된 추가 데이터를 사용하여 생세포/사세포 사이의 차이를 해결하려는 시도에서 더 높은 해상도 이미지의 평가에 의존한다는 점이다. 이러한 관행에는 전용 GPU 배터리 또는 대규모 분산 컴퓨팅 환경에 대한 액세스와 같은 추가 전산 리소스에 대한 대규모 투자가 반드시 필요하다.

[0052] 컴팩트하고 비교적 저렴하며, 벤치탑에서 큰 설치 공간을 차지하지 않거나 그 외에 격리된 전용 환경을 필요로 하지 않고 일반 작업장으로부터 편리하게 위치되고 액세스될 수 있는 시스템이 부족하다. 일부 장치의 경우 GPU를 추가하거나 그 외에 기존 시스템의 전산 능력을 높이는 것은 비실용적이다. 추가 전산 능력은 시스템 내에 추가 공간을 필요로 하며, 이는 추가 열을 유발하고 시스템의 전체 비용을 (초기 및 운영 둘 모두의 측면에서) 증가시킨다. 본원에 기재된 실시예는 하나 이상의 GPU를 이용하는 장치에서 구현될 수 있다. 그러나, 특정 적용 분야에서, 이미지 데이터를 처리하기 위한 추가 전산 리소스가 없으면, 종래의 시스템은 적시에 원하는 결과를 제공할 수 없다. 공지된 세포 생존도 계수 시스템은 먼지, 잔해, 계수 챔버의 바닥 상의 제조 결함, 및 현미경 이미지 상의 다른 비세포 입자를 무시하면서 생세포에 초점을 맞출 수 없다. 이러한 아티팩트는 결과에서 융합되어, 이로 인해 현재 시스템은 비세포 입자와 세포를 정확하고 정밀하게 구별하지 못한다. 그 결과, 현재의 세포 생존도 계수 시스템은 샘플 내의 세포 생존도를 일관되고 정확하게 측정하는 데 비효율적이다.

[0053] 본원에 개시된 시스템 및 방법은 당업계에서 언급된 하나 이상의 문제를 해결하고, 최소한의 처리 주기를 사용하여 추가 처리 하드웨어의 필요 없이 (예를 들어, 생세포와 사세포의 혼합물에 대한) 신속한 자동 초점을 유익하게 가능하게 한다. 본원에 개시된 개선된 자동 초점 방법은 인공 지능에 의해 구동되며 임의의 주어진 샘플에서 목표 초점 위치의 신속하고 신뢰 가능한 식별을 가능하게 한다. 샘플 내 목표 초점 위치를 식별하는 이러한 신속하고 저렴한 방법은 개시된 많은 세포 생존도 계수 방법에, 신속한(예를 들어, 20초 미만, 바람직하게는 10초 미만) 식별 및/또는 세포 생존도 카운트 표현의 디스플레이를 가능하게 하는 첫 번째 단계로서 통합된다.

[0054] 도 1은 본원에 개시된 하나 이상의 방법을 수행하도록 구성된 이미징 시스템(100)의 사시도이다. 예를 들어, 도 1의 이미징 시스템(100)은 도 2의 예시적인 흐름도에 의해 개시된 AI 지원 자동 초점 및/또는 자동화 세포 생존도 카운트의 흐름도(200)와 연관된 방법을 용이하게 하도록 작동 가능하다. 도시된 바와 같이, 이미징 시스템(100)은 하우징(102)을 포함하며, 이는 자동 초점 및 세포 생존도 카운트를 수행하는 데 사용되는 현미경 및 컴퓨팅 시스템을 둘러싸서 보호한다. 하우징(102)은 세포 계수 슬라이드를 이미징 시스템 내에 수용하도록 작동 가능한 슬라이드 포트/스테이지 조립체(106)를 포함한다(동작 202). 그 내부에 수용되면, 이미징 시스템(100)은 세포 계수 슬라이드에서 세포를 이미징하기 위한 목표 초점 위치를 결정하고(동작 204) 목표 초점 위치

를 사용하여 자동화 세포 생존도 계수를 수행한다(동작 206). 예를 들어 디스플레이(104)를 사용하여 이미징 시스템(100)에서 세포 생존도 카운트의 표현이 표시된다(동작 208). 이러한 표현 및/또는 자동화 세포 생존도 카운트와 연관된 다른 데이터는 이미징 시스템(100)으로부터 제거될 수 있고 및/또는 일부 실시예에서 당업계에 알려진 USB 포트 또는 다른 데이터 교환 포트를 포함할 수 있는 통신 모듈(108)과의 사용자 상호 작용을 통해 별도의 장치에 저장될 수 있다.

[0055] 본 개시내용의 관점에서, 본원에 기재된 원리는 임의의 적합한 이미징 시스템 및/또는 임의의 적합한 이미징 양식을 이용하여 구현될 수 있음을 이해할 것이다. 본원에서 논의된 이미징 시스템 및 이미징 양식의 특정 예는 예로서 그리고 개시된 실시예의 특징을 설명하는 수단으로서 제공된다. 따라서, 본원에 개시된 실시예는 임의의 특정 현미경 검사 시스템 또는 현미경 검사 적용 분야에 제한되지 않고, 명시야 이미징, 형광 현미경 검사, 유세포 분석법, 공초점 이미징(예를 들어, 3D 공초점 이미징 또는 임의의 유형의 3D 이미징), 및/또는 기타와 같은 다양한 상황에서 구현될 수 있다. 예를 들어, 본원에서 논의된 원리는 세포 계수 역량을 제공하거나 개선하기 위해 유세포 분석 시스템으로 구현될 수 있다. 또 다른 예로서, 본 개시내용의 기법에 따라 얻은 세포 카운트 및/또는 생존도 데이터는 형광 데이터를 보충하여 상이한 세포 간의 구별 정확도를 향상시키는 데 사용될 수 있다.

[0056] 더 나아가, 본 개시내용의 관점에서, 본원에 기재된 임의의 수의 원리는 다양한 분야에서 구현될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 시스템은 본원에서 논의된 자동 초점, 세포 생존도 결정 및/또는 특징 검출 기법을 반드시 구현하지 않고도 본원에서 논의된 세포 계수 기법을 구현할 수 있다.

[0057] 도 3은 본 개시내용의 하나 이상의 실시예에 따른 도 1의 이미징 시스템(100) 내의 다양한 예시적 구성요소의 개략도이다. 예를 들어, 도 3은 이미징 시스템(100)이 컴퓨터 시스템(110) 및 이와 함께 포함된 현미경 검사 시스템(120)을 포함할 수 있는 것을 예시하고 있다. 도 3은 이미징 시스템(100)의 하우징(102) 내에 배치된 바와 같은 컴퓨터 시스템(110) 및 현미경 검사 시스템(120)을 개념적으로 나타내고 있다. 그러나, 본 개시내용의 관점에서, 컴퓨터 시스템(110) 또는 현미경 검사 시스템(120)의 임의의 부분이 개시된 실시예의 범위 내에서 적어도 부분적으로 하우징(102) 외부에 배치될 수 있음을 이해할 것이다.

[0058] 도 3은 이미징 시스템(100)의 컴퓨터 시스템(110)이 프로세서(들)(112), 하드웨어 저장 장치(들)(114), 제어기(들)(116), 통신 모듈(들)(108), 및/또는 기계 학습 모듈(들)(118)과 같은 다양한 구성요소를 포함할 수 있는 것을 도시하고 있다.

[0059] 프로세서(들)(112)는 컴퓨터 판독 가능 명령어(예를 들어, 컴퓨터 프로그램을 형성하는 명령어)의 실행을 용이하게 하기 위해 임의의 수의 로직 유닛, 레지스터, 및/또는 제어 유닛을 포함하는 하나 이상의 전자 회로 세트를 포함할 수 있다. 이러한 컴퓨터 판독 가능 명령어는 물리적 시스템 메모리를 포함할 수 있고 휘발성, 비휘발성, 또는 이들의 일부 조합일 수 있는 하드웨어 저장 장치(들)(114) 내에 저장될 수 있다. 프로세서(예를 들어, 프로세서(들)(112)) 및 컴퓨터 저장 매체(예를 들어, 하드웨어 저장 장치(들)(114))와 관련된 추가 세부사항은 이후에 제공될 것이다.

[0060] 제어기(들)(116)는 현미경 검사 시스템(120)의 일부(예를 들어, 포지셔닝 메커니즘(들)(128))와 같은 이미징 시스템(100)의 하나 이상의 물리적 장치를 제어하도록 작동 가능한 임의의 적합한 소프트웨어 구성요소(예를 들어, 컴퓨터 실행 가능 명령어 세트) 및/또는 하드웨어 구성요소(예를 들어, 어플리케이션별 집적 회로 또는 다른 특수 목적의 하드웨어 구성요소(들))를 포함할 수 있다.

[0061] 통신 모듈(들)(108)은 온-시스템 구성요소/장치 사이의 및/또는 오프-시스템 구성요소/장치와의 통신을 용이하게 하도록 작동 가능한 소프트웨어 또는 하드웨어 구성요소의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 통신 모듈(들)(108)은 다른 장치(예를 들어, USB 포트, SD 카드 판독기, 및/또는 기타 장치)와 통신하기 위한 포트, 버스, 또는 다른 물리적 연결 장치를 포함할 수 있다. 부가적으로 또는 대안적으로, 통신 모듈(들)(108)은 비제한적인 예로서 블루투스, 초광대역, WLAN, 적외선 통신, 및/또는 기타와 같은 임의의 적합한 통신 채널(들)을 통해 외부 시스템 및/또는 장치와 무선으로 통신하도록 작동 가능한 시스템을 포함할 수 있다.

[0062] 기계 학습 모듈(들)(118)은 또한 기계 학습 모델 또는 다른 인공 지능 기반 구조/아키텍처를 사용하여 처리를 용이하게 하도록 작동 가능한 소프트웨어 또는 하드웨어 구성요소의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 기계 학습 모듈(들)(118)은 비제한적인 예로서 단일 계층 신경망, 피드포워드 신경망, 방사형 기저 함수 네트워크, 딥 피드포워드 네트워크, 순환 신경망, 장단기 메모리(LSTM) 네트워크, 게이트형 순환 유닛, 오토인코더 신경망, 변형 오토인코더, 디노이징 오토인코더, 희소 오토인코더, 마르코프 체인, 홉필드 신경망, 볼츠만

머신 네트워크, 제한된 볼츠만 머신 네트워크, 심층 신뢰 네트워크, 심층 합성곱 네트워크(또는 합성곱 신경망), 역합성곱 신경망(deconvolutional neural network), 심층 합성곱 역 그래픽 네트워크, 생성적 대립쌍 네트워크, 액체 상태 기계, 익스트림 러닝 머신, 에코 상태 네트워크, 심층 잔차 네트워크, 코호넨 네트워크, 지원 벡터 머신, 신경 튜링 머신, 및/또는 기타의 형태로 구성된 기능 블록 및/또는 처리 계층을 수행하도록 작동 가능한 하드웨어 구성요소 또는 컴퓨터 실행 가능 명령어를 포함할 수 있다.

[0063] 도 3에 도시된 바와 같이, 이미징 시스템(100)은 이미지 센서(122), 조명원(124), 광학 트레인(126), 샘플 슬라이드를 수용하기 위한 슬라이드 포트/스테이지 조립체(106), 및 포지셔닝 메커니즘(128)을 갖는 현미경 검사 시스템(120)을 포함한다.

[0064] 이미지 센서(122)는 현미경 검사 시스템의 광학 경로에 위치되고 샘플의 이미지를 캡처하도록 구성되며, 이는 개시된 방법에서 목표 초점 위치를 식별하고 후속적으로 자동화 세포 생존도 계수를 수행하기 위해 사용될 것이다. 본원에서 사용된 바와 같이, "이미지 센서" 또는 "카메라"라는 용어는 전하 결합 장치, 상보적 금속-산화물-반도체 장치, N형 금속 산화물 반도체 장치, 양자 이미지 센서, 과학적 보완 금속 산화물 반도체 장치 등과 같은 전술한 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는 본원에 설명된 장치, 시스템 및 방법과 호환되는 임의의 적용 가능한 이미지 센서를 지칭한다.

[0065] 광학 트레인(126)은 조명원(124)으로부터의 광을 수용된 세포 계수 슬라이드로 지향시킴으로써 세포 계수 슬라이드의 관찰을 용이하게 하도록 구성된 하나 이상의 광학 요소를 포함할 수 있다. 광학 트레인(126)은 또한 세포 계수 슬라이드 내의 시료에 의해 산란, 반사, 및/또는 방출된 광을 이미지 센서(122)로 지향시키도록 구성될 수 있다. 조명원(124)은 백색광 또는 하나 이상의 특정 파장 대역의 광과 같은 다양한 유형의 광을 방출하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 조명원(124)은 임의의 원하는 세트의 조명 파장으로 하우징 내에 설치 및/또는 교환될 수 있는 라이트 큐브(예를 들어, Thermo Fisher EVOS™ 라이트 큐브)를 포함할 수 있다.

[0066] 포지셔닝 메커니즘(128)은 이에 따라 광학 트레인(126) 및/또는 이미지 센서(122)의 구성요소를 조정하도록 작동 가능한 x축 모터, y축 모터, 및 z축 모터 중 임의의 모터를 포함할 수 있다.

[0067] 도 3은 일부 경우에 이미징 시스템(100)이 디스플레이(104)를 포함하는 것을 추가로 도시하고 있다. 도 3은 디스플레이(104)가 (예를 들어, 도 3에서 3방향 화살표로 표시된 바와 같이) 컴퓨터 시스템(110) 또는 현미경 검사 시스템(120)과 같은 이미징 시스템(100)의 다양한 다른 구성요소와, 직접적으로든 간접적으로든, 통신할 수 있음을 나타내고 있다. 예를 들어, 이미징 시스템(100)은 현미경 검사 시스템(120)의 구성요소를 사용하여 이미지를 캡처할 수 있고, 캡처된 이미지는 컴퓨터 시스템(110)의 구성요소(예를 들어, 프로세서(들)(112), 하드웨어 저장 장치(들)(114), 기계 학습 모듈(들)(118) 등)를 사용하여 처리 및/또는 저장될 수 있고, 처리 및/또는 저장된 이미지는 하나 이상의 사용자가 관찰하기 위해 디스플레이(104)에 표시될 수 있다.

[0068] 본원에 설명될 바와 같이, 이미징 시스템(100)의 구성요소는 이미징 시스템(100)에 의해 이미징되는 세포 계수 슬라이드 내에 포함된 샘플에 대한 AI 지원 자동 초점뿐만 아니라 세포 계수 슬라이드 내에 포함된 샘플에 대한 AI 지원 세포 생존도 계수를 용이하게 할 수 있다. 일부 경우에, AI 지원 세포 생존도 계수(AI 지원 자동 초점을 통해 결정된 바와 같은 목표 초점 위치에 따라 수행될 수 있음)의 결과 표현은 이미징 시스템(100)에 삽입된 세포 계수 슬라이드에 대한 자동 초점 및 세포 생존도 계수 처리를 개시한 후 단기간 내에(예를 들어, 약 20초 이하의 기간 내에 또는 약 10초 이하 이내에) 이미징 시스템(100)의 디스플레이(104)에 표시될 수 있다.

[0069] 본 개시내용의 관점에서, 이미징 시스템은 도 3을 참조하여 도시되고 설명된 것에 비해 추가적인 또는 대안적인 구성요소를 포함하고 이러한 구성요소는 다양한 방식으로 조직화 및/또는 분포될 수 있음을 이해할 것이다.

[0070] AI 지원 자동 초점을 용이하게 하기 위한 시스템 및 방법

[0071] 위에서 언급한 바와 같이, 인공 지능에 의해 구동되는 자동 초점 및 세포 생존도 계수를 용이하게 하기 위해서는 세포 계수 슬라이드에서 세포를 이미징하기 위한 목표 초점 위치의 결정을 수반한다(도 2를 참조하여 위에서 언급한 바와 같이 동작 204). 세포 계수 슬라이드에서 세포를 이미징하기 위한 목표 초점 위치를 결정하는 단계는 다양한 동작과 연관될 수 있다. 도 4는 세포 계수 슬라이드에서 세포를 이미징하기 위한 목표 초점 위치를 결정하기 위해 흐름도(200)로부터 동작 204와 연관된 다양한 동작을 나타낸 예시적인 흐름도이다. 흐름도(200)에 도시된 동작이 특정 순서로 도시 및/또는 논의될 수 있지만, 어떤 동작은 그 동작이 수행되기 전에 완료되는 다른 동작에 의존하기 때문에 구체적으로 언급되거나 요구되지 않는 한 특별한 순서는 필요하지 않다. 더 나아가, 본원에 개시된 AI 지원 자동 초점 및 자동화 세포 생존도 카운트를 위한 방법을 비롯하여, 개시된 방법을 용이하게 하기 위해 흐름도에 표현된 모든 동작이 필수적인 것은 아니라는 점에 유의해야 한다.

[0072] 동작 204와 연관된 동작 204a는 공칭 초점 범위에 걸쳐 복수의 단색 이미지를 캡처하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 동작 204는 컴퓨터 시스템(110)의 프로세서(들)(112), 하드웨어 저장 장치(들)(114), 및/또는 제어기(116)뿐만 아니라, 현미경 검사 시스템(120)의 이미지 센서(122), 조명원(들)(124), 광학 트레인(126), 슬라이드 포트/스테이지 조립체(106), 및/또는 포지셔닝 메커니즘을 사용하여 이미징 시스템(100)에 의해 수행된다.

[0073] 예로서, 이미징 시스템(100)은 슬라이드 포트/스테이지 조립체(106) 내에 마련된 샘플 홀더(예를 들어, 세포 계수 슬라이드)를 식별하기 위해 하나 이상의 센서와 함께 프로세서(들)(112)를 이용할 수 있다. 일부 경우에, 이미징 시스템(100)은 샘플 홀더(예를 들어, 일회용 세포 계수 슬라이드 또는 재사용 가능한 세포 계수 슬라이드)의 유형을 자동으로 식별하고 검출된 샘플 홀더의 유형에 기초하여 이미지 캡처 설정을 자동으로 결정한다. 예를 들어, 이미징 시스템(100)은 세포 계수 슬라이드가 일회용인지 재사용 가능한지 여부 및/또는 세포 슬라이드의 다른 속성(예를 들어, 결정된 샘플 홀더, 커버슬립, 및/또는 다른 기질 두께)에 기초하여 이미지 z축 단계 높이/크기 및/또는 초기 공칭 초점 범위를 식별할 수 있다.

[0074] 더 나아가, 이미징 시스템(100)은 프로세서(들)(112) 및/또는 제어기(116)를 이용하여 포지셔닝 메커니즘(128)으로 하여금 세포 계수 슬라이드의 이미지(예를 들어, 세포 계수 슬라이드 내의 샘플) 캡처를 용이하게 하기 위해 슬라이드 포트/스테이지 조립체(106)에 대해 광학 트레인(126)을 위치시키게 할 수 있다. 이미징 시스템(100)은 세포 계수 슬라이드의 이미지를 캡처하기 위해 이미지 센서(122) 및 조명원(들)(124)을 전술한 바 중 임의의 것과 조합하여 이용할 수 있다. 더 나아가, 이미징 시스템(100)은 공칭 초점 범위에 걸쳐 복수의 단색 이미지를 얻기 위해 슬라이드 포트/스테이지 조립체(106) 및 광학 트레인(126)의 상이한 상대 포지셔닝 하에서 세포 계수 슬라이드의 추가 이미지를 캡처할 수 있다. 일부 구현예에서, 단색 이미지는 1280 x 960의 해상도를 갖는 8비트 이미지를 포함하고, 단색 이미지 각각은 공칭 초점 범위에 걸쳐 각 z축 단계에서 캡처된다.

[0075] 본원에 기재된 동작을 수행하기 위한 임의의 명령어 및/또는 본원에 기재된 동작을 수행하는 것과 관련하여 사용되거나 생성/저장된 데이터(예를 들어, 세포 계수 슬라이드 유형, 공칭 초점 범위, z축 단계, 단색 이미지 등)는 휘발성 또는 비휘발성 방식으로 하드웨어 저장 장치(들)(114) 내에 저장될 수 있다.

[0076] 동작(204)과 연관된 동작(204b)은 각 단색 이미지 내에서 하나 이상의 연결형 구성요소를 식별하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 이미징 시스템(100)은 프로세서(들)(112), 하드웨어 저장 장치(들)(114), 및/또는 기계 학습 모듈(들)(118) 중 하나 이상을 이용하여 각 단색 이미지 내에서 연결형 구성요소를 식별한다.

[0077] 본원에서 사용된 바와 같이, "연결형 구성요소"에서 사용된 바와 같은 "연결성"은 어느 픽셀이 관심 픽셀의 이웃으로 간주되는지를 지칭한다. (예를 들어, 동작 204a에 따라 획득된 복수의 단색 이미지로부터) 적합한 디지털화된 이미지를 이용 가능한 후, 이미지 내에서 모든 연결형 구성요소를 초기에 식별한다. 연결형 구성요소는 흑색을 나타내는 값과 같은 단일 값의 픽셀 세트이며, 예를 들어 흑색 픽셀만 가로질러 그 세트를 벗어나지 않고 세트의 임의의 픽셀로부터 세트 내의 임의의 다른 픽셀로 경로를 형성할 수 있다. 일반적으로, 연결형 구성요소는 "4-연결형" 또는 "8-연결형"일 수 있다. 4-연결형의 경우, 경로는 수평 또는 수직 방향으로만 이동할 수 있으므로 4가지의 가능한 방향이 있다. 따라서, 2개의 대각선으로 인접한 흑색 픽셀은, 둘 사이에서 브리지로서 역할을 하는 수평 또는 수직으로 인접한 다른 흑색 픽셀이 있지 않는 한, 4-연결형이 아니다. 8-연결형의 경우, 픽셀간 경로도 대각선으로 진행될 수 있다. 일 실시예에서는 8-연결형 구성요소를 사용하지만, 4-연결형 구성요소도 식별 및 사용될 수 있다.

[0078] 예를 들어, 일부 구현예에서, 각 단색 이미지의 연결형 구성요소를 식별하는 단계는 각 단색 이미지에 대한 결과적인 바이너리 이미지를 얻기 위해 단색 이미지를 임계화함으로써 수행된다. 동작 204a를 참조하여 전술한 공칭 초점 범위에 대한 최소 이미지와 최대 이미지 간의 차이에 기초하여 임계화가 수행될 수 있다. "상부 삼각형" 임계화 방법과 같은 임계화를 위한 다양한 방법론이 본 개시내용의 범위 내에 있다.

[0079] 임계화 외에, 각 단색 이미지의 연결형 구성요소를 식별하는 단계는 결과적인 바이너리 이미지 각각에 하나 이상의 형태학적 연산자를 적용하는 단계를 포함할 수 있다. 형태학적 연산/연산자는 비제한적인 예로서 형태학적 폐쇄, 형태학적 개방, 및/또는 전경 홀 채움을 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포는 부적절하거나 비최적 조명, 집속, 이미지 감지, 및/또는 후처리(예를 들어, 임계화)로 인해 피오르드(C자형 아티팩트 또는 불규칙성)를 포함하는 바이너리 이미지로 표현될 수 있다. 일부 경우에, 세포가 둥근 형상을 포함해야 한다는 가정에 기초하여, 형태학적 폐쇄 연산은 바이너리 이미지에서 세포 형상에 근접하도록 단색 이미지에 존재하는 임의의 피오르드를 채울 수 있다. 일 실시예에서, 형태학적 폐쇄 연산은 2 x 2 마스크 크기를 이용한다.

[0080] 더 나아가, 일부 경우에, 세포는 부적절하거나 비최적 조명, 집속, 이미지 감지, 및/또는 후처리(예를 들어, 임

계화)로 인해 세포 벽 너머로 확장되는 덩굴손(예를 들어, 분지)을 포함하는 바이너리 이미지로 표현될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 시스템은 바이너리 이미지에서 세포 형상의 근사치를 개선하기 위해 바이너리 이미지로부터 덩굴손을 트리밍하거나 제거하도록 형태학적 개방 연산을 수행할 수 있다. 일 실시예에서, 형태학적 개방 연산은 2 x 2 마스크 크기를 사용하여 수행된다.

[0081] 또한, 상이한 초점 위치(예를 들어, 동작 204a에 따라 복수의 단색 이미지가 캡처된 상이한 z-높이 초점 위치)로부터 세포의 외관에 기초하여 바이너리 이미지 세트에 전경 홀이 나타날 수 있다. 따라서, 일부 경우에, 전경 홀 채우기 연산은 이러한 전경 홀을 채우는 방식으로 연결형 픽셀을 확대하기 위해 수행될 수 있다. 일 실시예에서, 전경 홀 채우기 연산은 8-연결 전경 홀 채우기 연산이지만, 일부 구현예에서 전경 홀 채우기 연산은 4-연결 전경 홀 채우기 연산이다.

[0082] 일부 경우에, 각 바이너리 이미지에 대해 원하는 형태학적 연산(예를 들어, 형태학적 개방, 형태학적 폐쇄, 전경 홀 채우기)을 수행한 후, 이미징 시스템(100)은 추가 처리에 대비하여 각 바이너리 이미지 내에서 연결형 구성요소를 정의할 수 있다. 그러나, 일부 경우에, 추가 처리에 대비하여 연결형 구성요소를 식별하기 위해 추가 작업을 수행할 수 있다.

[0083] 예를 들어, 일부 구현예에서, 이미징 시스템(100)은 전술한 바이너리 이미지 각각 내에 정의된 각 연결형 구성요소에 대한 제1 및 제2 바이너리 모멘트를 측정한다. 일부 경우에, 특정 연결형 구성요소의 제1 및 제2 바이너리 모멘트는 세포 형상에 대한 근사치로 역할을 할 수 있는 타원의 축과 상관될 수 있다. 따라서, 특정 연결형 구성요소의 경우, 이미징 시스템(100)은 타원을 특정 연결형 구성요소에 적합시킬 수 있으며, 이 경우 타원은 특정 연결형 구성요소에 대해 측정된 제1 및 제2 바이너리 모멘트에 기초하는 모멘트를 갖는다.

[0084] 이러한 방식으로, 이미징 시스템(100)은 전술한 바이너리 이미지 각각 내에 정의된 각 연결형 구성요소에 타원을 적합시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 이미징 시스템(100)은 전술한 각 바이너리 이미지(예를 들어, 각 단색 이미지의 임계화로부터 생성된 각 바이너리 이미지)로부터 제2 바이너리 이미지를 생성한다. 제2 바이너리 이미지는 전술한 바이너리 이미지로부터 각 연결형 구성요소에 대해 측정된 제1 및 제2 바이너리 모멘트로부터 적합된 타원에 기초하여 생성/정의되는 연결형 구성요소를 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 일부 경우에, 제2 바이너리 이미지의 타원 기반 연결형 구성요소는 이미징 시스템(100)이 세포 형상에 근접하는 데 도움을 줄 수 있다.

[0085] 일부 구현예에서, 제2 바이너리 이미지는 본 개시내용에 따른 목표 초점 위치를 결정하기 위한 추가 처리에 사용된다. 그러나, 일부 구현예에서, 이미징 시스템(100)은 제1 바이너리 이미지 및 제2 바이너리 이미지에 기초하여 제3 바이너리 이미지 세트를 생성하고 목표 초점 위치를 결정하기 위한 추가 처리를 위해 제3 바이너리 이미지 세트를 사용한다. 제3 바이너리 이미지 세트는 각 바이너리 이미지(또는 각 대응하는 단색 이미지를 임계화하여 생성된 초기 바이너리 이미지)를 대응하는 제2 바이너리 이미지와 병합하거나 결합함으로써 생성될 수 있다.

[0086] 이미징 시스템(100)이 목표 초점 위치를 결정하기 위한 추가 처리를 위해 제1 바이너리 이미지, 제2 바이너리 이미지, 또는 제3 바이너리 이미지 세트를 이용할지 여부에 관계없이, 이미징 시스템(100)은 일부 구현예에서 각 연결형 구성요소를 측정하고 소정의 크기 조건을 만족하지 못하는 임의의 연결형 구성요소를 제거할 수 있다. 예를 들어, 이미징 시스템(100)은 40 μm 미만의 단축 길이 또는 직경(예를 들어, 타원 단축 길이)을 포함하는 임의의 제1, 제2, 또는 제3 바이너리 이미지로부터 연결형 구성요소를 제거할 수 있다. 일부 구현예에서, 소정의 크기 조건은 계수되는 세포(들)의 유형(들)에 기초하여 선택된다. 예를 들어, T 세포, B 세포, NK 세포, 및/또는 단핵구의 경우, 이미징 시스템(100)은 약 2-40 μm 범위 밖의 단축 직경을 가진 연결형 구성요소를 제거할 수 있는 반면, 다른 세포의 경우 이미징 시스템(100)은 약 2-8 μm 범위 밖의 단축 직경을 가진 연결형 구성요소를 제거할 수 있다. 이러한 단축 길이 직경은 2 μm, 4 μm, 6 μm, 8 μm, 10 μm, 15 μm, 20 μm, 25 μm, 30 μm, 35 μm, 40 μm, 45 μm, 또는 50 μm로, 또는 예를 들어 특정 적용 요구에 따라 전술한 값 중 임의의 두 값에 의해 정의된 종점을 갖는 범위에서 설정될 수 있다.

[0087] 동작 204와 연관된 동작 204c는 각 연결형 구성요소와 연관된 픽셀의 수에 기초하여 식별된 연결형 구성요소들을 정렬하는 단계를 포함한다. 위에서 언급한 바와 같이, 동작 204c에 따라 정렬되는 식별된 연결형 구성요소는 제3 바이너리 이미지 세트, 제2 바이너리 이미지, 또는 동작 204b를 참조하여 위에서 설명한 초기 바이너리 이미지로부터 기인할 수 있다. 일부 구현예에서, 이미징 시스템(100)은 프로세서(들)(112)를 이용하여 각 연결형 구성요소와 연관된 픽셀의 수에 기초하여 식별된 연결 구성요소들을 정렬한다.

[0088] 동작 204c에 따라 식별된 연결 구성요소들을 정렬하는 단계는 다양한 동작/단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 식별된 연결 구성요소들을 정렬하는 단계는 각 연결형 구성요소에 포함된 픽셀의 수를 계수하는 단계, 연결형 구성요소에 대한 중앙 픽셀 카운트를 계산하는 단계, 및 중앙 픽셀 카운트에 기초하여 연결형 구성요소들을 정렬하는 단계(예를 들어, 각 연결 구성요소 내의 픽셀 수와 중앙 픽셀 카운트 간의 절대 차이에 기초함)를 포함할 수 있다.

[0089] 일부 경우에, 이미징 시스템(100)은 픽셀 카운트에 추가로 또는 대안으로서 식별된 연결 구성요소들을 정렬하기 위해 하나 이상의 다른 입력을 이용한다. 예를 들어, 이미징 시스템(100)은 이미징된 구성요소의 픽셀 밝기 및/또는 이미징된 구성요소의 상대적인 원형도의 측도를 이용할 수 있다. 이미징된 구성요소의 밝기 및/또는 원형도에 기초하여, 이미징 시스템(100)은 이미징된 구성요소가 세포일 확률 및 세포가 살아 있을 별도의 확률(예를 들어, 생세포 또는 사세포)을 결정할 수 있다. 이러한 두 확률은 (예를 들어, 두 확률을 함께 곱함으로써) 조합되어 이미징된 구성요소가 생세포일 결합 확률(예를 들어, 구성요소가 밝기에만 기초한 세포일 확률, 및 구성요소가 원형도에만 기초한 세포일 확률)을 형성할 수 있다.

[0090] 연결형 구성요소는 오름차순 또는 내림차순으로 정렬될 수 있다. 일부 경우에, 연결형 구성요소를 오름차순으로 정렬하면 일반적인 세포 크기에 근접하는 연결형 구성요소가 목록의 맨 앞으로 이동하면서 다른 객체(예를 들어, 덩어리 및 잔해 입자)에 근접하는 연결형 구성요소가 목록의 끝으로 이동하는 효과가 있다.

[0091] 더 나아가, 일부 경우에, 이미징 시스템(100)은 일반적 또는 예상된 세포 크기에 근접하지 않을 것 같은 목록 요소를 제거함으로써 목록을 수정한다. 예를 들어, 이미징 시스템(100)은 목록 중앙값에 대한 가우스 또는 다른 분포를 이용하여 목록 중앙값으로부터 소정의 거리 또는 차이 밖에 있는 목록 요소와 같은 특정 목록 요소를 제거할 수 있다. 다른 예에서, 이미징 시스템(100)은 제거할 목록 요소를 결정하기 위한 시작점으로서 최대 목록 값을 이용한다.

[0092] 동작 204와 연관된 동작 204d는 기계 학습 모듈을 사용하여 정렬된 연결형 구성요소의 적어도 일부의 초점 품질 추정치를 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 이미징 시스템(100)은 프로세서(들)(112) 및/또는 기계 학습 모듈(들)(118)을 이용하여 정렬된 연결 구성요소의 적어도 일부의 초점 품질 추정치를 평가한다.

[0093] 문맥상, 그 핵심에서, 인공 지능은 복잡하거나 어려운 문제를 해결하기 위해 인간의 사고나 지능을 모델링하려고 시도한다. 기계 학습은 컴퓨터 모델과 피드백의 일부 형태를 이용하여 복잡한 규정된 규칙 세트 없이 데이터로부터 "학습"하는 인공 지능의 한 형태이다. 대부분의 기계 학습 알고리즘은 학습 과정에서 사용되는 피드백의 유형에 기초하여 분류될 수 있다. 예를 들어, 비지도 학습 모델에서, 일반 구조가 추출되는 기계 학습 알고리즘에 레이블링되지 않은 데이터가 입력된다. 비지도 학습 알고리즘은 데이터 세트를 클러스터링하는 강력한 도구일 수 있다. 반면, 지도 학습 모델은 원하는 결과를 안정적으로 예측하기 위해 모델을 "학습"하도록 레이블링된 입력 데이터를 이용하여 기계 학습 알고리즘을 훈련시킨다. 이와 같이, 지도 기계 학습 모델은 데이터세트를 분류하거나 회귀 분석을 수행하기 위한 강력한 도구일 수 있다.

[0094] 신경망은 뇌의 생물학적 기능을 모방하는 적합한 네트 토폴로지 및 처리 기능을 선택하여 컴퓨터의 도움으로 복잡한 사고 및 의사 결정 프로세스를 시뮬레이션하려는 광범위한 기계 학습 알고리즘 범주를 포함한다. 신경망은 광범위한 지도 및 비지도 학습 모델에서 사용될 수 있을 정도로 충분히 역동적이다. 오늘날, 수백 가지의 다양한 신경망 모델뿐만 아니라 수많은 연결 특성 및 기능이 있다. 그럼에도 불구하고, 신경망이 기능하는 주요 방식은 동일하게 유지된다.

[0095] 예를 들어, 도 5a는 정준 신경망의 단순화된 개략도이다. 도 5b는 도 5a에 나타낸 신경망의 격리된 부분을 더 제공하고 있다. 도시된 바와 같이, 소위 입력 뉴런은 신경망의 입력측에 위치되며 은닉 뉴런에 연결된다. 각 뉴런은 외부 신호의 형태로 또는 다른 뉴런으로부터의 출력으로 하나 또는 수 개의 가중 입력을 갖는다. 양의 가중치 및 음의 가중치가 가능하다. 가중 입력의 합은 전달 함수를 통해 출력 값 또는 결과적으로 다른 뉴런을 제어하거나 출력 값으로 역할을 하는 값으로 전송된다. 도 5a에 도시된 은닉 뉴런(및 도 5b의 단일 노드)은 출력 뉴런(또는 도 5b의 경우 출력 노드)과 연결된다. 물론, 은닉 뉴런의 영역도 훨씬 더 복잡한 구조를 가질 수 있으며 수 개의 상호 연계된 수준으로 구성될 수 있다.

[0096] 특정 기능의 모든 뉴런의 총체를 계층(예를 들어, 입력 계층)이라고 한다. 신경망의 더 영향력 있는 파라미터 중 일부는 토폴로지와 별개로 뉴런 간의 연결 강도뿐만 아니라 뉴런 기저 전위를 포함한다. 파라미터를 설정하기 위해, 대표 훈련 세트는 네트워크에 의해 반복적으로 평가된다. 각 평가 주기 후, 가중치와 기전 전위가 변경되고 새롭게 설정된다. 이러한 반복은 평균 실패율이 소정의 최소치 아래로 떨어지거나 이전에 정의된 문제

관련 종료 기준에 도달할 때까지 수행된다.

[0097] 위에서 나타낸 바와 같이, 이미징 시스템(100)은 기계 학습을 이용하여 정렬된 연결형 구성요소(예를 들어, 도 4로부터 동작 204D에 따라 정렬됨)의 적어도 일부의 초점 품질 추정치를 평가할 수 있다. 이미징 시스템(100)은 전술한 식별된 연결형 구성요소를 사용하여 기계 학습 모델에 대한 입력을 생성할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 시스템은 바이너리 이미지(예를 들어, 제3 바이너리 이미지 세트)의 연결형 구성요소 중 적어도 일부에 대해 픽셀 윈도우를 국부화한다. 픽셀 윈도우는 32 x 32 픽셀 또는 다른 크기와 같은 다양한 크기를 가질 수 있다. 본 개시내용의 관점에서, 픽셀 윈도우의 크기는 이미징 시스템(100)이 이용되는 이미징 적용 분야(예를 들어, 이미징되는 세포의 유형)에 따라 좌우될 수 있음을 이해할 것이다.

[0098] 이미징 시스템(100)은 또한 각각의 연결형 구성요소에 대한 픽셀 윈도우에 기초하여 각 연결형 구성요소에 대한 z-스택을 결정할 수 있다. 예를 들어, 특정 z-높이(또는 초점 위치)와 연관된 특정 바이너리 이미지 내에서 식별된 특정 연결형 구성요소에 대한 픽셀 윈도우의 경우, 이미징 시스템(100)은 특정 연결형 구성요소에 대한 특정 바이너리 이미지의 특정 z-높이로부터 오프셋된(예를 들어, +1 z-스텝, -1 z-스텝, +2 z-스텝, -2 z-스텝 등 만큼 오프셋된) z-높이와 연관된 다른 바이너리 이미지에서 대응하는 픽셀 윈도우(예를 들어, 동일한 픽셀 좌표를 갖는 픽셀 윈도우)를 식별할 수 있고, 이러한 픽셀 윈도우 모음은 특정 연결형 구성요소에 대한 z-스택을 형성할 수 있다.

[0099] 본 개시내용의 관점에서, 특정 z-스택의 크기가 서로 다른 구현예에서 가변될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, z-스택은 약 3-11 이상의 범위 내에서 (인접한 z-높이와 연관된 바이너리 이미지로부터의) 다수의 픽셀 윈도우를 포함할 수 있고, z-스택에 대한 픽셀 윈도우의 수(픽셀 윈도우의 크기와 유사함)는 또한 이미징 적용 분야 및/또는 이미징되는 세포 유형에 따라 좌우될 수 있다.

[0100] 이미징 시스템(100)은 임의의 수의 연결형 구성요소에 대한 z-스택을 형성할 수 있다. 예를 들어, 이미징 시스템(100)은 정렬된 연결형 구성요소 목록(예를 들어, 도 4의 동작 204d를 참조하여 전술한 바와 같이 정렬됨)에 포함된 기정 수(예를 들어, 32 또는 다른 수)의 연결형 구성요소에 대한 z-스택을 형성할 수 있다. 이미징 시스템(100)은 기계 학습 모듈에 대한 입력으로서 다양한 식별된 연결형 구성요소에 대한 z-스택을 제공할 수 있고, 기계 학습 모듈은 z-스택에 기초하여 초점 품질 추정치를 평가할 수 있다.

[0101] 당업자는, 본 개시내용의 관점에서, 다양한 기계 학습 모델이 하나 이상의 정렬된 연결 구성요소에 기초하여(예를 들어, 전술한 바와 같이 z-스택에 기초하여) 초점 품질 추정치를 평가하는 데 이용될 수 있음을 이해할 것이다. 도 6은 본 개시내용에 따른 이미징 시스템(100)이 초점 품질 평가를 용이하게 하기 위해 활용할 수 있는 하나의 예시적인 신경망을 도시하고 있다. 특히, 도 6은 AI 지원 자동 초점을 용이하게 하기 위한 인공 신경망(600)에 대한 예시적인 블록도이다. 인공 신경망(600)은 연결형 구성요소에 대한 z-스택을 입력 훈련 데이터로 포함하고 분명히 식별된 목표 초점 위치를 실측 자료 출력으로 포함하는 훈련 데이터를 사용하여 지도 또는 부분 지도 방식으로 훈련될 수 있다. 일부 경우에, 훈련 데이터는 초점 품질을 평가하기 위한 인공 신경망(600)의 견고성을 개선하기 위해 z-스택의 픽셀 윈도우 또는 이미지 사이에 더 작은 z-스텝을 포함하는 z-스택을 포함할 수 있다.

[0102] 도 6은 위에 나타낸 바와 같이 임의의 수의 z-스택(예를 들어, 1, 2, ... 32, 또는 그 이상)을 포함할 수 있는 입력 데이터(602)를 도시하고 있다. 인공 신경망(600)은 입력 데이터(602)를 수신하고 하나 이상의 피처 식별 계층(604)을 사용하여 이를 처리할 수 있다. 도 6에 도시된 바와 같이, 피처 식별 계층(604)은 예를 들어 합성곱 계층(606), 선형 계층(608), 및 최대 풀링 계층(610)(또는 일부 경우에, 평균 풀링 계층)과 같은 다양한 구성요소를 포함할 수 있다. 비제한적인 예로서, 일부 구현예에서, 합성곱 계층(606)은 3x3 합성곱 계층이고, 선형 계층(608)은 ReLu 비선형성 함수이고, 최대 풀링 계층은 2x2 최대 풀링 계층이다.

[0103] 도 6은 인공 신경망(600)이 3개의 실질적으로 동일한 피처 식별 계층, 특히 피처 식별 계층(604), 피처 식별 계층(612), 및 피처 식별 계층(614)을 포함하는 구현예를 도시하고 있다. 그러나, 다른 구현예에서, 인공 신경망(600)은 동일하거나 적어도 부분적으로 상이한 구성요소를 갖는 임의의 수의 피처 식별 계층을 포함할 수 있다.

[0104] 도 6은 또한 인공 신경망(600)이 피처 식별 계층 뒤에 장단기 메모리(LSTM) 프로세스 계층(616)을 포함하는 구현예를 도시하고 있다. LSTM은 양방향 방식으로 입력으로 제공된 z 스택의 처리가 가능할 수 있다. 인공 신경망(600)에 LSTM 프로세스 계층(616)을 구현하면 일부 경우에 초점 품질을 평가하기 위한 인공 신경망(600)의 정확도를 향상시킬 수 있지만, LSTM 프로세스 계층(616)을 구현하는 것은 프로세스 집약적 및/또는 시간 소모적일 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 인공 신경망(600)은 컴퓨팅 시간 및/또는 리소스를 절약하기 위해(예를 들

어, 20초 미만 또는 약 10초 이하의 총 컴퓨팅 시간을 가능하게 하기 위해) LSTM 처리 계층(616)을 생략한다.

[0105] 도 6은 인공 신경망(600)이 LSTM 프로세스 계층(616) 뒤에(또는 LSTM 프로세스 계층(616)을 생략하는 구현예에서, 피처 식별 계층(614) 뒤에) 최종 선형 계층(618)을 포함하는 것을 도시하고 있다. 최종 선형 계층(618)은 출력(620)을 제공하도록 구성될 수 있고, 그 출력은 인공 신경망(600)에 대한 입력으로서 제공되는 특정 z-스택에서 나타낸 각 z-높이에 대한 초점 품질 추정치를 포함할 수 있다. 인공 신경망(600)에 대한 입력으로서 제공된 각 특정 z-스택의 경우, 이미징 시스템(100)은 특정 z-스택에 대한 목표 초점 위치를 나타내는 출력(620)으로부터 특정 z-높이(또는 초점 위치)를 식별할 수 있다.

[0106] 인공 신경망(600)에 다수의 z-스택을 제공함으로써, 이미징 시스템(100)은 각 z-스택에 대한 출력(620)뿐만 아니라 각 z-스택에 대한 각각의 목표 초점 위치로서 대응하는 초점 품질 추정치를 얻을 수 있다. 동작 204와 연관된 동작 204e는 평가된 연결형 구성요소의 초점 품질 추정치에 기초하여 목표 초점 위치를 계산하는 단계를 포함한다. 위에서 언급한 바와 같이, 다수의 z-스택에 대한 (인공 신경망(600)으로부터 출력(620)으로부터의) 초점 품질 추정치는 각 z-스택에 대한 각각의 목표 초점 위치를 제공할 수 있다. 목표 초점 위치는 다양한 방식으로 초점 품질 추정치(또는 각 z-스택에 대한 각각의 목표 초점 위치)에 기초하여 생성되거나 정의될 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 이미징 시스템(100)은 전술한 동작 204a에 따라 이미징 시스템(100)에 의해 이미징된 세포 계수 슬라이드에 대한 전체 목표 초점 위치를 선택하기 위해 각 z-스택에 대한 다양한 각각의 목표 초점 위치의 중앙값, 모드, 또는 평균을 정의한다. 이러한 방식으로, 이미징 시스템(100)은 인공 지능을 이용하여 개선되고 전산 비용이 저렴하며 및/또는 신속한 방식으로 자동 초점을 용이하게 할 수 있다.

[0107] AI 지원 세포 생존도 계수를 용이하게 하기 위한 시스템 및 방법

[0108] 위에서 언급한 바와 같이, 인공 지능에 의해 구동되는 세포 생존도 계수를 용이하게 하기 위해서는 목표 초점 위치를 사용하여 자동화 세포 생존도 계수의 수행을 수반할 수 있다(도 2를 참조하여 전술한 바와 같이 동작 206). 목표 초점 위치를 사용하여 자동화 세포 생존도 계수를 수행하는 단계는 다양한 동작과 연관될 수 있다. 도 7은 목표 초점 위치를 사용하여 자동화 세포 생존도 계수를 수행하기 위해 흐름도(200)로부터 동작 206와 연관된 다양한 동작을 나타낸 예시적인 흐름도이다.

[0109] 본 개시내용은 적어도 일부 측면에서 목표 초점 위치를 사용하여 세포 생존도 계수를 수행하는 것에 초점을 맞추고 있지만, 본 개시내용의 관점에서 본원에서 논의된 원리는 서로 독립적으로 구현될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 세포 계수와 관련하여 본원에서 논의된 원리는 반드시 본원에서 논의된 자동 초점 기법 및/또는 세포 생존도 분석 기법을 구현하지 않고도 구현될 수 있다. 유사하게, 본원에서 논의된 자동 초점 기법은 본원에서 논의된 세포 계수 및/또는 생존도 분석 기법을 반드시 구현하지 않고도 구현될 수 있다. 예를 들어, 유세포 분석기는 일부 경우에 본원에서 논의된 자동 초점 기법을 먼저 수행하지 않고 본원에서 논의된 세포 계수 기법 중 적어도 일부를 구현할 수 있다. 본 개시내용의 실시예는 또한 처리되는 각 샘플에 대해 세포 계수 양태를 활용하면서 본원에서 논의된 자동 초점 기법을 주기적으로(예를 들어, 실험실에서 하루에 한 번 또는 일주일에 한 번) 활용할 수 있으며, 이러한 실시예는 시간 절약 및/또는 각 샘플을 자동 초점하는 것이 불가능할 수 있는 적용 분야에 적용 가능한 이점을 갖는다.

[0110] 동작 206과 연관된 동작 206a는 이미지를 획득하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 동작 206은 컴퓨터 시스템(110)의 프로세서(들)(112), 하드웨어 저장 장치(들)(114), 기계 학습 모듈(들)(118), 및/또는 제어기(116)뿐만 아니라, 현미경 검사 시스템(120)의 이미지 센서(122), 조명원(들)(124), 광학 트레인(126), 슬라이드 포트/스테이지 조립체(106), 및/또는 포지셔닝 메커니즘을 사용하여 이미징 시스템(100)에 의해 수행된다.

[0111] 일부 구현예에서, 동작 206a와 연관된 이미지는 단색 이미지를 포함한다. 예를 들어, 이미징 시스템(100)은 컴퓨터 시스템(110) 및 현미경 검사 시스템(120)의 다양한 구성요소를 이용하여 도 2(및 도 4)를 참조하여 전술한 바와 같이 동작 204(및 관련 동작 204a-204e)에 따라 목표 초점 위치를 얻을 수 있다. 이미징 시스템(100)은 프로세서(들)(112) 및/또는 제어기(116)를 이용하여 포지셔닝 메커니즘(128)으로 하여금 목표 초점 위치에 따라 슬라이드 포트/스테이지 조립체(106)에 대해 광학 트레인(126)을 위치시키게 할 수 있다. 이미징 시스템(100)은 식별된 목표 초점 위치를 사용하여 세포 계수 슬라이드의 이미지를 캡처하기 위해 이미지 센서(122) 및 조명원(들)(124)을 전술한 바 중 임의의 것과 조합하여 이용할 수 있다. 일부 구현예에서, 목표 초점 위치에서 세포 계수 슬라이드의 캡처된 이미지는 픽셀 크기가 0.871 μm인 2592 x 1944 단색 8비트 이미지이다. 전술한 예와는 별도로, 본원에 기재된 바와 같이 세포 계수에 사용되는 이미지는 임의의 적합한 이미지 크기 또는 종횡비를 포함할 수 있고, 임의의 적합한 픽셀 크기 및/또는 다른 이미지 센서 특성을 포함하는 임의의 적합한 이미징 장치를 이용하여 획득될 수 있다. 일부 구현예에서, 이미지는 96 x 96 이미지 크기, 250 x 250 이미지 크기,

또는 다른 이미지 크기를 포함한다.

[0112] 본원에 기재된 동작을 수행하기 위한 임의의 명령어 및/또는 본원에 기재된 동작을 수행하는 것과 관련하여 사용되거나 생성/저장된 데이터(예를 들어, 단색 이미지, 세포 생존도 카운트 데이터)는 휘발성 또는 비휘발성 방식으로 하드웨어 저장 장치(들)(114) 내에 저장될 수 있다.

[0113] 위에서 언급한 바와 같이, 본 예는 목표 초점 위치와 연관되는 단색 이미지에 초점을 맞추지만, 다른 경우에 단색은 동작 206a에 따라 임의의 초점 위치와 연관될 수 있다.

[0114] 동작 206과 연관된 동작 206b는 하나 이상의 전처리 작업을 수행함으로써 전처리된 이미지를 생성하는 단계를 포함한다. 전처리된 이미지는 일부 경우에 전처리된 단색 이미지를 포함할 수 있다. 다양한 전처리 작업은 본 개시내용의 범위 내에 있다. 예를 들어, 동작 206b의 하나 이상의 전처리 작업은 다운샘플링(또는 다운 평균화), 배경 제거. 및/또는 강도 정규화 작업 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 사용자는 동작 206b에 따라 수행될 전처리 기능을 선택할 수 있다.

[0115] 일부 구현예에서, 이미징 시스템(100)은 동작 206b에 따라 하나 이상의 다운샘플링 작업을 수행하기 위해 프로세서(들)(112)를 이용한다. 예를 들어, 일부 경우에, 이미징 시스템(100)은 픽셀 데시메이션을 통해 또는 평균화 필터를 적용함으로써(예를 들어, 각각의 이웃 픽셀의 평균 강도에 기초하여 각 출력 픽셀을 생성함으로써) 다운샘플링을 수행한다. 이미징 시스템(100)은 각 이미지 치수에서 약 1.5 내지 약 4, 또는 약 2의 인자와 같은 소정의 다운샘플링 인자만큼 캡처된 단색 이미지를 다운샘플링할 수 있다(예를 들어, 2592 x 1944 캡처된 이미지를 1296 x 972 다운샘플링된 이미지로 축소). 임의의 다운샘플링 인자는 본 개시내용의 범위 내에 있지만, 일부 경우에 높은 다운샘플링 인자(예를 들어, 4 이상의 인자)로 인해 일부 특징은 다운샘플링된 전처리 이미지에서 제거되거나 왜곡될 수 있다.

[0116] 위에서 언급한 바와 같이, 동작 206b의 하나 이상의 전처리 작업은 배경 제거 작업을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 획득된 이미지는 높거나 고르지 않은 배경을 가질 수 있다. 배경을 제거하면 획득된 이미지 내에서 관심 객체를 더 쉽게 구별할 수 있다. 일부 경우에, 배경 제거는 형광이 낮거나 없는 샘플에 적용될 수 있다. 따라서, 위에서 언급한 바와 같이, 사용자는 (예를 들어, 배경 제거의 수행과 연관된 박스를 체크 또는 체크 해제함으로써) 동작 206b의 일부로서 배경 제거를 수행할지 여부를 선택할 수 있다.

[0117] 도 8은 배경 제거의 개념적 표현을 제공하며, 원시 이미지(802)는 배경(804) 및 객체(806) 둘 모두를 포함한다. 배경 제거는 추정된 배경(808)을 생성하고 원시 이미지(802)로부터 추정된 배경(808)을 차감해서 배경 제거된 이미지(810)를 생성하는 것으로 개념화될 수 있다.

[0118] 배경 제거는 다양한 방식으로 용이하게 될 수 있다. 예를 들어, 각 픽셀에서 반경 r 내 국부 평균을 계산하여 배경을 추정하고 이미지로부터 추정된 배경을 차감하는 것과 같은 저역 통과 필터링 방법에 따라 배경 제거가 수행될 수 있다. 반경 r은 입력 최대 객체 크기(예를 들어, 1과 255 사이로 제한됨)로 정의될 수 있다. 차감하면 평균 값이 고정될 수 있다. 저역 통과 필터링 배경 제거는 브라이트 온 다크, 다크 온 브라이트, 및/또는 기타와 같은 선택된 객체 검출 모드에 따라 수행될 수 있다. 고정된 평균 값은 브라이트 온 다크 모드의 경우 0, 다크 온 브라이트 모드의 경우 최대 값, 및/또는 다른 모드의 경우 중간 값일 수 있다.

[0119] 일부 경우에, 객체 식별을 담당하는 채널이 있는 이미지에 사용하기 위해 저역 통과 필터링 방법이 적용된다. 저역 통과 필터링 방법은 고대비 가장자리(예를 들어, 선명하게 염색된 핵)를 갖는 이미지에서 효율적으로 수행할 수 있다. 저역 통과 필터 방법은 "더러운" 샘플(예를 들어, "플로터 세포"와 같은 면외 형광을 포함)에 기인한 배경을 제거하는 데에도 유익할 수 있다. 일부 경우에, 저역 통과 필터 배경 제거를 위한 파라미터 값은 제거할 배경의 양을 결정하도록 샘플링된 영역에 대응한다. 더 낮은 값은 더 공격적인 것으로 간주될 수 있으며 가장 큰 객체(들)의 직경 범위 내에서 제한될 수 있다. 더 높은 값은 보수적인 것으로 간주될 수 있으며 가장 큰 객체(들)의 직경의 배수 범위에 있을 수 있다.

[0120] 일부 경우에, 배경 제거는 각 이미지 영역에서 각각의 최소 값을 계산하기 위해 입력 이미지를 그리드로 분할하는 단계 및 각각의 최소 값을 통해 표면을 적합하는 단계를 포함할 수 있는 표면 적합 방법을 이용하여 수행될 수 있다. 일부 경우에, (예를 들어, 평균 값 대신) 최소 값을 활용하면 실제 강도 값을 보존한다(그러나, 계산하는 데 시간이 더 오래 걸릴 수 있음).

[0121] 일부 경우에, 표면 적합 방법은 인광체별 항체 레이블링과 같은 강도 의존 측정치를 필요로 하는 이미지에 적용된다. 표면 적합 방법은 전체 세포 염색의 희미한 가장자리를 유지하기 위해 부가적으로 또는 대안적으로 적용될 수 있다. 저역 통과 필터링 방법과 유사하게, 표면 적합 배경 제거를 위한 파라미터 값은 제거할 배경의 양

을 결정하도록 샘플링된 영역에 대응할 수 있으며, 낮은 값은 공격적인 것으로 간주되고 높은 값은 보수적인 것으로 간주된다.

[0122] 일부 경우에, 사용자가 동작 206b에 따라 수행할 배경 제거의 여부 및/또는 유형을 선택할 수 있게 하는 사용자 인터페이스가 제공된다.

[0123] 위에서 언급한 바와 같이, 동작 206b의 하나 이상의 전처리 작업은 정규화 작업을 포함할 수 있다. 정규화 작업은 이미지 픽셀(또는 3D 이미지의 경우 복셀)에 존재하는 강도를 정규화하여 후속 프로세스에 대한 객체당 강도 변화의 영향을 줄이기 위해 수행될 수 있다. 정규화 작업은 전역 정규화(예를 들어, 전체 이미지에 걸쳐 동일한 이미지 통계를 구현함) 또는 커널 기반 정규화 작업을 포함할 수 있다.

[0124] 전술한 전처리 동작(예를 들어, 다운샘플링/다운 평균화, 배경 제거, 정규화)의 임의의 조합은 동작 206b에 따라 수행될 수 있다. 다수의 전처리 작업이 수행되는 경우, 전처리 작업은 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 위에서 언급한 바와 같이, 전처리 작업(들)의 출력은 하나 이상의 전처리된(단색) 이미지(예를 들어, 다운샘플링된/다운 평균화된 이미지, 배경 제거된 이미지, 정규화된 이미지, 다운샘플링된/다운 평균화되고 배경 제거된 이미지, 다운샘플링된/다운 평균화되고 정규화된 이미지, 배경 제거되고 정규화된 이미지, 다운샘플링된 배경 제거되고 정규화된 이미지 등)이다. 하나 이상의 전처리된 이미지는 후속 작업(예를 들어, 동작 206c, 동작 206d 등)을 위해 이용될 수 있다.

[0125] 전처리 작업(들)은 동작 206a를 참조하여 위에서 논의된 단색 이미지에 대해 수행될 수 있다. 일부 경우에, 전처리 작업(들)은 (예를 들어, 일괄 처리를 통해) 동작 206c를 참조하여 이하에서 논의되는 하나 이상의 타일에 대해 수행된다. 본 개시내용의 관점에서, 적어도 일부 전처리 단계는 동작 206d를 참조하여 이하에서 설명되는 합성곱 신경망(CNN)의 기능으로 구현될 수 있거나 또는 CNN과 적어도 부분적으로 독립적인 기능적 아키텍처를 이용할 수 있음을 이해할 것이다.

[0126] 일부 경우에, 전처리 작업이 수행되지 않고, 원시 데이터(예를 들어, 동작 206a의 단색 이미지)는 후속 작업(예를 들어, 동작 206c, 동작 206d 등)에 직접 이용된다.

[0127] 동작 206과 연관된 동작 206c는 전처리된 이미지(이전에 언급한 바와 같이, 전처리된 이미지는 전처리된 단색 이미지를 포함할 수 있음)에 기초하여 하나 이상의 타일 세트를 정의하는 단계를 포함한다. 동작 206c는 일부 경우에 프로세서(들)(112)를 이용하는 이미징 시스템(100)에 의해 수행된다. 하나 이상의 타일 세트를 정의하는 단계는 전처리된 단색 이미지를 그의 가장자리가 복수의 픽셀(또는 복셀)만큼 확장되도록 반사하는 것과 같은 다양한 동작을 포함할 수 있다. 다운샘플링된 이미지에 대해 반사 작업을 수행하면 가장자리가 6개 픽셀, 8개 픽셀, 16개 픽셀, 또는 다른 픽셀 값만큼 확장된 반사된 이미지를 생성할 수 있다. 반사된 이미지를 얻기 위해 다운샘플링된 이미지를 확장하기 위한 픽셀/복셀의 수는 원하는 처리 시간, 이미지 크기 등과 같은 다양한 인자에 기초하여 선택될 수 있다.

[0128] 그런 다음, 이미징 시스템(100)은 소정의 픽셀 중첩(예를 들어, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 또는 16개 픽셀의 중첩, 또는 적절히 다른 픽셀 값 중첩)을 갖는 하나 이상의 타일 세트로 반사된 이미지를 분해할 수 있다. 일 예에서, 이미징 시스템(100)은 반사된 이미지를 128 x 128의 픽셀 크기를 갖는 130개의 타일(또는 다른 또는 동일한 픽셀 크기의 다른 수의 타일)로 분해한다.

[0129] 일부 경우에, 자동화 세포 계수를 용이하게 하기 위한 기계 학습 모듈에 대한 입력을 생성하기 위해(예를 들어, 행위 206d의 CNN), 이미징 시스템(100)은 하나 이상의 타일 세트를 텐서 어레이에 저장하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 동작 206c를 참조하여 위에서 언급한 하나 이상의 타일 세트는 130 x 1 x 128 x 128 텐서 배열(또는 이미지 타일 크기 및 수에 따른 다른 치수의 텐서 어레이)에 저장될 수 있다. 아래에서 설명될 바와 같이, 텐서 어레이는 자동화 세포 계수 및/또는 생존도 결정을 수행하기 위해 기계 학습 모듈에 대한 입력으로 작용할 수 있다.

[0130] 동작 206과 연관된 동작 206d는 합성곱 신경망(CNN)을 사용하여 하나 이상의 타일을 처리하는 단계를 포함한다. 하나 이상의 타일이 텐서 어레이에 저장되는 경우, 동작 206d는 CNN을 사용하여 텐서 어레이를 처리하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 이미징 시스템(100)은 프로세서(들)(112) 및/또는 기계 학습 모듈(들)(118)을 이용하여 동작 206d를 참조하여 전술한 텐서 어레이를 처리한다. 인공 지능 및 기계 학습에 대한 간략한 문맥은 도 4의 동작 204d 및 도 5a 및 도 5b를 참조하여 위에서 제공된다.

[0131] 당업자는, 본 개시내용의 관점에서, 동작 206d에 따라 텐서 어레이를 처리하기 위해 다양한 기계 학습 모델이 이용될 수 있음을 이해할 것이다. 도 9는 이미징 시스템(100)이 자동화 세포 계수 및/또는 생존도 결정을 수행

하는 것의 일부로서 하나 이상의 타일의 처리를 용이하게 하기 위해 이용할 수 있는 하나의 예시적인 신경망을 도시하고 있다. 특히, 도 9는 U-net 합성곱 신경망(900)을 도시하고 있다. 도 9는 입력으로서 (예를 들어, 동작 206d로부터) 하나 이상의 타일 또는 텐서 어레이의 타일(906)을 수신하는 U-net 합성곱 신경망(900)을 도시하고 있으며, 이는 도 9의 U-net 합성곱 신경망(900)이 하나 이상의 타일 또는 텐서 어레이의 각 타일에 대해 수행되도록 구성되는 신경망 처리를 나타내고 있다. U-net 합성곱 신경망(900)은 가변 크기의 직사각형 이미지(예를 들어, 16비트 이미지)와 같은 이미지 입력을 수신하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 이미지 크기는 하나의 치수 또는 두 치수에서 약 150 x 150 내지 약 250 x 250 범위 내에 속할 수 있다. 서로 다른 이미징 양식에 따라 범위가 다를 수 있음을 이해할 것이다; 예를 들어, 유세포 분석 적용 분야의 경우, 입력 이미지(들)는 약 96 x 96 내지 약 248 x 248 범위 내에 있을 수 있다.

[0132] 더 나아가, U-net 합성곱 신경망(900)은 다양한 수 및/또는 유형의 이미지 입력을 수신하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, U-net 합성곱 신경망(900)은 동시 입력으로서 이미지의 배치(예를 들어, 이미지의 z-스택 또는 z-스택의 서브세트) 및/또는 동시 입력으로서 상이한 이미징 양식의 다수 이미지(예를 들어, 하나 이상의 기존 이미지/볼륨 및 동일한 z-위치(들)와 연관된 하나 이상의 위상차 이미지/볼륨)의 배치를 수신하도록 구성될 수 있다.

[0133] 도 9의 U-net 합성곱 신경망(900)은 다운 계층(902) 및 업 계층(904)을 포함한다. 도 9는 또한 다운 계층(902) 및 업 계층(904)이 다양한 구성요소를 포함할 수 있음을 나타내고 있다. 비제한적인 예로서, 도 9는 다운 계층(902)이 합성곱 계층(예를 들어, 2D 합성곱 계층), 배치 정규화 계층(예를 들어, 2D 배치 정규화 계층), 및 ReLu 비선형 함수 계층을 포함하는 피처 식별 계층(예를 들어, 2개의 피처 식별 계층)을 포함하는 구현예를 도시하고 있다. 도 9는 또한 최대 풀링 계층(예를 들어, 2D 최대 풀링 계층)을 포함하는 다운 계층(902)을 도시하고 있다. 다운 계층(902)은 입력 이미지(예를 들어, 타일(906))의 다운샘플링을 단계적으로 용이하게 할 수 있다(예를 들어, 각 단계에서 이미지 크기를 4배로 축소). 일부 경우에, 도 9에 도시된 바와 같이, 이미징 시스템(100)은 다운 계층(902)의 구성요소를 적용하기 전에 2D 배치 정규화를 적용할 수 있다.

[0134] 도 9의 구현예는 또한 두 세트의 업샘플링 계층(예를 들어, 2D 업샘플링 계층) 합성곱 계층(예를 들어, 2D 합성곱 계층), 배치 정규화 계층(예를 들어, 2D 배치 정규화 계층), 및 ReLu 비선형성 함수 계층을 포함하는 업 계층(904)을 도시하고 있다. 업 계층(904)은 다운샘플링된 타일(예를 들어, 다운 계층(902)에 따라 다운샘플링됨)의 업샘플링을 단계적으로 용이하게 할 수 있고(예를 들어, 각 단계에서 이미지 크기를 4배로 증가), 이미징 시스템(100)은 연결 계층(908)을 이용하여 (예를 들어, 다운 계층(902) 처리 중에 사용되거나 생성된 대응하는 이미지에 기초하여) 업샘플링을 수행한다. 일부 경우에, 도 9에 도시된 바와 같이, 이미징 시스템(100)은 업 계층(904)의 구성요소를 적용한 후에 시그모이드 함수를 적용할 수 있다.

[0135] 일부 경우에, U-net 합성곱 신경망(900)은 식별된 목표 초점 위치(또는 다른 초점 위치(들))에 대한 다수의 초점면으로부터의 이미지를 포함하는 훈련 데이터 세트로 훈련된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 합성곱 신경망(900)은 (예를 들어, 전술한 동작 204에 따라) 합성곱 신경망(900)의 강건성을 증가시키고 자동 초점 출력 정확도에 대한 합성곱 신경망(900)의 민감도를 감소시키기 위해 식별된 목표 초점 위치에 대해 -2에서 +2까지의 z-단계 범위의 z-높이에 대해 트레이닝된다. U-net 합성곱 신경망(900)은 훈련 입력으로서 단색 이미지(및/또는 이미지 타일), 및/또는 실측 자료 출력으로서 수동 위치되고 및/또는 식별된 세포 카운트, 살아있는/죽은 결정, 세포 분할, 세포 면적(예를 들어, 개별 세포 및/또는 세포 조합의 경우, μm^2), 세포 의사 직경(예를 들어, 단일항이 완벽하게 원형이라는 가정 하의 세포 직경, μm), 전체 세포 바이너리 마스크, 시드 마스크, 및/또는 다른 정보(예를 들어, 세포 이미지가 처리 가능한지 여부 및/또는 세포가 관심 영역에 접해 있는지 여부를 나타내는 태그)를 포함하는 훈련 데이터를 사용하여 지도 또는 부분 지도 방식으로 훈련될 수 있다. 실측 자료는 인간 주석/레이블링/태깅/분할을 통해 얻을 수 있고, 및/또는 적절한 이미징 양식(예를 들어, 명시야, 형광)을 이용하여 캡처된 이미지를 사용하여 적어도 부분적으로 생성될 수 있다. 훈련 데이터는 IMMUNO-TROL, 대식 세포, 주르카트, CAR-T, PBMC, 및/또는 기타와 같은 다양한 유형의 세포를 캡처하는 이미지를 포함할 수 있다. 이미지는 하나 이상의 상이한 Z 위치와 연관될 수 있다. 일부 경우에, 훈련 데이터 세트(들)의 이미지는 최종 사용 중에 수행될 수 있는 전처리 작업(들)(예를 들어, 다운샘플링/다운 평균화, 배경 제거, 정규화 등)에 따라 전처리된다. 훈련 입력은 잔해가 있는 이미지를 부가적으로 또는 대안적으로 포함할 수 있고, 이를 통해 모델은 생세포/사세포(세포 덩어리 포함)와 잔해를 구별할 수 있다. 일부 경우에, 훈련 데이터는 생세포 또는 사세포와 크기가 유사한 글래스 비드(예를 들어, 1 μm, 2.5 μm, 3.6 μm, 5.5 μm, 9.9 μm, 14.6 μm, 30.03 μm)와 같은 제어 객체를 포함하여 U-net 합성곱 신경망(900)이 세포와, 세포는 아니지만 세포와 유사한 물리적 특성

(예를 들어, 크기 및 형상)을 공유하는 객체를 강력하게 구별할 수 있게 한다.

[0136] 이전에 언급한 바와 같이, U-net 합성곱 신경망(900)은 다양한 수 및/또는 유형의 이미지 입력을 수신하도록 구성될 수 있다. 대응하게, U-net 합성곱 신경망(900)은 동시 입력으로서 이미지의 배치(예를 들어, 이미지의 z-스택 또는 z-스택의 서브세트) 및/또는 동시 입력으로서 상이한 이미징 양식의 다수 이미지(예를 들어, 하나 이상의 기존 이미지/볼륨 및 동일한 z-위치(들)와 연관된 하나 이상의 위상차 이미지/볼륨)의 배치를 사용하여 훈련될 수 있다.

[0137] 본 개시내용의 관점에서, U-net 합성곱 신경망(900)(또는 본원에서 논의된 기타 인공 지능 모듈(들))이 위에서 논의된 훈련 데이터 세트에 대한 초기 훈련 후에 추가로 훈련 및/또는 개선될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, U-net 합성곱 신경망(900)은 세포 분석의 특정 분야에 대해 획득된 훈련 데이터에 대해 추가로 훈련될 수 있다.

[0138] 도 9에 도시된 바와 같이, U-net 합성곱 신경망(900)의 출력은 다양한 의사 확률 맵(910)을 포함하거나 생성하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 도 9는 (i) 생세포에 대한 중심 위치를 나타내는 생세포 위치 확률 맵(예를 들어, 생세포 시드 우도 이미지), (ii) 생세포 마스크 확률 맵(살아 있는 전체 세포 우도 이미지), (iii) 사세포에 대한 중심 위치를 나타내는 사세포 위치 확률 맵(사세포 시드 우도 이미지), 및 (iv) 사세포 마스크 확률 맵(죽은 전체 세포 우도 이미지)을 포함하는 U-net 합성곱 신경망(900)의 출력 의사 확률 맵(910)을 도시하고 있다. 예를 들어, 도 9의 의사 확률 맵(910)은 동작 206d에 따라 획득된 텐서 어레이의 타일(906)에 표현된 생세포 및 사세포의 예측된/가능한 위치 및 형상/크기를 나타낸다.

[0139] 위에서 언급한 바와 같이, U-net 합성곱 신경망(900)은 동작 206d에 따라 획득된 텐서 어레이의 각 타일(예를 들어, 타일(906))에서 작동할 수 있다. 따라서, 130 x 1 x 128 x 128 텐서 어레이의 예의 경우, U-net 합성곱 신경망(900)은 텐서 어레이에 표현된 각 단일 타일에 대해 4개의 의사 확률 맵을 생성할 수 있고, 이러한 의사 확률 맵(U-net 합성곱 신경망(900)으로부터의 출력임)은 130 x 4 x 128 x 128 텐서 어레이에 저장될 수 있다.

[0140] 도 9에 제시되고 동작 206d를 참조하여 논의된 예는 U-net 합성곱 신경망(900)을 통해 특정 의사 확률 맵 세트를 출력(또는 출력에 기초하여 생성)하는 단계를 포함하며, U-net CNN의 출력의 다른 범위/유형은 본 개시내용의 범위 내에 있다. 예를 들어, 일부 경우에, U-net CNN의 출력은 생세포와 사세포를 구별하지 않고, 세포 위치를 나타내는 시드 우도 이미지 및/또는 생세포와 사세포 둘 모두에 대한 정보(둘 다 존재하는 경우)를 포함하는 세포 형상/크기를 나타내는 전체 세포 우도 이미지를 생성한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 세포 계수 기능은 세포 형상/크기/특징 검출과 독립적으로 구현되어 U-net CNN은 적어도 시드 우도 이미지를 출력하며, 이에 대해 연결된 구성요소 분석은 (예를 들어, 세포 생존도 및/또는 세포 형상/크기/특징도 결정하지 않고) 세포 카운트를 결정하기 위해 수행될 수 있다. 이러한 기능은 비제한적인 예로서 유세포 분석 시스템에서 바람직할 수 있다.

[0141] U-net CNN과 연관된 입력 및 출력의 추가적인 개념적 표현이 도 10에 제공된다. 도 10은 전처리된 단색 이미지 또는 전처리된 단색 이미지 타일을 포함할 수 있는 예시적인 입력 이미지(1002)를 도시하고 있다. 입력 이미지(1002)는 위에서 논의된 U-net 합성곱 신경망(900)에 원칙적으로 대응하는 U-net CNN(1004)에 대한 입력으로 이용된다. 도 10은 또한 서로 중첩된 시드 우도 이미지(1008) 및 전체 세포 우도 이미지(1010)를 포함하는 예시적인 출력(1006)을 도시하고 있다.

[0142] 본 예는, 적어도 일부 측면에서, 의사 확률 맵(들)을 획득하기 위해 U-net CNN을 이용하는 것에 초점을 맞추고 있지만, 일부 실시예에서 기계 학습 중심 텍스처 검출 및/또는 커널 검출 방법과 같은 다른 모듈이 일부 실시예에서 이용될 수 있다.

[0143] 동작 206과 연관된 동작 206e는 합성곱 신경망의 출력에 기초하여 복수의 의사 확률 맵을 구성하는 단계를 포함하고, 복수의 의사 확률 맵은 적어도 시드 우도 이미지 및/또는 전체 세포 우도 이미지를 포함한다. 위에서 언급한 바와 같이, 일부 경우에, U-net 합성곱 신경망(900)으로부터의 출력은 130 x 4 x 128 x 128 텐서 어레이(또는 사용된 특정 입력에 적합한 다른 크기의 텐서 어레이)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 이미징 시스템(100)은 합성곱 신경망의 출력(예를 들어, 130 x 4 x 128 x 128 텐서 어레이)을 8비트 형식 텐서로 변환하고 8비트 형식 텐서를 이미지 스티칭하여 동작 206e의 복수의 의사 확률 맵을 구성할 수 있다. 예를 들어, 130 x 4 x 128 x 128 텐서 어레이를 8비트 형식으로 변환하는 것은 텐서 어레이를 255와 같은 적합한 승수로 곱하는 것을 포함할 수 있고, 8비트 텐서 형식을 이미지 스티칭하는 것은 8비트 텐서 형식의 타일로부터 4개의 전체 크기의 의사 확률 맵을 구성하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 4개의 결과적인 의사 확률 맵은 도 9의

의사 확률 맵(910)과 유사한 표현(예를 들어, 생세포 위치, 생세포 마스크, 사세포 위치, 및 사세포 마스크), 또는 도 10의 출력(예를 들어, 시드 우도 이미지 및 전체 세포 우도 이미지)을 포함할 수 있다.

[0144] 동작 206과 연관된 동작 206f는 하나 이상의 시드 우도 이미지에 기초하여 하나 이상의 마스크를 생성하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에, 이미징 시스템(100)은 4개의 전체 크기의 의사 확률 맵(예를 들어, 도 9의 의사 확률 맵(910)에 대응함)을 임계화하여 이진화된 위치 맵을 생성할 수 있다. 하나 이상의 마스크는 하나 이상의 시드 우도 이미지에 표현된 하나 이상의 객체(예를 들어, 세포)에 대한 픽셀 위치를 정의하거나 나타낼 수 있다. 따라서, 일부 경우에, 하나 이상의 마스크는 세포 카운트를 나타낼 수 있다.

[0145] 하나 이상의 마스크를 생성하기 위한 다양한 기법은 75% 우도 이상의 임계 값을 적용하는 것과 같이 본 개시내용의 범위 내에 있다. 일부 경우에, 픽셀 강도에서 192 이상의 임계치를 이용하는 것은 0.75 x 255 이상의 의사 확률을 나타낸다. 비제한적인 예로서 약 50% 내지 약 90% 범위 내의 임계 값과 같은 다양한 임계 값은 본 개시내용의 범위 내에 있다. 연결형 구성요소 레이블링은 출력 이미지(들) 내의 연결된 영역을 검출하기 위해 추가로 적용될 수 있다. 하나 이상의 마스크는 연결형 구성요소 레이블에 기초하여 생성될 수 있다. 부가적으로 또는 대안적으로, 하나 이상의 마스크는 딥 러닝 알고리즘을 이용하여 생성될 수 있다.

[0146] 일부 구현예에서, 이미징 시스템(100)은 다른 처리 단계를 통해 무시된 잠재적인 세포를 캡처하려고 시도하기 위한 팽창 처리와 같은 이진화된 위치 맵에 대해 추가 이미지 처리 작업을 수행한다.

[0147] 동작 206과 연관된 동작 206g는 적어도 하나 이상의 전체 세포 우도 이미지 및 하나 이상의 마스크에 기초하여 하나 이상의 분할된 이미지를 생성하는 단계를 포함한다. 하나 이상의 분할된 이미지는 세포 카운트 및/또는 세포 생존도 카운트를 표시/제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 이미징 시스템(100)은 하나 이상의 시드 우도 이미지에 표현된 객체(들)(예를 들어, 세포(들))의 픽셀/복셀 위치로부터 계산된 거리 맵에 적용된 유역 변환을 통해 하나 이상의 분할된 이미지를 생성한다. 하나 이상의 분할된 이미지는 하나 이상의 전체 세포 우도 이미지에 의해 한정될 수 있고(예를 들어, 객체(들)의 각각의 마스크에 의해 한정됨), 이에 따라 각 픽셀은 객체 또는 배경에 할당된다. 바이너리 또는 강도 기반 유역 방법은 본 개시내용의 범위 내에 있다. 도 11은 시드 우도 이미지(1102) 및 전체 세포 우도 이미지(1104)에 기초하여 분할된 이미지(1108)를 생성하기 위해 유역 변환(1106)을 이용하는 예시적인 표현을 나타내고 있다. 시드 우도 이미지(1102)에 의해 표현되는 서로 다른 객체는 숫자로 레이블링된다(예를 들어, "1", "2", "3"). 분할된 이미지(1108)는 시드 우도 이미지(1102)의 서로 다른 객체(객체 1, 2 및 3)로부터 확대된 별도의 객체(분할된 이미지(1108)에서 대응하게 "1", "2", 및 "3"으로 레이블링됨)를 예시한다.

[0148] 또한, 또는 유역 방법에 대한 대안으로서, 하나 이상의 분할된 이미지의 생성을 용이하게 하기 위해 다른 기법이 이용될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 예를 들어 75% 우도보다 큰 시드 우도 이미지 내의 모든 픽셀을 마스크 구조에 할당하여(위에서 언급한 바와 같이, 다른 임계 값이 이용될 수 있음) 세포의 그룹화를 단일 객체로 취급하는 하나 이상의 분할된 이미지가 생성될 수 있다. 이러한 접근법은 "일 객체" 접근법으로 간주될 수 있으며 (개별 객체보다는) 단일 객체에 대해 다운스트림 계산이 수행되게 할 수 있다. 이러한 접근법은 전산 리소스가 제한된 경우에 유용할 수 있다. 단일 객체에 대한 세포 형태학적 측정치는 위에서 논의된 시드 우도 이미지에 의해 식별된 시드의 수를 검증하는 데 사용될 수 있다. 도 12는 시드 우도 이미지(1202) 및 전체 세포 우도 이미지(1204)에 기초하여 분할된 이미지(1208)를 생성하기 위해 하나의 객체 작업(1206)을 이용하는 예시적인 표현을 나타내고 있다. 시드 우도 이미지(1202)에 의해 표현되는 서로 다른 객체는 숫자로 레이블링된다(예를 들어, "1", "2", "3"). 분할된 이미지(1208)는 시드 우도 이미지(1202)의 서로 다른 객체(객체 1, 2 및 3)로 구성된 단일 객체(분할된 이미지(1108)에서 "1"로 레이블링됨)를 예시한다.

[0149] 다른 예로서, 하나 이상의 분할된 이미지는 딥 러닝 모듈을 이용하여 생성될 수 있다. 딥 러닝 모듈은 시드/전체 세포 우도 이미지 입력 및 분할된 이미지 실측 자료 출력을 포함하는 훈련 데이터를 이용하여 훈련될 수 있다. 일부 경우에, 딥 러닝 모듈을 이용하면 중첩 세포를 정확하게 분할할 수 있다. 도 13은 시드 우도 이미지(1302) 및 전체 세포 우도 이미지(1304)에 기초하여 분할된 이미지(1308)를 생성하기 위해 딥 러닝 모듈(1306)을 이용하는 예시적인 표현을 나타내고 있다. 시드 우도 이미지(1302)에 의해 표현되는 서로 다른 객체는 숫자로 레이블링된다(예를 들어, "1", "2", "3"). 분할된 이미지(1308)는 시드 우도 이미지(1302)의 서로 다른 객체(객체 1, 2 및 3)로부터 확대된 별도의 객체(분할된 이미지(1308)에서 대응하게 "1", "2", 및 "3"으로 레이블링됨)를 예시한다.

[0150] 하나 이상의 분할된 이미지는 일부 경우에 사용자 인터페이스에 표시될 수 있는 세포 카운트 및/또는 세포 생존도 카운트에 대한 기준을 나타내거나 제공하여 하나 이상의 사용자에게 세포 카운트 및/또는 세포 계수 슬라이

드에 표현된 세포 생존도 카운트를 알릴 수 있다. 일부 경우에, 세포 카운트에 더하여, 검출된 세포의 하나 이상의 특징을 결정하기 위해 하나 이상의 분할된 이미지를 사용하여 하나 이상의 피처 계산 작업이 수행될 수 있다. 피처는 세포 단위로 추출될 수 있다. 예를 들어, 이미징 시스템(100)은 하나 이상의 분할된 이미지 내에 표현된 세포에 타원 적합을 수행할 수 있다. 하나 이상의 분할된 이미지의 세포에 대한 타원 적합은 타원을 연결형 구성요소에 적합시키기 위해 전술한 기법을 이용할 수 있다(예를 들어, 도 4의 동작 204b 참조). 하나 이상의 분할된 이미지의 세포에 적합한 타원은 객체 크기(예를 들어, μm)의 측정치 제공, 객체 크기의 히스토그램 제공, 픽셀 강도 제공, 객체 원형도 계산을 위한 기준 제공, 및/또는 기타와 같은 세포 계수 슬라이드에서 이미징된 세포와 관련된 유리한 데이터 획득을 용이하게 할 수 있다. 검출된 세포에 대해 획득될 수 있는 특징의 추가 예는 객체 번호, 객체 중심(예를 들어, x-중심, y-중심, z-중심 등과 같은 치수당 객체 중심), 객체 폭(예를 들어, 객체를 포함하는 최소 경계 상자의 폭), 객체 높이(예를 들어, 객체를 포함하는 최소 경계 상자의 높이), 픽셀 크기(예를 들어, x-픽셀 크기, y-픽셀 크기, z-픽셀 크기 등과 같은 치수당 픽셀 크기), 면적, 둘레, 둘레 대 면적, 섬유 길이(예를 들어, 척추를 따라 측정된 객체의 길이), 섬유 폭(예를 들어, 면적 및 길이로부터 추정된 객체의 폭), 중심(예를 들어, x-중심, y-중심), 배향(예를 들어, 객체 정렬 경계 상자의 각도 배향), 일관성(예를 들어, 객체 내 하위 구조의 정렬의 측도), 장반경, 단반경, (예를 들어, z축을 따른) 회전 반경, 상자 길이(예를 들어, 객체 정렬 경계 상자의 길이), 상자 폭(예를 들어, 객체 정렬 경계 상자의 폭), 길이 대 폭 비율, 상자 채우기 비율, 각 객체를 포함하는 픽셀 수, 객체 강도(예를 들어, 최대 강도, 최소 강도, 총 강도, 평균 강도, 강도의 표준 편차, 강도의 왜도, 강도의 첨도, 강도의 엔트로피 등), 방사형 강도 모멘트(예를 들어, 평균 방사형 강도, 방사형 강도의 표준 편차, 방사형 강도의 왜도, 방사형 강도의 첨도, 방사형 거리 등), 객체 동시 발생(예를 들어, 최대 확률, 대비, 엔트로피, 또는 마스크 내의 모든 픽셀의 강도 분포의 2D 동시 발생의 각도 2차 모멘트), 객체 크기(예를 들어, 객체의 면적과 동일한 면적을 가진 원의 직경), 등가 구체 메트릭(예를 들어, 직경, 표면적, 또는 등가 원 또는 구체의 체적), 등가 타원에 대한 모멘트(예를 들어, 등가 타원의 폭에 대한 길이의 비율, 장축 또는 단축에 대한 회전 면적 등가 타원에 의해 생성된 타원체의 체적 등), 객체 거리(예를 들어, 객체로부터 가장 가까운 이웃 객체까지의 거리, 객체로부터 다른 모든 객체까지의 평균 거리, 객체로부터 다른 모든 객체까지 거리의 표준 편차 등), 객체 구배 비율(예를 들어, 객체 마스크 내의 내부 영역 또는 외부 영역의 강도 구배, 객체 마스크 내의 내부 영역과 외부 영역 사이의 강도 구배의 비율), 표면적 밀도(예를 들어, 그 영역에 의해 정규화된 객체 내의 모든 픽셀의 총 강도 차이), 및/ 또는 기타를 포함한다. 전술한 특징 중 임의의 것은 적절한 방식으로(예를 들어, 픽셀 강도에 따라) 가중될 수 있다. 이러한 데이터는 세포 계수 슬라이드에 표현된 생세포 및/또는 사세포에 대해 얻을 수 있으며, 일부 경우에 소비자 보고서에 저장되고 (예를 들어, 통신 모듈(들)(108)을 사용하여) 수출을 위해 준비/제공될 수 있다.

[0151] 더 나아가, 도 2를 참조하여 위에서 언급한 바와 같이, 하나 이상의 분할된 이미지에 적합한 타원은 시스템이 (예를 들어, 도 2의 흐름도(200)의 동작 208에 따라) 세포 생존도 카운트의 표현을 디스플레이하게 할 수 있다.

[0152] 예를 들어, 이제 도 14를 참조하면, 개시된 AI 지원 자동 초점 및 자동화 세포 생존도 카운트 시스템에 의한 처리 후의 예시적인 결과를 나타내는 이미지가 도시되어 있다. 인공 신경망(예를 들어, 도 9에 도시된 U-net 합성곱 신경망)을 통해 개별 타일 처리로부터 얻은 생세포/사세포의 위치 및 마스크를 사용하여 의사 확률 맵을 생성하고, 위에서 논의된 일련의 이미지 처리 및 타원 적합 단계 후, 결과적인 타원 맵은 생세포에 대한 실선 타원 마커(1402) 및 사세포에 대한 파선 타원 마커(1404)를 포함하고 생세포와 사세포를 명확하게 식별하기 위해 대응하는 명시야 이미지(1400) 위에 오버레이된다. 일부 실시예에서, 생세포와 사세포는 이미징 시스템과 연관된 디스플레이(예를 들어, 도 1의 이미징 시스템(100)의 디스플레이(104))에서 볼 수 있는 하나 이상의 이미지에서 시각적으로 구별된다. 예를 들어, 생세포는 특정 색상(예를 들어, 녹색)으로 윤곽, 음영, 및/또는 이와 달리 강조될 수 있는 반면, 사세포는 다른 색상(예를 들어, 적색)으로 윤곽, 음영, 및/또는 이와 달리 강조될 수 있다.

[0153] 개시된 시스템 및 방법은 단일 z-스택 슬라이스(예를 들어, 극성 역전 현상)로부터 쉽게 명백하지 않은 z-스택의 정보를 이용할 수 있기 때문에, 개시된 시스템은 최소한의 처리 주기를 사용하고 추가적인 처리 하드웨어를 필요로 하지 않고 생세포와 사세포의 혼합물을 유리하게 자동 초점화할 수 있다. 이러한 개선된 자동 초점 방법은 임의의 주어진 샘플에서 목표 초점 위치의 신속하고 신뢰 가능한 식별을 가능하게 하고, 자동화 세포 생존도 계수의 개시된 방법을 가능하게 하기 위한 유용한 제1 단계이다. 위에서 논의된 자동 초점 방법과 유사하게, 본원에 개시된 자동화 세포 계수 및/또는 세포 생존도 계수의 개시된 방법은 경쟁하는 종래 기술 시스템 및 방법에 비해 의미 있는 개선이다.

[0154] 예를 들어, 도 15a 내지 도 15c에 도시된 바와 같이, 동일한 기본 이미지가 평가되었고 각각의 이미지 내에서

생세포와 사세포의 수 및 위치로 주석이 달렸다. 도 15a에 도시된 이미지는 생세포와 사세포의 수 및 위치에 주석을 단 숙련된 생물학자에 의해 평가되었다. 도 15a의 이미지는 정확하고 정밀하게 주석이 달린 것으로 결정되었고, 본원에 개시된 바와 같이 자동화 세포 식별 및 생존도의 종래 기술 방법과 예시적인 AI 지원 자동 초점 및 자동화 세포 생존도 카운트 방법 사이의 정확도 및 정밀도의 비교를 위한 양성 대조군으로서 제공되었다.

[0155] 종래 기술의 자동화 세포 식별 및 생존도 방법에 의해 생세포와 사세포의 수 및 위치로 평가되고 주석이 달린 이미지를 예시한 도 15b에 도시된 바와 같이, 종래 기술의 방법은 세포 클러스터 내의 세포 수를 정확하게 분할 및 식별하지 못하고, 단분산된 세포를 단일 세포로 일관되게 식별하지 못하고, 생세포/사세포를 정확하게 구별하지 못하고, 잔해를 무시하지 못하며, 대신 관찰 영역 내의 잔해 부분을 군집화되고 단분산된 생세포/사세포의 모음으로 식별한다.

[0156] (예를 들어, 도 15b에 예시된 바와 같이) 종래 기술 방법과 대조적으로, AI 지원 자동 초점 및 자동화 세포 생존도 카운트를 위해 본원에 개시된 시스템 및 방법은 도 15c에 도시된 바와 같이 (생물학자가 주석을 단 제어군에 비해) 생세포/사세포의 수를 적절하게 분할 및 계수하고 추가로 잔해를 방지한다. 도 15a 내지 도 15c에 예시된 바와 같이(및 12개의 서로 다른 세포 유형 간에 반복적으로 도시됨 - 데이터는 도시되지 않음), 개시된 솔루션은 이전 이미지 처리 방법에 비해 세포 분할 및 잔해에 대한 구별뿐만 아니라, 생존도 카운트의 정확도에서 상당한 개선을 보여주었다. 이러한 개선은 단분산 및 응집된 세포 시료에 걸쳐 반복적으로 발생하는 것으로 나타났다.

[0157] 예제 데이터 구조 세부사항

[0158] 다음 논의는 본원에 개시된 다양한 구성요소/요소와 연관될 수 있는 예제 데이터 구조를 제공한다. 이미지는 픽셀 값의 배열 및 수반되는 메타데이터를 포함할 수 있는 이미지 클래스에 의해 정의될 수 있다. 픽셀 값은 Byte, SByte, UInt16, Int16, Int32, UInt32, Int64, UInt64, Single, Double 등과 같은 다양한 형태를 취할 수 있다. 메타데이터는 비제한적인 예로서, 픽셀 데이터 유형, 픽셀당 비트, 픽셀당 바이트, 픽셀 오프셋, 스트라이드(예를 들어, 이미지의 영역이 픽셀을 복사하지 않고 잘려질 수 있게 함), 웰 내의 XYZ 위치(예를 들어, 마이크로미터 단위), XYZ 픽셀 크기, 이미지 치수(폭, 높이), 획득 시간, 강도 제어 설정(예를 들어, 노출 시간, 게인, 비닝) 및/또는 기타를 포함할 수 있다. 이미지 클래스는 그레이스케일 및/또는 색상(RGB)을 지원할 수 있다. 색상이 사용되면, 각 픽셀은 대응하는 색상 값(예를 들어, RGB 색상 값 또는 다른 색상 시스템에 따른 값)을 포함할 수 있다. 이미지 클래스는 직렬화될 수 있고 및/또는 (예를 들어, 색상과 RGB 사이에서) 상이한 유형으로 변환될 수 있다. 이미지 리더는 임의의 스트림(파일, 메모리, 파이프)을 통해 표준 파일 형식으로부터 이미지 클래스를 읽고/쓰는 데 이용될 수 있다.

[0159] 마스크는 픽셀 인덱스 목록 및/또는 픽셀이 속한 경계 상자를 정의할 수 있다. 마스크 클래스는 입력(예를 들어, 진실 데이터 정의용) 및 출력(예를 들어, 객체 위치 정의용)으로 사용될 수 있다. 경계 상자는 객체를 포함하는 최소의 경계 상자일 수 있고, 이를 통해 마스크 정의를 획득된 필드와 독립적으로 유지할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 제2 이미지 세트가 제1 이미지 세트와 완전히 동일한 위치와 연관되지 않은 경우에도 (예를 들어, 제2 이미지 세트는 다른 배율 및/또는 XYZ 위치와 연관될 수 있음), 마스크는 하나의 이미지 세트(예를 들어, 하나의 시점, 하나의 패스)로부터 추출되고 제2 이미지 세트(예를 들어, 다른 시점, 다른 패스)에 적용될 수 있다. 마스크 클래스는 경계 상자 정의 간에 픽셀 목록을 변환하는 방법을 제공할 수 있다. 일부 경우에, (예를 들어, 이미지와 정합하도록 마스크를 조정하는 대신) 마스크와 정합하도록 이미지를 교대로 조정할 수 있다. 예를 들어, 이미지 클래스는 마스크와 정합하도록 경계 상자를 "잘라내기" 위한 방법을 제공할 수 있다(예를 들어, 컷아웃은 이미지 픽셀 값을 실제로 복사하지 않고 픽셀 오프셋 및 스트라이드만 변경할 수 있음). 마스크 클래스로부터 형상(예를 들어, 타원, 직사각형, 다각형)으로 및/또는 그 반대로 변환하기 위해 확장 방법을 이용할 수 있다. 일부 경우에, 마스크를 형상으로 변환하면 손실이 발생할 수 있지만(예를 들어, "최적합(best-fit)"), 여전히 마스크를 표시하기 위한 편리한 방법을 제공할 수 있다.

[0160] 출력 데이터는 이중, 정수, 불(Boolean), 일시, 이중 열거, 정수 열거, 문자열 열거, 문자열, 바이너리, 1D, 2D, 또는 전술한 임의의 것 중 N-D 어레이 등과 같은 다양한 데이터 유형을 포함할 수 있다.

[0161] 본 개시내용의 컴퓨터 시스템

[0162] 컴퓨터 시스템이 점점 더 다양한 형태를 취하고 있음을 이해할 것이다. 본 설명 및 청구범위에서, "컴퓨터 시스템" 또는 "컴퓨팅 시스템"이란 용어는 프로세서에 의해 실행될 수 있는 컴퓨터 실행 가능 명령어를 가질 수 있는 물리적이고 유형적인 메모리 및 적어도 하나의 물리적이고 유형적인 프로세서를 포함하는 임의의 장치 또

는 시스템(또는 이의 조합)을 포함하는 것으로 광범위하게 정의된다. 비제한적인 예로서, 본원에 사용된 바와 같은 "컴퓨터 시스템" 또는 "컴퓨팅 시스템"이란 용어는 개시된 이미징 시스템 중 그와 연관된 광학 및 기계 구성요소와 전기적으로 통신하며 본원에 개시된 다양한 자동 초점 및/또는 세포 생존도 계수 방법을 수행하도록 작동 가능한 부분을 포함하도록 의도된다. 이와 같이, 본원에 사용된 바와 같은 "컴퓨터 시스템" 또는 "컴퓨팅 시스템"이란 용어는 자동화 이미지 캡처 및 처리를 제어(예를 들어, 목표 초점 위치를 결정 및/또는 자동화 세포 생존도 계수를 수행)하는 것 외에 스테이지/샘플 이동과 관련된 작동 명령을 실행할 수 있다. 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 본원에 개시된 컴퓨팅 시스템은 개시된 이미징 시스템의 구성요소 부분임을 이해해야 한다.

[0163] 개시된 컴퓨터 시스템의 메모리 구성요소는 임의의 형태를 취할 수 있으며 컴퓨팅 시스템의 특성과 형태에 따라 달라질 수 있다. 메모리는 휘발성 메모리, 비휘발성 메모리 또는 이 둘의 일부 조합을 포함하는 물리적 시스템 메모리일 수 있다. "메모리"란 용어는 본원에서 물리적 저장 매체와 같은 비휘발성 대용량 스토리지를 지칭하기 위해 사용될 수도 있다.

[0164] 본원에 개시된 컴퓨팅 시스템은 종종 "실행 가능 구성요소"로 지칭되는 다수의 구조를 저장한 것으로 이해된다. 예를 들어, 컴퓨팅 시스템의 메모리는 실행 가능 구성요소를 포함할 수 있다. "실행 가능 구성요소"라는 용어는 소프트웨어, 하드웨어, 또는 이들의 조합일 수 있는 구조로 컴퓨팅 분야의 당업자에게 잘 이해되는 구조에 대한 명칭이다.

[0165] 예를 들어, 소프트웨어로 구현될 때, 당업자는 실행 가능 구성요소의 구조가 컴퓨팅 시스템에서 하나 이상의 프로세서에 의해 실행될 수 있는 소프트웨어 객체, 루틴, 방법 등을 포함할 수 있으며, 이는 이러한 실행 가능 구성요소가 컴퓨팅 시스템의 힙에 존재하는지 여부 또는 실행 가능 구성요소가 컴퓨터 판독 가능 저장 매체에 존재하는지 여부에 관계없음을 이해할 것이다. 실행 가능 구성요소의 구조는, 컴퓨팅 시스템의 하나 이상의 프로세서에 의해 실행될 때 컴퓨팅 시스템이 본원에 설명된 기능 및 방법과 같은 하나 이상의 기능을 수행하도록, 작동 가능한 형태로 컴퓨터 판독 가능 매체에 존재한다. 이러한 구조는, 실행 가능 구성요소가 바이너리인 경우와 같이, 프로세서에 의해 직접 컴퓨터 판독 가능할 수 있다. 대안적으로, 그 구조는 프로세서에 의해 직접 해석 가능한 바이너리를 생성하기 위해 (단일 스테이지에서든 다수 스테이지에서든) 해석 가능 및/또는 컴파일되도록 구조화될 수 있다.

[0166] "실행 가능 구성요소"라는 용어는 또한, 예를 들어 필드 프로그래머블 게이트 어레이(FPGA), 주문형 반도체(ASIC), 프로그램별 표준 제품(ASSP), 시스템 온 칩 시스템(SOC), 복합 프로그래머블 로직 장치(CPLD), 또는 기타 특수 회로 내의, 하드웨어 로직 구성요소에서 독점적으로 또는 거의 독점적으로 구현되는 구조를 포함하는 것으로 당업자에 의해 잘 이해된다. 따라서, "실행 가능 구성요소"라는 용어는, 소프트웨어, 하드웨어, 또는 이들의 조합으로 구현되는지 여부에 관계없이, 컴퓨팅 분야의 당업자에 의해 잘 이해되는 구조에 대한 명칭이다.

[0167] "구성요소", "서비스", "엔진", "모듈", "제어", "생성기" 등의 용어도 본 설명에서 사용될 수 있다. 본 설명 및 이 경우에 사용된 바와 같이, 이러한 용어는 (수정 조항을 이용하거나 이용하지 않고 표현된 것과 관계없이) 또한 "실행 가능 구성요소"라는 용어와 동의어로 의도되므로 컴퓨팅 분야의 당업자에 의해서도 잘 이해되는 구조를 갖는다.

[0168] 모든 컴퓨팅 시스템이 사용자 인터페이스를 필요로 하지는 않지만, 일부 실시예에서 컴퓨팅 시스템은 사용자로부터/사용자에게 정보를 전달하는 데 사용하기 위한 사용자 인터페이스를 포함한다. 사용자 인터페이스는 입력 메커니즘뿐만 아니라 출력 메커니즘을 포함할 수 있다. 본원에 설명된 원리는 장치의 특성에 따라 좌우될 정확한 출력 메커니즘 또는 입력 메커니즘에 제한되지 않는다. 그러나, 출력 메커니즘은 예를 들어 스피커, 디스플레이, 촉각 출력 등을 포함할 수 있다. 입력 메커니즘의 예로는 예를 들어 마이크로폰, 터치스크린, 카메라, 키보드, 스타일러스, 마우스, 또는 다른 포인터 입력, 임의의 유형의 센서 등을 포함할 수 있다.

[0169] 따라서, 본원에 기재된 실시예는 특수 목적 또는 범용의 컴퓨팅 시스템을 포함하거나 활용할 수 있다. 본원에 기재된 실시예는 또한 컴퓨터 실행 가능 명령어 및/또는 데이터 구조를 전달하거나 저장하기 위한 물리적 및 다른 컴퓨터 판독 가능 매체를 포함한다. 이러한 컴퓨터 판독 가능 매체는 범용 또는 특수 목적의 컴퓨팅 시스템에 의해 액세스될 수 있는 임의의 이용 가능한 매체일 수 있다. 컴퓨터 실행 가능 명령어를 저장하는 컴퓨터 판독 가능 매체는 물리적 저장 매체이다. 컴퓨터 실행 가능 명령어를 전달하는 컴퓨터 판독 가능 매체는 전송 매체이다. 따라서, 비제한적인 예로서, 본원에 개시되거나 구상된 실시예는 저장 매체 및 전송 매체인 적어도 2개의 분명히 상이한 종류의 컴퓨터 판독 가능 매체를 포함할 수 있다.

[0170] 컴퓨터 판독 가능 저장 매체는 RAM, ROM, EEPROM, 솔리드 스테이트 드라이브("SSD"), 플래시 메모리, 상변화 메모리("PCM"), CD-ROM이나 다른 광학 디스크 스토리지, 자기 디스크 스토리지나 다른 자기 저장 장치, 또는 컴퓨터 실행 가능 명령어 또는 데이터 구조의 형태로 원하는 프로그램 코드를 저장하는 데 사용될 수 있고 본 발명의 개시된 기능을 구현하기 위해 범용 또는 특수 목적의 컴퓨팅 시스템에 의해 액세스 및 실행될 수 있는 기타 물리적이고 유형적인 저장 매체를 포함한다. 예를 들어, 컴퓨터 실행 가능 명령어는 컴퓨터 프로그램 제품을 형성하기 위해 하나 이상의 컴퓨터 판독 가능 저장 매체에서 구현될 수 있다.

[0171] 전송 매체는 컴퓨터 실행 가능 명령어 또는 데이터 구조의 형태로 원하는 프로그램 코드를 전달하는 데 사용될 수 있고 범용 또는 특수 목적의 컴퓨팅 시스템에 의해 액세스 및 실행될 수 있는 네트워크 및/또는 데이터 링크를 포함할 수 있다. 전술한 내용의 조합도 컴퓨터 판독 가능 매체의 범위 내에 포함되어야 한다.

[0172] 더 나아가, 다양한 컴퓨팅 시스템 구성요소에 도달하면, 컴퓨터 실행 가능 명령어 또는 데이터 구조 형태의 프로그램 코드가 전송 매체로부터 저장 매체로(또는 그 반대로) 자동으로 전송될 수 있다. 예를 들어, 네트워크 또는 데이터 링크를 통해 수신된 컴퓨터 실행 가능 명령어 또는 데이터 구조는 네트워크 인터페이스 모듈(예를 들어, "NIC") 내의 RAM에 버퍼링된 다음 결국 컴퓨팅 시스템 RAM 및/또는 컴퓨팅 시스템에서 덜 휘발성인 저장 매체로 전송될 수 있다. 따라서, 전송 매체를 또한(또는 심지어 주로) 이용하는 컴퓨팅 시스템 구성요소에 저장 매체가 포함될 수 있음을 이해해야 한다.

[0173] 당업자는 컴퓨팅 시스템이 예를 들어 네트워크를 통해 다른 컴퓨팅 시스템과 통신할 수 있게 하는 통신 채널을 포함할 수 있음을 또한 이해할 것이다. 그러나, 위에서 제공된 바와 같이, 본 개시내용의 컴퓨팅 시스템은 바람직하게는 개시된 이미징 시스템의 구성요소 부분이다. 따라서, 컴퓨팅 시스템이 (예를 들어, 파일 및/또는 데이터 전송을 위해, 컴퓨팅 시스템과 연관된 펌웨어 및/또는 소프트웨어를 구성 또는 업데이트하기 위해) 네트워크 통신을 가능하게 하는 통신 채널일 수 있거나 이와 달리 이를 포함할 수 있지만, 본원에 개시된 컴퓨팅 시스템은 (하드와이어형 데이터 링크, 무선 데이터 링크에 의해, 또는 하드와이어형 및 무선 데이터 링크의 조합에 의해) 네트워크를 통해 연계된 분산 시스템 환경 대신에 개시된 방법을 국부적으로 실시하도록 의도되며, 이 경우 프로세싱 및/또는 메모리는 다양한 네트워크된 컴퓨팅 시스템 간에 분포될 수 있음을 이해해야 한다.

[0174] 본원에 설명된 기술 요지는 구조적 특징 및/또는 방법론적 동작에 특유한 언어로 제공되지만, 첨부된 청구범위에서 정의된 기술 요지가 반드시 기재된 특징 또는 이와 같이 기재된 동작으로 제한되지 않음을 이해해야 한다. 오히려, 기재된 특징 및 동작은 청구범위를 구현하는 예시적인 형태로서 개시된다.

[0175] 추가 용어 및 정의

[0176] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본원에 이용된 용어 및 표현은 제한이 아닌 설명의 용어로 사용되었으며, 이러한 용어 및 표현을 사용함에 있어서 도시되고 설명된 특징 또는 그 일부의 등가물을 배제하려는 의도는 없지만 본 개시내용의 범위 내에서 다양한 수정이 가능함이 인지된다. 따라서, 본 발명을 바람직한 실시예, 예시적인 실시예, 및 선택적 특징에 의해 부분적으로 구체적으로 개시하였지만, 본원에 개시된 개념의 수정 및 변형은 당업자에 의해 이루어질 수 있으며 이러한 수정 및 변형은 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 간주됨을 이해해야 한다. 본원에 제공된 특정 실시예는 본 발명의 유용한 실시예 및 본원에 예시된 본 발명의 특징의 다양한 변경 및/또는 수정의 예이고, 관련 기술 분야의 당업자에게 발생하고 본 개시내용을 소유한 본원에 예시된 원리의 추가 적용은 예시된 실시예에 대해 이루어질 수 있으며 본 개시내용의 범위 내에서 고려되어야 한다.

[0177] 게다가, 어떤 특징이 이와 조합한 다른 특징을 필요로 하는 것으로 설명되지 않는 한, 본원의 임의의 특징은 본원에 개시된 동일하거나 다른 실시예의 기타 특징과 조합될 수 있다. 더 나아가, 예시적인 시스템, 방법, 장치 등의 다양한 주지된 양태는 예시적인 실시예의 양태를 모호하게 하는 것을 피하기 위해 본원에서 특별히 상세하게 설명되지 않는다. 그러나, 이러한 양태도 본원에서 고려된다.

[0178] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 묵시적으로 또는 명시적으로 이해되거나 달리 언급되지 않는 한, 단수형으로 나타난 단어는 복수의 대응을 포함하고, 복수형으로 나타난 단어는 단수의 대응을 포함한다. 따라서, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수형("a", "an", 및 "the")은 문맥에서 달리 명시하지 않는 한 복수 지시 대상을 포함하는 것을 유념해야 한다. 예를 들어, 단수 지시 대상(예를 들어, "위젯")에 대한 참조는, 묵시적 또는 명시적으로 이해되거나 달리 언급되지 않는 한, 하나, 둘, 또는 그 이상의 지시 대상을 포함한다. 유사하게, 복수의 지시 대상에 대한 언급은, 내용 및/또는 문맥에서 달리 명시하지 않는 한, 단일 지시 대

상 및/또는 복수의 지시 대상을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 예를 들어, 복수형 지시 대상(예를 들어, "위젯들")에 대한 언급은 이러한 복수의 지시 대상을 반드시 필요로 하는 것이 아니다. 대신에, 달리 언급되지 않는 한, 지시 대상의 추정된 수와 무관하게 하나 이상의 지시 대상이 본원에서 고려됨을 이해할 것이다.

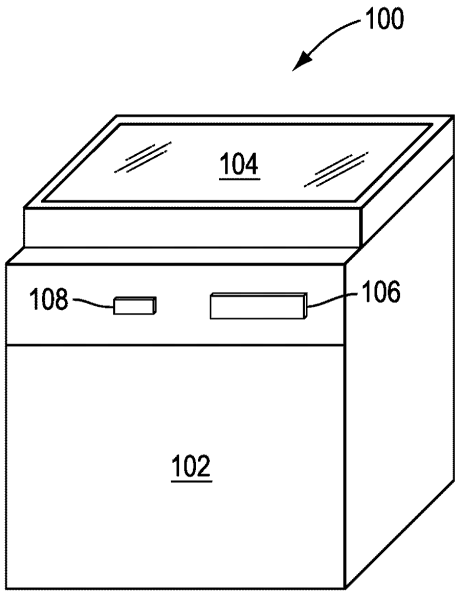
[0179] 본 출원에 인용된 모든 참고 문헌은 본 출원의 개시내용과 일치하지 않는 범위 내에서 그 전체가 본원에 원용되어 포함된다. 본원에 구체적으로 설명된 것 이외의 방법, 장치, 장치 요소, 재료, 절차, 및 기법이 과도한 실험에 의존하지 않고 본원에 광범위하게 개시된 바와 같이 본 발명의 실시에 적용될 수 있음은 당업자에게 명백할 것이다. 본원에 구체적으로 설명된 방법, 장치, 장치 요소, 재료, 절차, 및 기법의 모든 공지된 기능적 등가물은 본 개시내용 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0180] 구성요소 또는 유사물의 그룹이 본원에 개시되는 경우, 개시된 그룹의 모든 개별 부재 및 이의 모든 하위 그룹은 별도로 개시되는 것으로 이해된다. 마쿠쉬 그룹 또는 다른 그룹이 본원에서 사용되는 경우, 그룹의 모든 개별 부재 및 그룹의 가능한 모든 조합 및 하위 조합은 본 개시내용에 개별적으로 포함되는 것으로 의도된다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에 기재되거나 예시된 구성요소의 모든 제형 또는 조합은 본 개시내용의 바람직한 및/또는 대안적 실시예를 실시하는 데 사용될 수 있다. 본 명세서에 범위가 주어질 때마다, 주어진 범위에 포함된 모든 개별 값뿐만 아니라 모든 중간 범위 및 하위 범위는 본 개시내용에 포함되도록 의도된다.

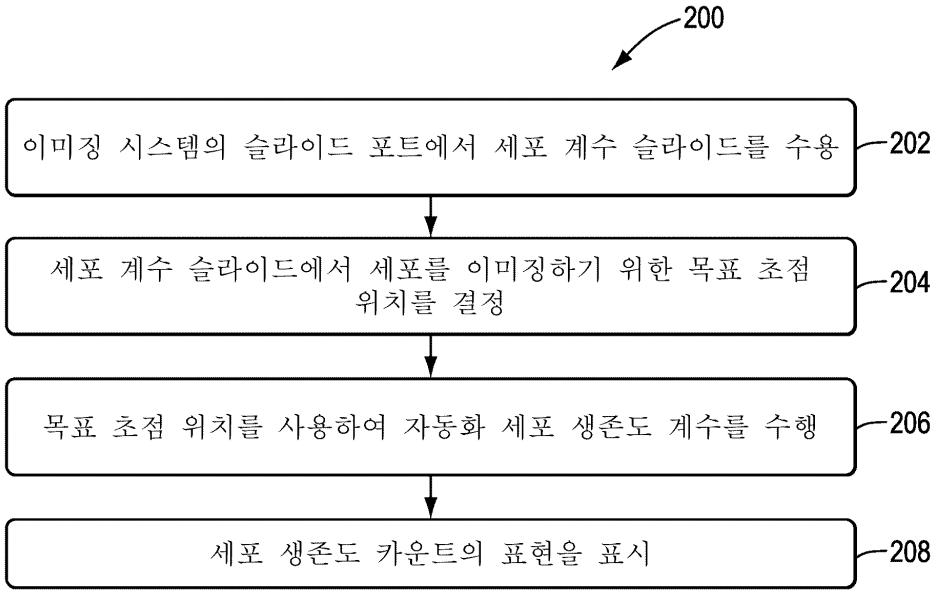
[0181] 청구범위와 균등한 의미 및 범위 내에 있는 모든 변경은 그 범위 내에서 포함될 것이다.

도면

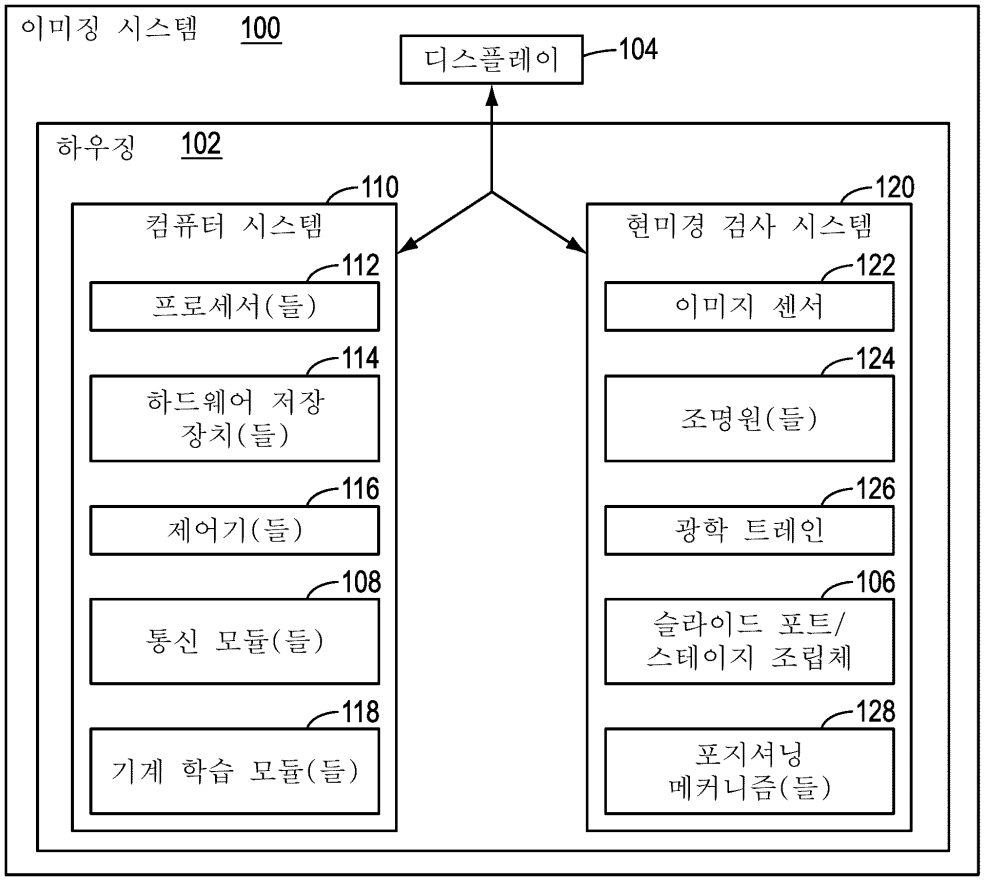
도면1



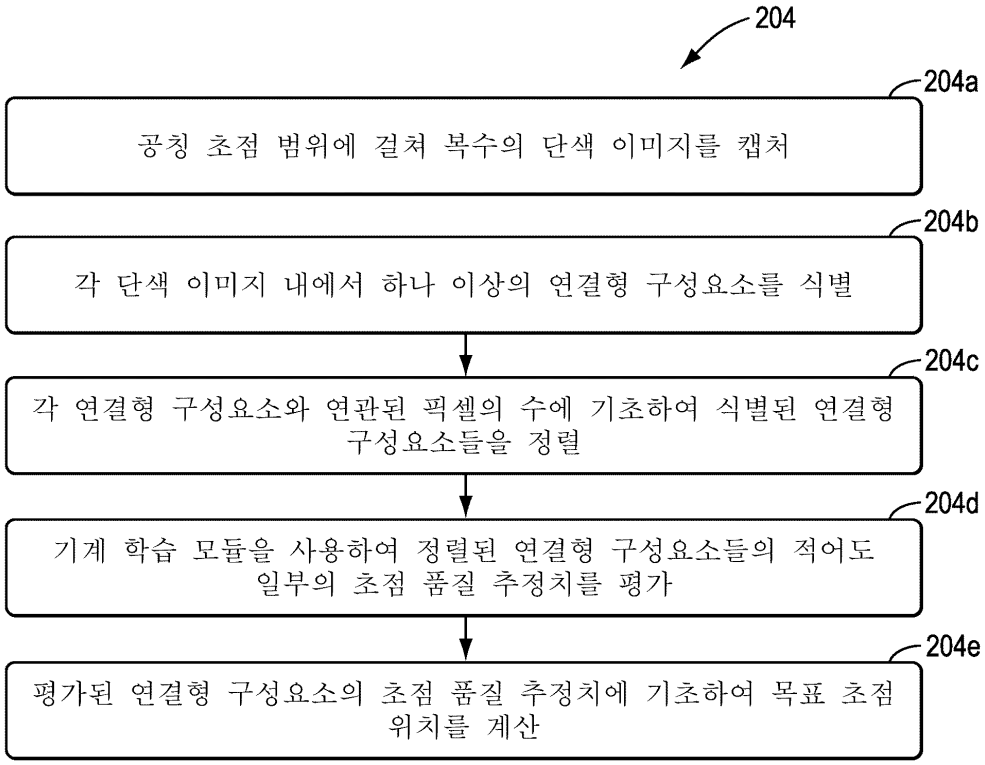
도면2


200
이미징 시스템의 슬라이드 포트에서 세포 계수 슬라이드를 수용
202
세포 계수 슬라이드에서 세포를 이미징하기 위한 목표 초점 위치를 결정
204
목표 초점 위치를 사용하여 자동화 세포 생존도 계수를 수행
206
세포 생존도 카운트의 표현을 표시
208

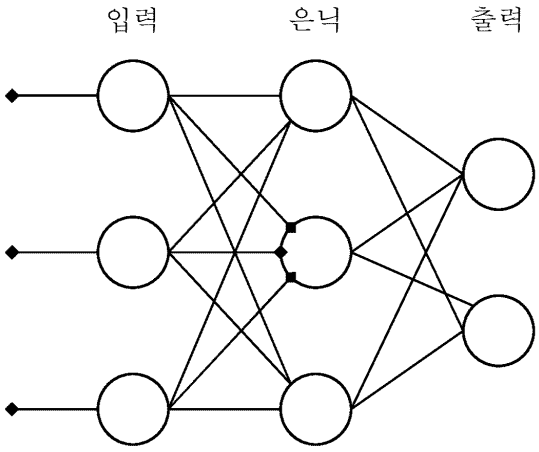
도면3


이미징 시스템 100
디스플레이 104
하우징 102
110
컴퓨터 시스템
112
프로세서(들)
114
하드웨어 저장 장치(들)
116
제어기(들)
108
통신 모듈(들)
118
기계 학습 모듈(들)
120
현미경 검사 시스템
122
이미지 센서
124
조명원(들)
126
광학 트레인
106
슬라이드 포트/ 스테이지 조립체
128
포지셔닝 메커니즘(들)

도면4

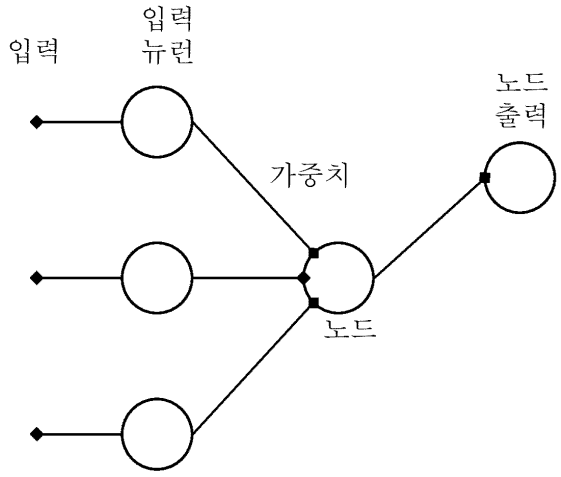


도면5a



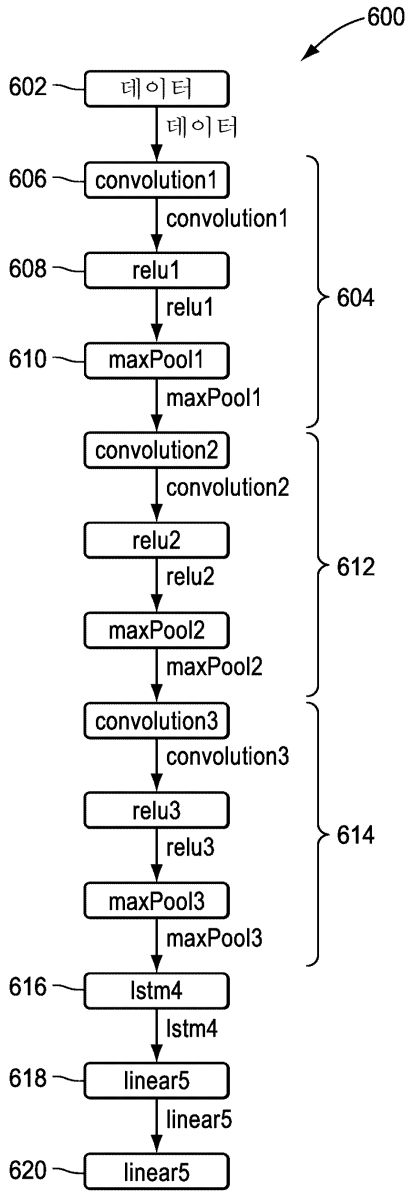
(종래 기술)

도면5b

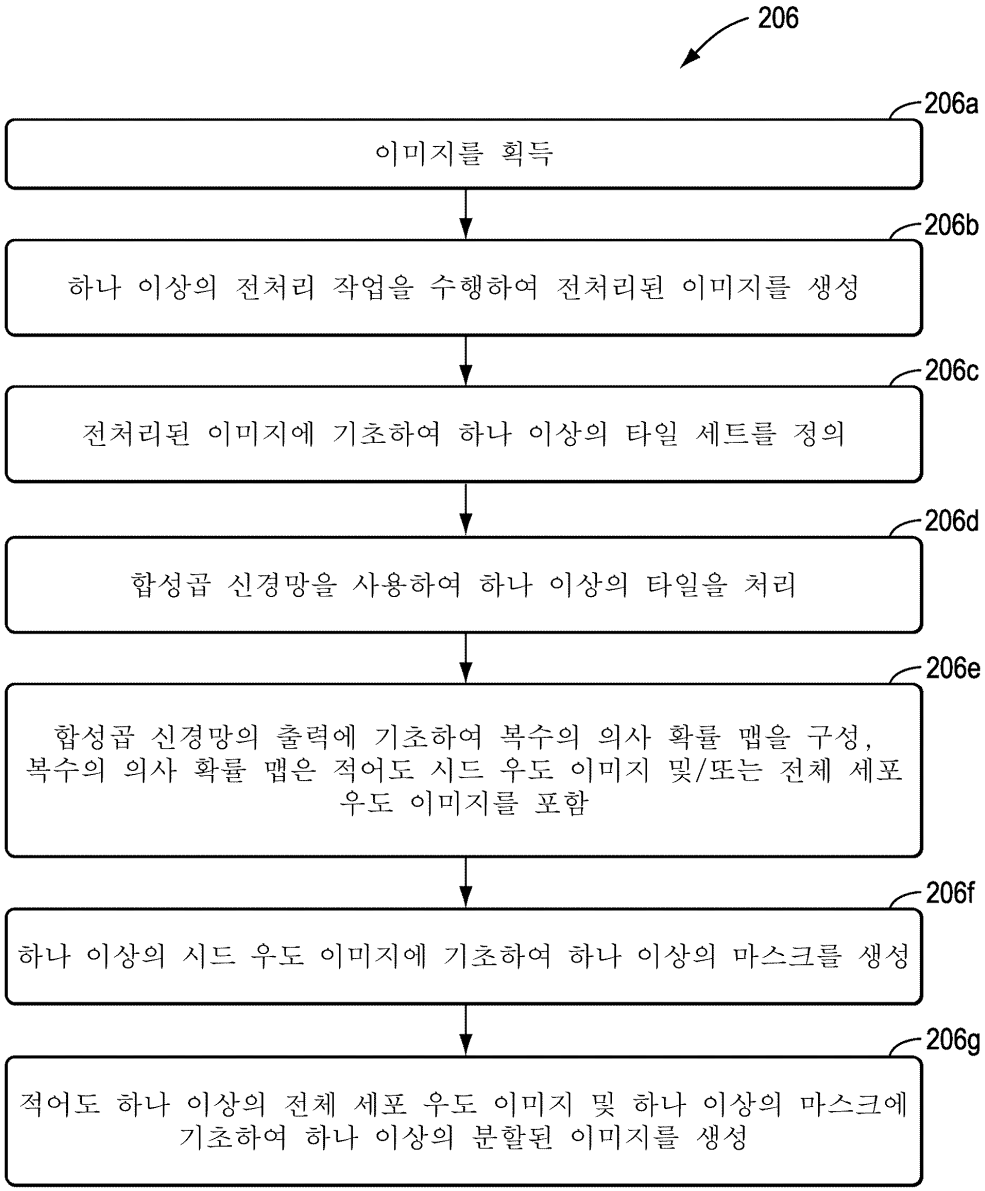


(종래 기술)

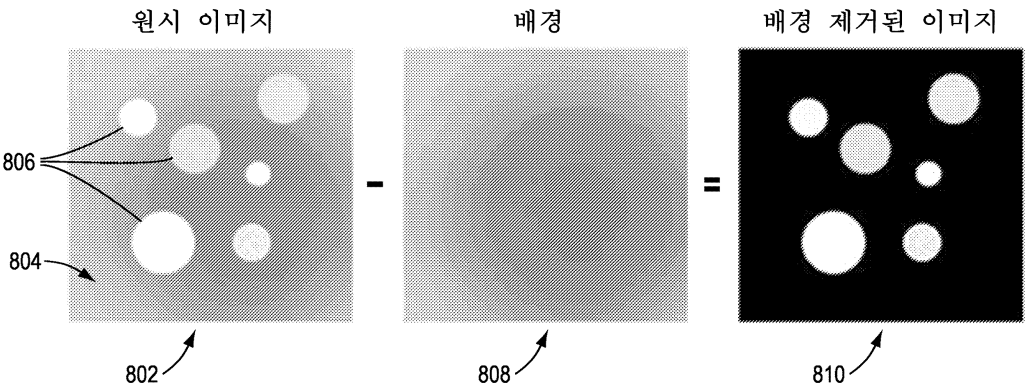
도면6


600
602
데이터
데이터
606
convolution1
convolution1
608
relu1
relu1
610
maxPool1
maxPool1
604
convolution2
convolution2
relu2
relu2
maxPool2
maxPool2
612
convolution3
convolution3
relu3
relu3
maxPool3
maxPool3
614
616
lstm4
lstm4
618
linear5
linear5
620
linear5

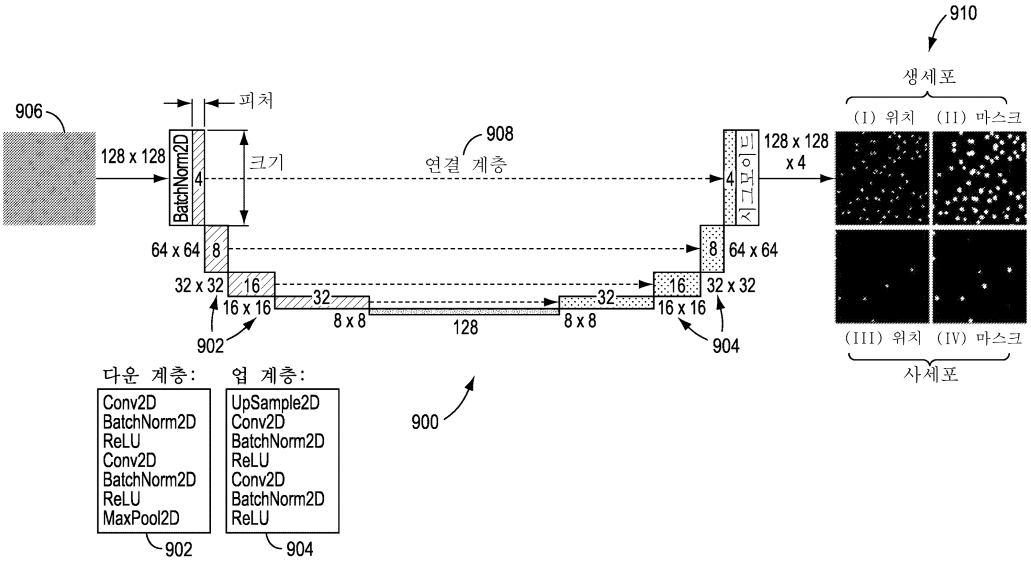
도면7


206
206a
이미지를 획득
206b
하나 이상의 전처리 작업을 수행하여 전처리된 이미지를 생성
206c
전처리된 이미지에 기초하여 하나 이상의 타일 세트를 정의
206d
합성곱 신경망을 사용하여 하나 이상의 타일을 처리
206e
합성곱 신경망의 출력에 기초하여 복수의 의사 확률 맵을 구성, 복수의 의사 확률 맵은 적어도 시드 우도 이미지 및/또는 전체 세포 우도 이미지를 포함
206f
하나 이상의 시드 우도 이미지에 기초하여 하나 이상의 마스크를 생성
206g
적어도 하나 이상의 전체 세포 우도 이미지 및 하나 이상의 마스크에 기초하여 하나 이상의 분할된 이미지를 생성

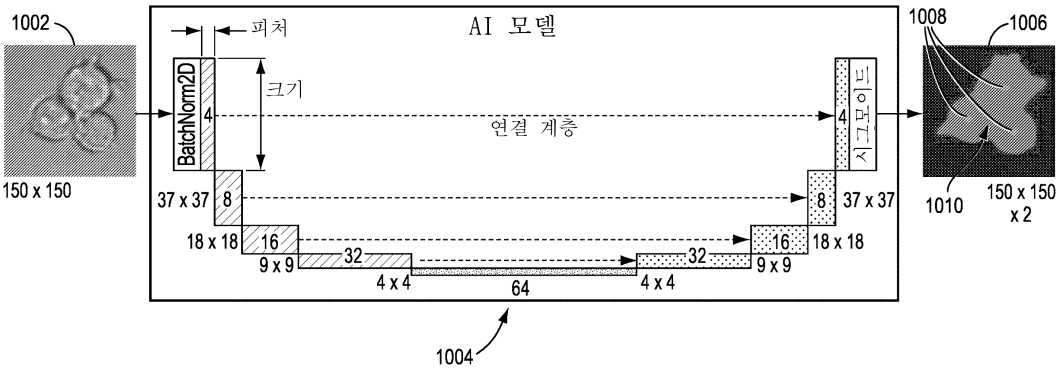
도면8


원시 이미지
배경
배경 제거된 이미지
806
804
802
808
810

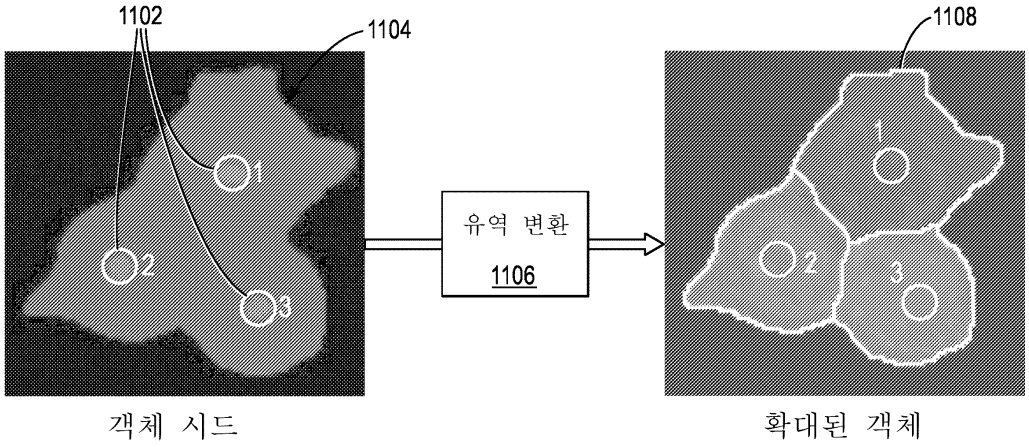
도면9



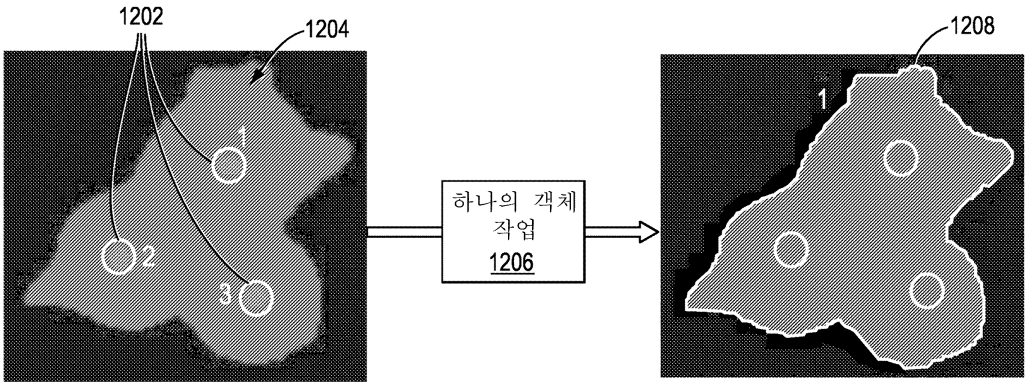
도면10



도면11

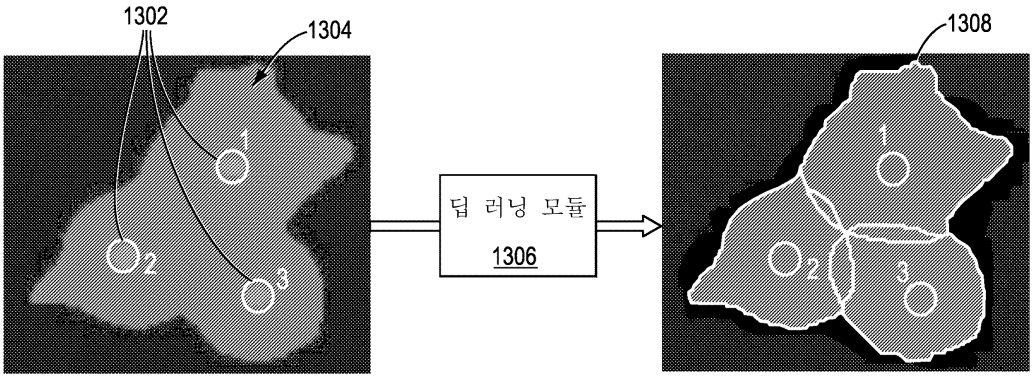


도면12



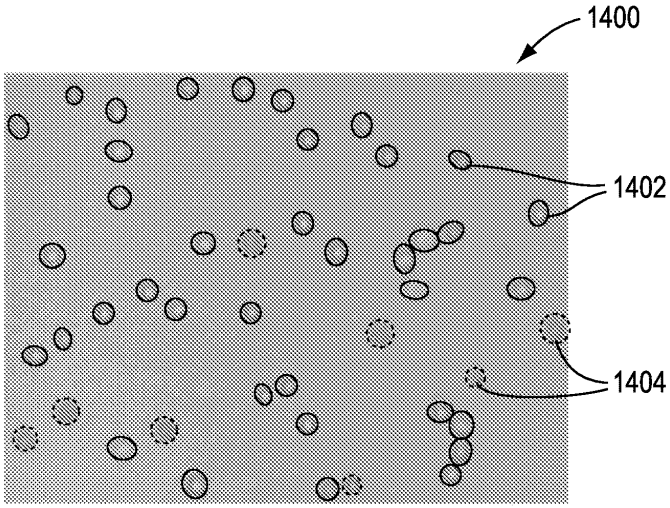
객체 시드 단일 확대된 객체

도면13

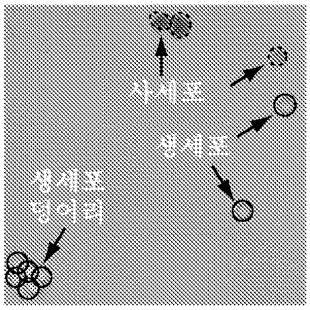


객체 시드 확대된 객체

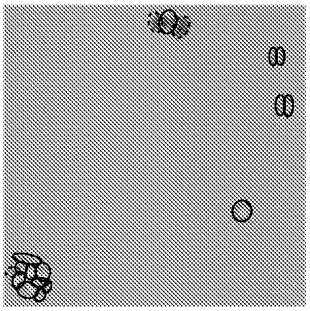
도면14



도면15a



도면15b



[종래 기술]

도면15c

