



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101657840 B

(45) 授权公告日 2013. 07. 31

(21) 申请号 200880004004. X  
 (22) 申请日 2008. 02. 05  
 (30) 优先权数据  
 60/888, 147 2007. 02. 05 US  
 (85) PCT申请进入国家阶段日  
 2009. 08. 04  
 (86) PCT申请的申请数据  
 PCT/US2008/001523 2008. 02. 05  
 (87) PCT申请的公布数据  
 W02008/097552 EN 2008. 08. 14  
 (73) 专利权人 西门子医疗保健诊断公司  
 地址 美国纽约州  
 (72) 发明人 弗雷德·S·阿扎尔 L·格拉迪  
 (74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
 72001  
 代理人 张涛 刘春元  
 (51) Int. Cl.  
 G06T 7/00(2006. 01)  
 (56) 对比文件  
 US 2005/0018893 A1, 2005. 01. 27,  
 US 7095878 B1, 2006. 08. 22,  
 Leo Grady. Multilabel random walker

image segmentation using prior models. 《Computer Vision and Pattern Recognition, 2005. CVPR 2005. IEEE Computer Society Conference on》. 2005,  
 Leo Grady, et al.. Random Walks for Interactive Organ Segmentation in Two and Three Dimensions: Implementation and Validation. 《MEDICAL IMAGE COMPUTING AND COMPUTER-ASSISTED INTERVENTION - MICCAI 2005 Lecture Notes in Computer Science, 2005》. 2005,  
 Andrew Rabinovich, et al.. Model Order Selection and Cue Combination for Image Segmentation. 《Computer Vision and Pattern Recognition, 2006 IEEE Computer Society Conference on》. 2006,

审查员 陈茜茜

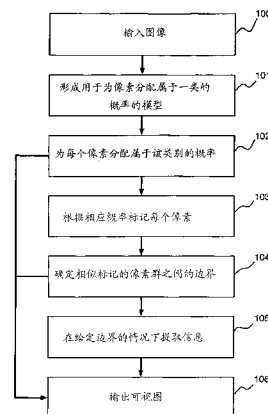
权利要求书1页 说明书4页 附图2页

(54) 发明名称

用于以显微术进行细胞分析的系统和方法

(57) 摘要

一种用于区分图像元素和背景的计算机实施的方法, 包括: 输入图像, 该图像包括形成元素视图和背景的像素 (100); 提供模型, 该模型用于为每个像素分配属于预定类别的概率 (101); 为每个像素分配属于预定类别的概率 (102); 根据相应概率和预定阈值对每个像素进行标记 (103); 确定相似标记的像素群之间的边界 (104); 以及输出边界的可视图 (106)。



CN 101657840 B

1. 一种用于区分图像的元素和背景的计算机实施的方法,包括:  
输入图像,该图像包括形成所述元素的视图和形成背景的像素;  
提供模型,该模型用于为每个像素分配属于预定类别的概率;  
使用所述模型执行第一分割以便为每个像素分配属于预定类别的概率;  
根据相应概率和预定阈值对每个像素进行标记;  
执行第二分割以便确定相似标记的像素群之间的边界;以及  
输出这些边界的可视图。
2. 根据权利要求1的计算机实施的方法,进一步包括提取所述元素的颜色信息,其中所述元素由边限定。
3. 根据权利要求1的计算机实施的方法,其中为每个像素分配概率包括将接近一的概率映射为第一颜色并将接近零的概率映射为第二颜色,其中输出所述像素的所映射的颜色的图像。
4. 根据权利要求1的计算机实施的方法,其中确定相似标记的像素群之间的边界包括对所标记的像素执行等周图分区。
5. 根据权利要求4的计算机实施的方法,其中等周图分区顺序地划分相似标记的像素群。
6. 根据权利要求1的计算机实施的方法,进一步包括提取所述元素的形状信息,其中所述元素由边限定。
7. 根据权利要求1的计算机实施的方法,进一步包括提取由边限定的多个元素。
8. 一种用于区分图像的元素和背景的设备,包括:  
用于输入图像的装置,该图像包括形成所述元素的视图和形成背景的像素;  
用于提供模型的装置,该模型用于为每个像素分配属于预定类别的概率;  
用于使用所述模型执行第一分割以便为每个像素分配属于预定类别的概率的装置;  
用于根据相应概率和预定阈值对每个像素进行标记的装置;  
用于执行第二分割以便确定相似标记的像素群之间的边界的装置;以及  
用于输出这些边界的可视图的装置。
9. 根据权利要求8的设备,其中所述设备进一步包括用于提取所述元素的颜色信息的装置,其中所述元素由边限定。
10. 根据权利要求8的设备,其中所述用于执行第一分割以便为每个像素分配属于预定类别的概率的装置包括用于将接近一的概率映射为第一颜色而将接近零的概率映射为第二颜色的装置,其中输出所述像素的所映射的颜色的图像。
11. 根据权利要求8的设备,其中所述用于执行第二分割以便确定相似标记的像素群之间的边界的装置包括用于对所标记的像素执行等周图分区的装置。
12. 根据权利要求11的设备,其中等周图分区顺序地划分相似标记的像素群。
13. 根据权利要求8的设备,其中所述设备进一步包括用于提取所述元素的形状信息的装置,其中所述元素由边限定。
14. 根据权利要求8的设备,其中所述设备进一步包括用于提取多个由边限定的元素的装置。

## 用于以显微术进行细胞分析的系统和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2007 年 2 月 5 日提交到美国专利商标局的临时申请 No. 60/888, 147 的优先权, 该临时申请的内容通过引用而全文结合于此。

### 技术背景

[0003] 1. 技术领域

[0004] 本公开涉及图像处理, 并且更具体地涉及用于分割显微图像中的细胞并计算其数量的系统和方法。

[0005] 2. 背景技术

[0006] 可从 2D 和 3D 显微术 (和其它来源) 获得的细胞图像越来越普遍。对于许多不同应用来说, 重要的是通过将图像中的细胞从背景分割出来以及彼此分割开来而分析图像。这种分割通常是可用于回答各种诊断问题的细胞计数或分类 (通过细胞形状、颜色等) 的先行步骤。在市场上可获得若干软件包来执行自动的细胞计数, 然而这些软件包高度特定于具体类型的显微图像并且不允许进一步分析。另外, 很多这种软件包都需要附加的硬件设备和安装, 并且可能相当昂贵。这种软件的示例包括 MACE (Mammalian Cell Colony Analysis (哺乳动物细胞群落分析)——Weiss Associates)、Bio-Optics Corp.、Guava Technologies、Nexcelom Bioscience、New-Brunswick Science、Dako Corp.、QM Solutions、Partec Corp.、Synoptics Inc. 以及其他。

[0007] 因此, 存在对显微图像进行图像分割的一般化方法的需要。

### 发明内容

[0008] 根据本公开的实施例, 一种用于区分图像的元素和背景的计算机实施的方法包括: 输入图像, 该图像包括形成元素的视图和形成背景的像素; 提供模型, 该模型用于为每个像素分配属于预定类别的概率; 为每个像素分配属于预定类别的概率; 根据相应概率和预定阈值对每个像素进行标记; 确定相似标记的像素群之间的边界; 以及输出这些边界的可视图。

[0009] 根据本公开的实施例, 一种用于区分图像元素和背景的系统包括: 存储器装置, 存储包括图像数据的数据集和多个指令, 所述图像数据包括形成图像元素的视图的像素, 所述多个指令体现用于区分图像元素和背景的系统; 以及处理器, 用于接收该数据集和执行所述多个指令以执行包括下述步骤的方法: 提供模型, 该模型用于为每个像素分配属于预定类别的概率; 为每个像素分配属于预定类别的概率; 根据相应概率和预定阈值对每个像素进行标记; 确定相似标记的像素群之间的边界; 以及输出这些边界的可视图。

### 附图说明

[0010] 下面参考附图更详细地描述本发明的优选实施例, 在附图中:

[0011] 图 1 是根据本公开的实施例用于区分细胞的方法的流程图;

[0012] 图 2A-B 是根据本公开实施例的输入图像和分割结果 ;以及

[0013] 图 3 是根据本公开的实施例用于执行体现用于区分细胞的指令的计算机可读代码的计算机系统的图。

### 具体实施方式

[0014] 根据本公开的实施例,公开了系统和方法执行细胞区分和分割。该方法可以应用于 2D 和 3D 显微细胞图像,并且可以应用于各种细胞类型。该方法可以扩展到 4D,在 4D 中时间是附加参数,诸如在活细胞显微术 (live microscopy) 中或者为了取得实时图像以跟踪某些类型细胞的演变。该方法实现不同类型的分析,包括计算细胞数量 ;识别细胞内部的结构 (例如细胞核的存在和形状) ;细胞的形态测定分析 (例如用于形状变化估计和形状分析) ;细胞表面积、体积测量 ;颜色变化估计 (例如在荧光成像中) 等等。

[0015] 参考图 1,用于细胞区分和分割的方法包括获取细胞的颜色 / 强度模型 101-102,将该模型用作随机游标分割算法 (random walker segmentation algorithm) 的一组先验值 (prior),将“细胞”像素从“背景”像素中分割出来 103,并且对于“细胞”像素的每个连接部分,使用等周分割算法将所述部分分成组分细胞 104-105。

[0016] 参考获取细胞的颜色 / 强度模型 101,存在各种方法来产生细胞的外观模型。外观模型为每个像素  $v_i$  分配概率  $p_i$ ,该概率  $p_i$  表示与属于细胞类别的像素相关联的颜色 / 强度的可能性。给定一组属于该细胞的像素的预标记训练样本,则一种用于获取从颜色 / 强度到概率的映射的示例性方法是通过核估计 (Parzen 窗操作)。

[0017] 给定针对集合“细胞”的一小组训练示例,则形成为每个像素强度 / 颜色分配属于类别“细胞”的概率的模型 102。接近一 (unity) 的概率被映射成白色,而接近零的概率被映射成黑色 (可实施不同的映射)。

[0018] 参考对细胞群集的分割 103 ;外观模型足以将像素粗略地分类成“细胞”和“背景”。由于该模型纯粹基于与每个像素相关联的强度,而不基于该像素在相邻像素之间的环境背景,因此该模型自身易受到噪声影响。为了克服该噪声问题,使用经过学习的概率作为随机游标的先验值以将每个像素的标记提炼成“细胞”或者“背景” 103。该解决方案对于噪声具有鲁棒性,并且每个像素都被标记为“细胞”或者“背景”。可将针对本示例中的图所采用的加权函数写为

$$[0019] \quad w_{ij} = \exp - \beta (||I_i - I_j||)^2 \quad (1)$$

[0020] 其中  $I_i$  表示像素  $v_i$  处的颜色,  $\beta$  是自由参数,而  $|| \cdot ||$  表明颜色向量的模。在这里可以等同地应用任何分配权重 (例如颜色、概率差、纹理梯度等) 的类似措施。

[0021] 在采用形成模型 101 时的概率作为用于随机游标分割算法 103 的概率之后,为每个像素获取了作为“细胞”或者“背景”的标记。线条指示出被标记为“细胞”或者“背景”的区域之间的边界。注意虽然标记在像素等级上是正确的,但是细胞仍然合并在一起,因此需要额外的处理来区分单个细胞。

[0022] 示例性的随机游标从包含多个指明待分割目标的种子像素的图像开始。给定随机游标从每隔一个像素开始,则确定了该随机游标到达种子像素之一的概率。随机游标行进到特定方向的概率由图像结构来确定。像素强度的变化是对随机游标跨越到相邻像素的概率的度量。因此,随机游标在分割出的目标内部游动的可能性很高,但是跨越边界的可能性

相对较低。通过乘以沿着从像素到种子点的路径所确定的概率,得到了表示非二值分割的概率分布。

[0023] 参考对细胞群集的区分 104-105;虽然标记步骤 103 的输出为每个像素给出是属于“细胞”还是“背景”的标记,但是本方法利用指明“细胞 1”、“细胞 2”等的标记来进一步区分每个被标记为“细胞”的像素 104。出于该目的,顺序地应用等周图分区技术(isoperimetric graphpartitioning technique)来划分群集,直到所建议的划分的等周比太大以至于不能接受,这由阈值来表示。在该阶段中,再次使用根据 103 的相同加权函数(1)。

[0024] 等周比的示例性实施被确定为边界和给定组 S 的体积的比,由  $h(S)$  表示。图 G 的等周组(图是一对  $G = (V, E)$ ,其中顶点(节点)  $v \in V$ ,并且边缘  $e \in E \in V \times V$ )是任意组 S 和  $\bar{S}$ ,对此  $h(S) = h_G$ 。满足体积限制

$$[0025] \quad Vol_S = \sum_i d_i \forall v_i \in S$$

[0026] 的组的规范与该组的补集一起可被认为是分区。组 S 的边界被定义为  $\partial S = \{e_{ij} | v_i \in S, v_j \in \bar{S}\}$ ,其中  $\bar{S}$  表示组的补集,并且

$$[0027] \quad |\partial S| = \sum_{e_{ij} \in \partial S} w(e_{ij}) \circ$$

[0028] 跨越两个顶点  $v_i$  和  $v_j$  的边缘 e 由  $e_{ij}$  表示。当最小化  $|\partial S|$  时,该分区使得  $Vol_S$  最大化。

[0029] 可对该细胞分割进一步后处理以消除小细胞或者其它不需要的(即错误标记的)细胞。在这个示例中,任何具有低于预定阈值大小的细胞都被重新标记为“背景”。可根据成像细胞的类型来设定阈值,例如,某种类型的细胞可具有已知的大小范围,可使用该大小范围来将上限和下限用于将细胞从背景中区分出来。以类似方式,任何分割出的、具有是细胞的概率很高的百分比的细胞(根据 101)也被重新分配到背景。对于特定的应用,后处理也可以将一些细胞重新标记为背景,如果这些细胞没有满足为感兴趣的细胞设立的其它标准,如颜色、形状、内部结构的存在等。

[0030] 图 2A 示出了示例性的输入图像,而图 2B 示出了相应的分割结果。图 2B 中的线条 200 指明相邻细胞之间的边界,如 210,或者指明细胞和背景之间的边界,如 202。给定这些分割,则可容易地提取关于细胞颜色、形状和数量的信息。

[0031] 用于细胞数量计数和许多其它应用的数字显微图像的分析包括解决分割单个细胞的问题。示例性的方法采用以顺序处理步骤来完成细胞分割的分割技术。

[0032] 应该理解,本发明可以各种形式的硬件、软件、固件、专用处理器或它们的组合的方式来实施。在一个实施例中,本发明可以作为有形地体现在程序存储装置上的应用程序的软件方式实施。该应用程序可被上传到包括任何合适架构的机器,并由该机器执行。

[0033] 参考图 3,根据本发明的实施例,用于分割显微图像中的细胞并计算细胞数量的计算机系统 301 可以包括中央处理单元(CPU) 302、存储器 303 和输入/输出(I/O)接口 304 以及其它装置。计算机系统 301 一般地通过 I/O 接口 304 与显示器 305 和各种输入装置 306 如鼠标和键盘耦合。辅助电路可以包括诸如缓存、电源、时钟电路和通信总线的电路。存储器 303 可以包括随机访问存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、磁盘驱动器、磁带驱动器等、或

者它们的组合。本发明可以作为例程 307 来实施,该例程 307 存储在存储器 303 中并由 CPU 302 执行以处理来自信号源 308 的信号。因此,计算机系统 101 是在执行本发明的例程 307 时变为专用计算机系统的通用计算机系统。

[0034] 计算机平台 301 还包括操作系统和微指令代码。本文中所述的各种处理和功能可以是通过操作系统来执行的微指令代码的一部分或应用程序(或其组合)的一部分。此外,各种其它的外围装置可与该计算机平台连接,所述外围装置例如是附加的数据存储装置和打印装置。

[0035] 应该进一步理解,因为附图中所描绘的组分系统部件和方法步骤中的一些可用软件方式实施,所以该系统部件(或者处理步骤)之间的实际连接可根据本发明被编程的方式而有所不同。给定在本文中提供的本发明的教义,相关领域中的技术人员将能够想到本发明的这些和类似实施或者配置。

[0036] 已经对用于分割显微图像中的细胞并计算其数量的实施例进行了描述,应该注意到,本领域中的技术人员可以根据上述教义来做出修改或者变型。因此应该理解,可对本公开的实施例做出变化,这些变化都在本公开的范围和精神的范围内。

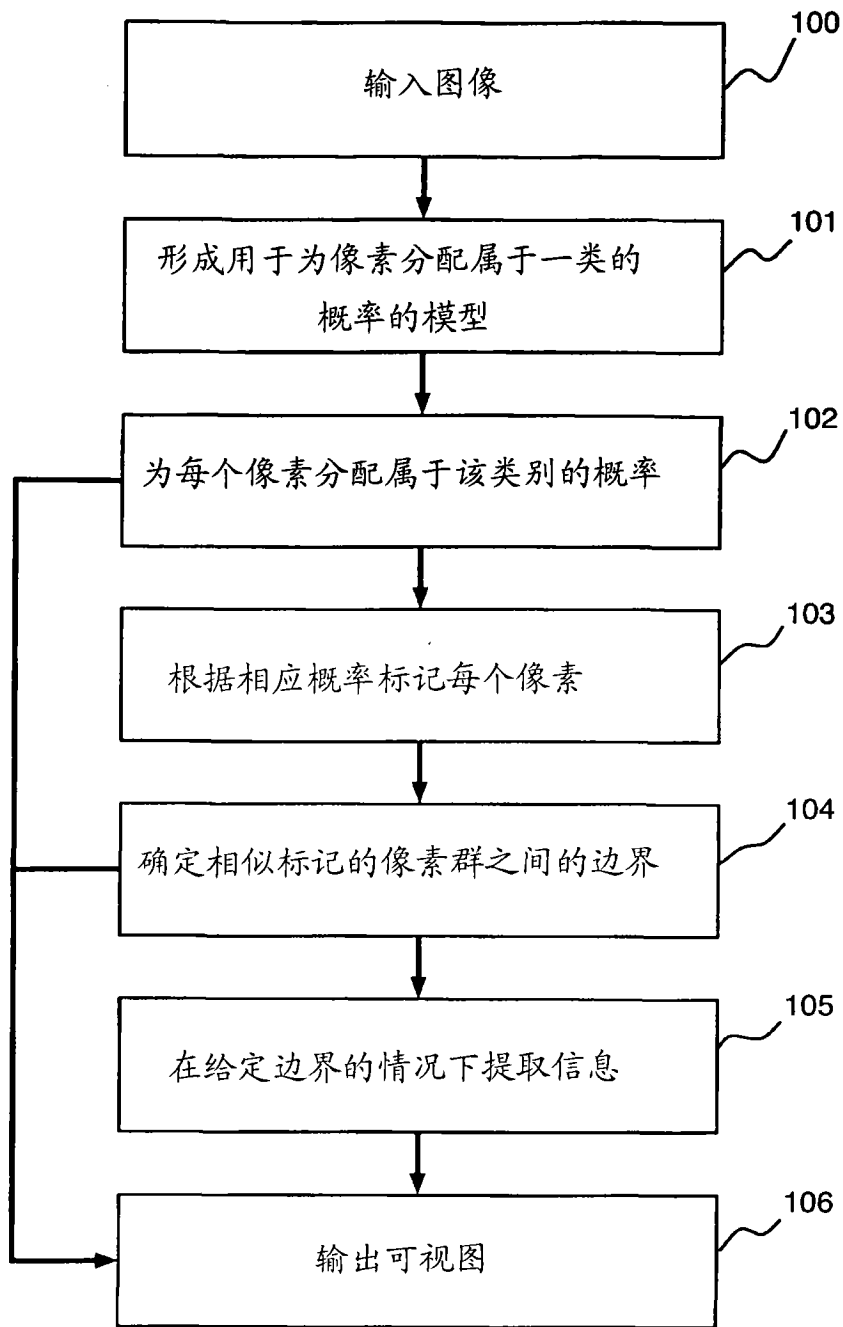


图 1

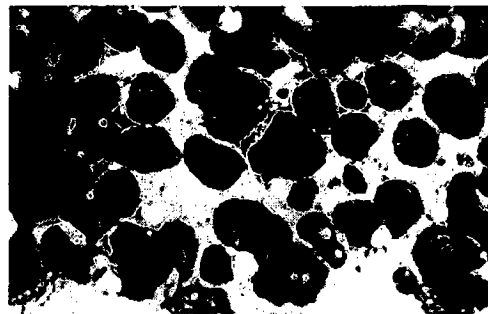


图 2A

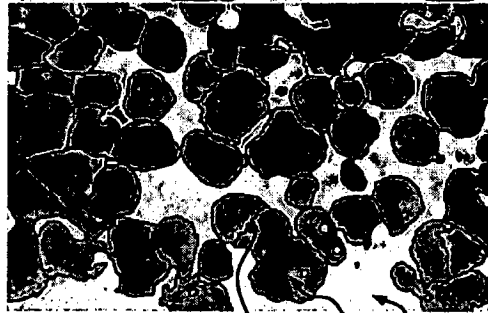


图 2B

200 201 202

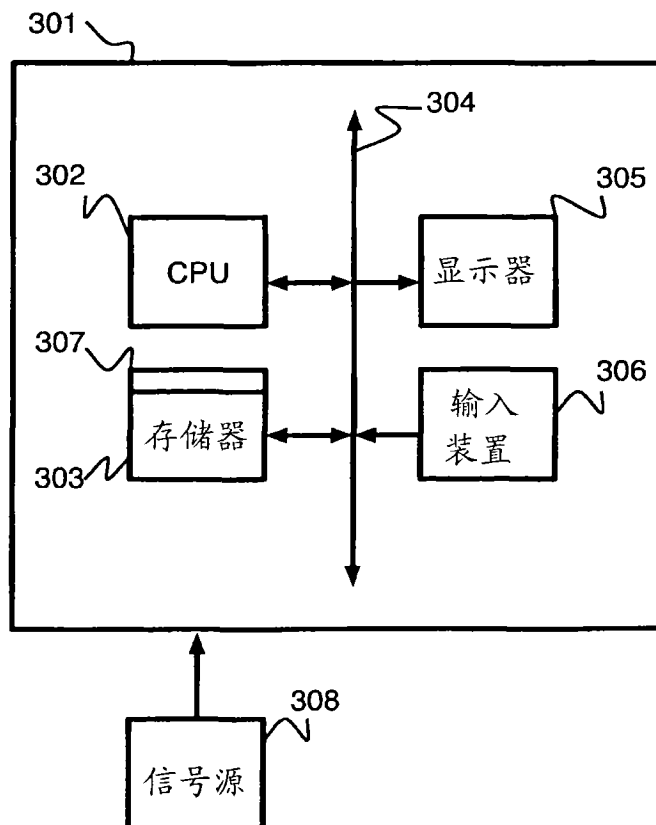


图 3