



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **96226** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61B 10/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 08196	(72) Винахідник(и): Грабовий Олександр Миколайович (UA), Орел Валерій Еммануїлович (UA), Харкевич Микита Олександрович (UA), Романов Андрій Вікторович (UA), Василишин Олег Ігоревич (UA)
(22) Дата подання заявки: 21.07.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.01.2015	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.01.2015, Бюл.№ 2	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)

(54) СПОСІБ КОМП'ЮТЕРНОЇ КАРІОМЕТРІЇ НА ЦИФРОВИХ ЗОБРАЖЕННЯХ ГІСТОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

(57) Реферат:

Спосіб комп'ютерної каріометрії на цифрових зображеннях гістологічних препаратів включає текстурну сегментацію зображення та розрахунок середньої яскравості і площі ядра клітини за масштабним еталоном мікроскопа, причому сегментацію зображення проводять з використанням фільтрів локальної ентропії.

UA 96226 U

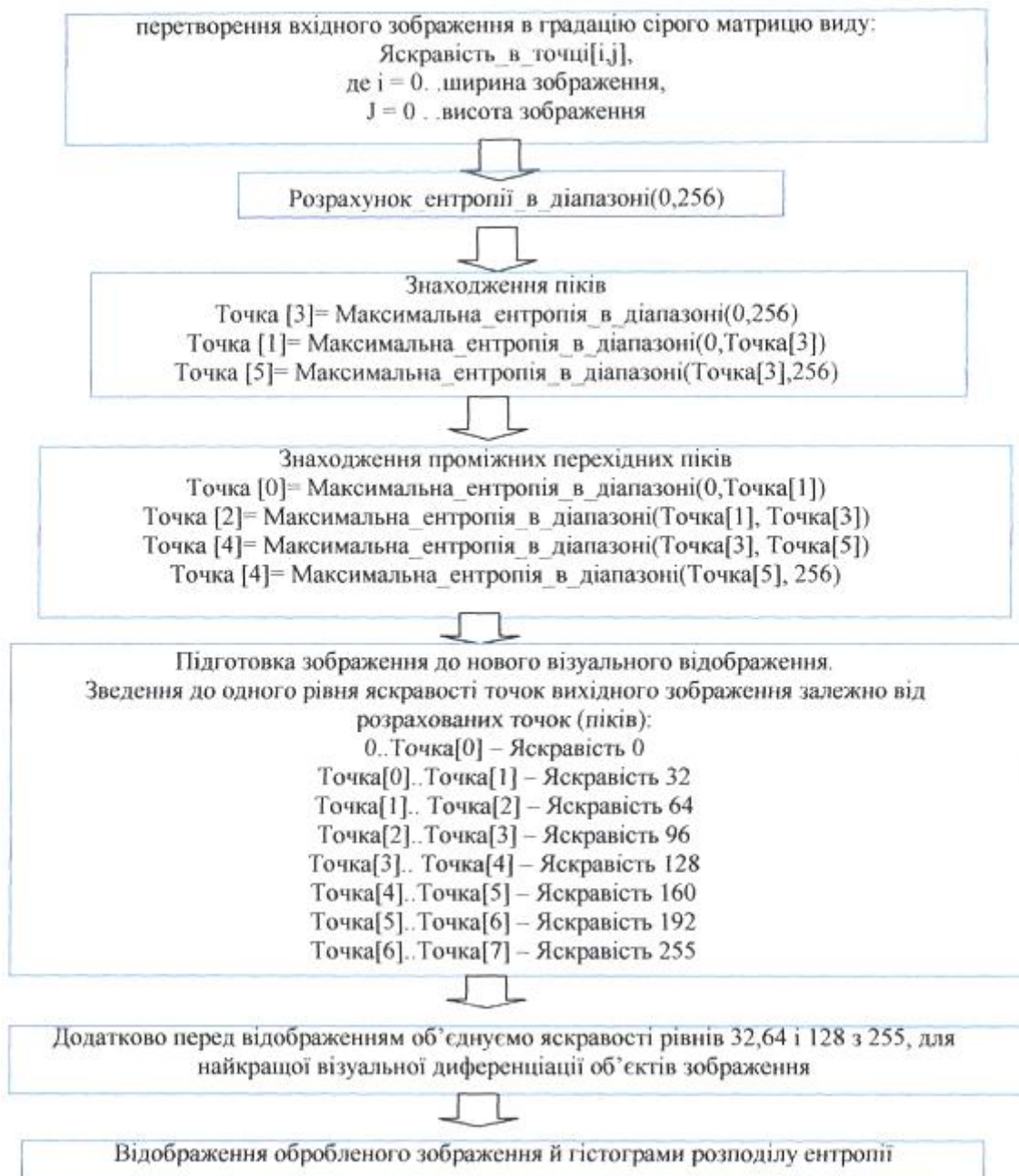


Fig. 1

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до патологічної анатомії, гістологічної техніки, і може використовуватись для каріометрії при рутинному гістологічному дослідженні.

Відомий спосіб каріометрії на цифрових гістологічних зображеннях, заснований на можливості візуального сприйняття інформації фахівцем-гістологом [1]. Діагностичні можливості таких досліджень обмежені через те, що органи зору людини за психофізичними законами Вебера-Фехнера та Стівенса, сприймають зміни в медичних зображеннях лише в логарифмічній прогресії. Проблемним питанням візуального підходу є обмеженість його діагностичної ефективності, суттєва залежність від досвіду та психоемоційного стану самого лікаря й те, що при рутинній клінічній практиці це займе багато часу [2].

За прототип вибрано спосіб [Пат. № 2105351, РФ. 6 МПК G06K 9/68. Способ анализа изображения текстуры объекта / Гуревич Е.Я., Березная И.Я., Страхович Э.В., Ампилова Н.Б.; заявник та патентовласник Товарищество с ограниченной ответственностью "Информ Инжиниринг" (RU). - № 95101764/09; заявл. 06.02.95; опубл. 20.02.98] за яким проводять перетворення зображення об'єкта у вигляді вхідної матриці чисел, кожен елемент якої відповідає рівню інтенсивності, генерованої об'єктом. Крок переміщення вікна має дорівнювати розміру вікна. Вибирають щонайменше одну текстурну ознаку, що характеризує текстуру об'єкта і визначають її значення. Для кожного вікна на вхідній матриці чисел визначають приналежність обчисленого значення текстурної ознаки відповідному підінтервалу, кодують його, обчислюють значення ознаки, за якими ідентифікують зображення текстури об'єкта.

Позитивним у прототипі є те, що подальше прийняття діагностичних рішень проводять на основі об'єктивного комп'ютерного аналізу із застосуванням таких морфометричних параметрів, як середня яскравість та площа ядра за масштабним еталоном мікроскопа.

Недоліком прототипу є те, що при необхідності визначення параметрів не менш ніж 300 утворень, досліднику потрібно витратити понад 1 год., що практично унеможливляє широке використання каріометрії при рутинному гістологічному дослідженні.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб комп'ютерної каріометрії на цифрових зображеннях гістологічних препаратів шляхом проведення сегментації зображення з використанням фільтрів локальної ентропії, що дасть можливість з високою точністю і за короткий час оцінити стан клітинних ядер, який відображає стадію та дозволяє прогнозувати розвиток злоякісних пухлин на різних ієрархічних рівнях організму.

Поставлена задача вирішується таким чином:

Одержують цифрове зображення гістологічного зрізу злоякісної пухлини чи іншої тканини, отриманого з матеріалу, ущільненого в парафін та забарвленого гематоксиліном і еозином (або азур II-еозином чи галоціанін-хромовим галуном).

Далі для обробки зображення використовують алгоритм, за яким сегментація була проведена із застосуванням функції ентропії зображення (креслення).

Для розрахунків вхідне зображення перетворюють у матрицю $A_{m \times n} = (\alpha_{ji})_{j=1, i=1}^{m, n}$, що має структуру координат вхідного зображення з відповідними значеннями градацій сірого: елемент матриці α_{ji} $j = 1, \dots, m$, $i = 1, \dots, n$ містить значення яскравості у точці $[i, j]$ зображення, де n - ширина зображення, m - висота зображення.

Кожен піксель зображення у градаціях сірого має 256 відтінків у діапазоні значень яскравості від 0 - чорний до 255 - білий. Для розрахунку ентропії зображення за повним діапазоном яскравості (від 0 до 255) виконують наступні кроки:

- будують гістограму яскравості, використовуючи створену матрицю, й нормалізують її, звівши до імовірнісного вигляду;

- вводять змінні суми ймовірностей і суми логарифмів, які розраховують відповідно для кожного значення яскравості як суму для всіх попередніх значень, де суму ймовірностей нарощують значеннями ймовірності з нормалізованої гістограми, а суму логарифмів - значеннями ймовірності з нормалізованої гістограми, помноженими на логарифм цього значення;

- ентропію для певного рівня яскравості відповідно розраховують як різницю логарифма суми ймовірностей для нього й суми логарифмів, розділену на суму ймовірностей.

Для можливості накладення фільтрів за допомогою визначених значень ентропії весь спектр градацій сірого розподіляють на вісім діапазонів, за якими здійснюють сегментування. Кожен із діапазонів на графіку залежності ентропії від яскравості має свій пік (значення яскравості з максимальною ентропією). Ці піки визначають шляхом пошуку максимальної ентропії у діапазонах яскравості від 0 до 256 відтінків сірого. Аналогічним шляхом знаходять проміжні, перехідні піки, між розрахованими та формують діапазон яскравості для шуканих діапазонів.

Таким чином, за допомогою величин ентропії пікселів зображення розраховують пороги для наступної сегментації об'єктів. Підготовка зображення до нового візуального відображення полягає у зведенні до одного рівня яскравості точок вихідного зображення залежно від розрахованих за показником ентропії діапазонів. Кожен діапазон відповідає одному новому значенню яскравості - 0, 32, 64, 96, 128, 160, 192, 255. Для кращої візуальної диференціації об'єктів при формуванні контурного зображення об'єднуються рівні яскравості 32, 64 і 128 з 255, при цьому при розрахунках дані залишаються незмінними. Процес завершується відображенням обробленого зображення у формі гістограми розподілу ентропії.

Програма реалізована таким чином, щоб користувач обирав об'єкти, що входять до області діагностичних інтересів, шляхом позначок (маркерів) на оригінальному (вхідному) зображенні. Після автоматичного проведення сегментації, відмічені об'єкти можемо відокремлювати за розрахованими пороговими значеннями і виміряти за кількісними параметрами й занести отримані дані в таблицю, які додатково підтягають статистичній обробці для отримання сумарних статистичних відомостей за знімком.

Для отримання значень у потрібних одиницях вимірювання й спрощення процесу їх розрахунку без ручної обробки за допомогою повної автоматизації використовують масштабний еталон мікроскопа, завантажуючи у програму зображення лінійки, отриманої з тією ж кратністю збільшення мікроскопа, що й гістологічні зображення. Поверх зображення програмно розміщують об'єкт "лінійка", що геометрично є ламаною лінією, оформлену у вигляді одиничної поділки за аналогією з фізичною лінійкою, запрограмовану таким чином, що користувач може довільно розміщувати її й змінювати розміри за різними напрямками. Для зручності розміщення поверх вхідного зображення, необхідно вказати кількість поділок лінійки з вхідного зображення й ціну одної поділки у мікрометрах (мкм). Після завдання назви масштабного еталона, вказують кратність мікроскопа, і значення вносять у список для подальшого переведу вихідних кількісних параметрів обробки зображення з пікселів у необхідну розмірність (мкм). Процедура визначення масштабних еталонів після одноразового виконання не потребує повторення. У процесі його визначення, рекомендують покривати максимальну кількість поділок з вхідного зображення об'єкт-мікрометра, що забезпечить найбільшу точність розрахунку. Розраховані значення доступні у випадковому списку, які можна обирати й змінювати після формування узагальнюючої таблиці.

Програмна реалізація алгоритму виконана з допомогою мови програмування C#.

У процесі аналізу цифрової форми гістологічних препаратів злоякісних пухлин визначають наступні формалізовані ознаки: середню яскравість та площу ядра клітини за масштабним еталоном мікроскопа. Чисельно їх оцінюють за допомогою статистичних параметрів: їх середніх значень (M) та квадратичного відхилення (σ) по кожному з параметрів.

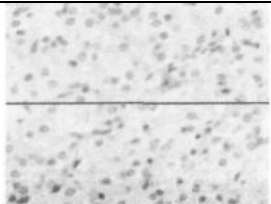
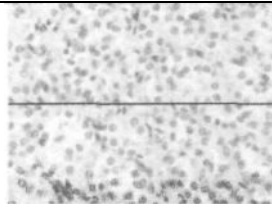
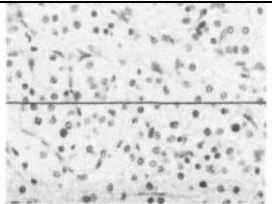
Після закінчення процесу комп'ютерного аналізу, лікар оцінює цифрові дані та інтегруючи візуальні та цифрові ознаки зображення, визначає варіант діагностичного висновку конкретному пацієнту.

Прикладом конкретного виконання способу є проведення порівняльної комп'ютерної каріометрії цифрових зображень гістологічних препаратів трьох хворих на нирковоклітинний рак.

Гістологічні препарати фотографували за допомогою мікроскопа Nikon Eclipse 80i з камерою DS-5SMc/L2 за стандартизованих умов. На отриманих зображеннях з препаратів, забарвлених галоціанін-хромовим галуном (збільшення мікроскопа $\times 400$, 1280×960 пікселів RGB) у 300 клітинах кожної пухлини за допомогою системи аналізу зображення ImageJ 1.46 у ручному режимі і в автоматизованому режимі визначали: площу перерізу ядер (мкм^2) та яскравість ядер клітин (ум. од.), а також час, потрібний для оцінки одного випадку (хв). Результати комп'ютерної каріометрії наведені в табл.

Таблиця

Порівняльні результати комп'ютерної картометрії
на цифрових зображеннях гістологічних препаратів раку нирки

Хворий, вік, № патогістологічний висновок	Х. 54 р. № 30769-71/12		К. 57 р. № 30865-67/12		З. 62 р № 31901-903/12	
Цифрове зображення						
Спосіб комп'ютерної каріометрії	за прототипом	за заявленим способом	за прототипом	за заявленим способом	за прототипом	за заявленим способом
Площа ядра (мкм ² , М±σ)	30,3±5,8	26,0±11,6	22,8±6,3	26,3±7,5	23,3±6,3	22,8±6,2
Яскравість ядра (відносні одиниці, М±σ)	165,6±14,5	154,0±5,8	112,7±8,7	100,8±13,8	106,5±13,8	119,5±16,1
Час, витрачений на дослідження (хв)	58	17	74	15	67	14

Таким чином, визначені двома способами параметри площі та яскравості ядер клітин, статистично значущої відмінності не мали, але тривалість дослідження скорочується більш ніж у чотири рази (Табл.). Це обумовлено тим, що проводили каріометрію у автоматичному режимі, суттєво знижуючи при розрахунках суб'єктивні артефакти впливу органів зору, які залежать від досвіду та психоемоційного стану лікаря.

Пояснення до графічних матеріалів корисної моделі.

Креслення - алгоритм обробки зображення.

Джерела інформації:

1. Грабовий О.М. Вміст нуклеїнових кислот у ядрах клітин нейробластом різного ступеня диференціювання / О.М. Грабовий, М.Б. Зарецкий., О.І. Василишин // Клиническая онкология. - 2013. - № 10 (2). - С. 148-151.

2. Nonlinear analysis of digital images and Doppler measurements for trophoblastic tumor / V Orel, T Kozarenko, K Galachin [et al.] // Nonlinear Dynamics Psychol Life Sci. - 2007. - Vol. 11, № 3. - P. 309-331.

3. Пат. № 2105351, РФ. 6 МПК G06K 9/68. Способ анализа изображения текстуры объекта / Гуревич Е.Я., Березная И.Я., Страхович Э.В., Ампилова Н.Б.; заявник та патентовласник Товарищество с ограниченной ответственностью "Информ Инжиниринг" (RU). - № 95101764/09; заявл. 06.02.95; опубл. 20.02.98 (прототип).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб комп'ютерної каріометрії на цифрових зображеннях гістологічних препаратів, що включає текстурну сегментацію зображення та розрахунок середньої яскравості і площі ядра клітини за масштабним еталоном мікроскопа, який **відрізняється** тим, що сегментацію зображення проводять з використанням фільтрів локальної ентропії.

