

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭВОЛЮЦИИ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ В ПРОСТРАНСТВЕ МАСШТАБОВ¹

Д. Мурашов²

² Вычислительный центр им. А.А. Дородницына Российской академии наук,
119991, ГСП-1, Российская Федерация, Москва, ул. Вавилова, д. 40,
d_murashov@mail.ru

Работа посвящена экспериментальному исследованию эволюции характеристик семейств размытых изображений клеточных ядер с целью выявления новых диагностических признаков для решения задачи автоматизированной дифференциальной диагностики по изображениям цитологических препаратов. Выявлены новые диагностические признаки в виде зависимостей количества экстремумов яркости от параметра масштаба и получено описание изображений ядер в виде распределения в координатах площадь ядра - количество локальных минимумов яркости при различных значениях параметра масштаба.

Введение

Состояние хроматина клеточных ядер является важной характеристикой для диагностики онкологических заболеваний [1]. В диагностических системах применяется большое количество признаков: геометрических, гранулометрических, статистических, текстурных, денситометрических, колориметрических, признаков на основе преобразования Фурье [2, 3, 1]. Однако многие из используемых признаков чувствительны к условиям съемки, качеству препаратов и красителей. В работах [4, 5] предложено использовать признаки, основанные на подходе гауссова пространства масштабов – количество пространственных экстремальных точек на изображениях однопараметрического семейства, след и детерминант матрицы вторых центральных моментов. Такие признаки характеризуют полутоновой рельеф изображений клеточных ядер и отражают строение хроматина. Они обладают свойствами инвариантности относительно преобразований смещения, поворота масштабирования изображений ядер, изменений яркости, связанных с качеством красителей и освещением при съемке, малой чувствительностью к фокусиров-

ке микроскопа. Однако признаки, использованные в работах [4, 5] не учитывали динамики свойств изображений при изменении параметра масштаба.

Эволюция критических точек на изображениях пространства масштабов исследовалась в работах [6-9] на базе теории особенностей дифференцируемых отображений. На основе анализа поведения критических точек строились иерархические древовидные структуры, характеризующие исходные изображения.

В данной работе исследуется изменение количества пространственных экстремумов яркости изображений клеточных ядер в гауссовом пространстве масштабов с целью получения новых признаков, учитывающих динамику свойств изображений, которые могли бы повысить эффективность автоматизированной диагностики.

Вычислительный эксперимент

Для исследования использовались 180 изображений ядер лимфоцитов от 11 больных с диагнозами В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), В-клеточная лимфома (ЛС) и разновидность лимфомы (трансформация В-клеточного хронического

¹ Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проекты №№ 05-01-00784, 06-07-89203, 07-07-13545.

лимфолейкоза) (ТХЛЛ). Установка для получения изображений препаратов и условия съемки описаны в работе [5]. Объектами исследования были полутоновые изображения диагностически ценных ядер, выбранных экспертами.

Вычислительный эксперимент проводился следующим образом. Для каждого из отмеченных клеточных ядер на изображении препарата создавалось семейство размытых полутоновых изображений. При этом численно решалась задача Коши для уравнение диффузии с начальными условиями в виде исходного изображения ядра:

$$u_t(x, y, t) = \Delta u(x, y, t), \quad (1)$$

$$u(x, y, 0) = u_0(x, y),$$

где $u(x, y, t)$ - изображение семейства, $u_0(x, y)$ - исходное полутоновое изображение ядра, x, y - пространственные координаты, t - параметр масштаба, $u_t(x, y, t) = \frac{\partial u(x, y, t)}{\partial t}$, $\Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2}$ - оператор Лапласа.

Для численного интегрирования уравнения диффузии использовалась схема, описанная в [10]. При интегрировании уравнения (1) происходит размывание изображения $u_0(x, y)$, мелкие объекты и шумы исчезают, остаются темные и светлые области, соответствующие достаточно крупным объектам $u_0(x, y)$. В каждой из этих областей имеется по крайней мере одна точка экстремума яркости. На полученных изображениях семейства $u(x, y, t)$ находились пространственные критические точки и их координаты заносились в таблицу базы данных, а затем проводился анализ полученных данных.

Результаты эксперимента

В результате анализа экспериментальных данных получены и исследованы зависимости количества экстремальных точек от параметра масштаба (см. рис. 1). На рисунке представлены кривые зависимостей средних значений количества экстремальных точек n_{extr} на изображениях ядер от параметра $\sigma = \sqrt{t}$, характеризующего среднеквадратичное отклонение эквивалентного

фильтра Гаусса (здесь t - параметр масштаба) для трех диагнозов. Характер зависимостей аналогичен зависимости, представленной в [10]. При $\sigma < 2$ большое количество экстремумов яркости объясняется наличием шумов и мелких деталей яркостного рельефа. На Рис. 1 показаны также границы трубок $(\bar{n}_{extr} - \sigma_{extr}, \bar{n}_{extr} + \sigma_{extr})$, где σ_{extr} - среднеквадратичное отклонение количества экстремальных точек от среднего значения \bar{n}_{extr} для каждого из трех рассматриваемых заболеваний.

На Рис. 2 представлены зависимости ширины областей перекрытия трубок рассеивания n_{extr} от параметра σ , отнесенные к средним значениям \bar{n}_{extr} для соответствующих σ :

$$d_1(\sigma) = [n_{mxll}^{max}(\sigma) - n_{lc}^{min}(\sigma)] / \bar{n}_{extr_{lc}}(\sigma);$$

$$d_2(\sigma) = [n_{xll}^{max}(\sigma) - n_{mxll}^{min}(\sigma)] / \bar{n}_{extr_{mxll}}(\sigma),$$

где $n^{max} = \bar{n}_{extr} + \sigma_{extr}$ и $n^{min} = \bar{n}_{extr} - \sigma_{extr}$ для соответствующего диагноза. Область отрицательных значений d соответствует значениям σ , при которых трубки не пересекаются.

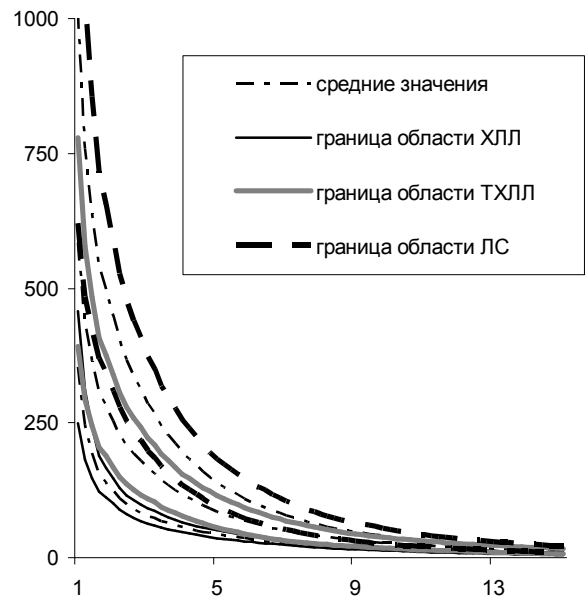


Рис. 1. Зависимости средних значений $\bar{n}_{extr}(\sigma)$ и границы областей $(\bar{n}_{extr} - \sigma_{extr}, \bar{n}_{extr} + \sigma_{extr})$ для ядер от пациентов с различными диагнозами

При $1,4 < \sigma < 10$ трубки рассеивания количества экстремальных точек для диагнозов ХЛЛ и ТХЛЛ не пересекаются (при $7 < \sigma < 10$ они касаются). Трубки, соответствующие

диагнозам ТХЛЛ и ЛС накладываются не более чем на 10% от \bar{n}_{extr} в диапазоне $1,4 < \sigma < 4$.

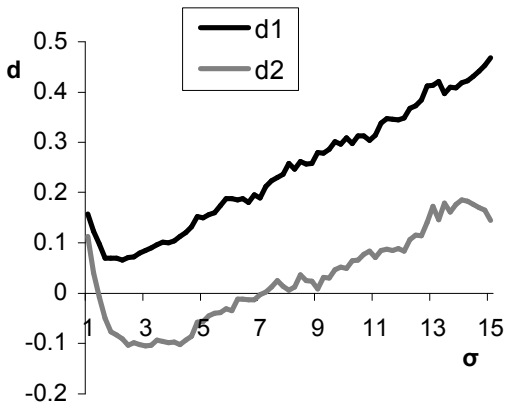


Рис.2. Зависимости d_1 и d_2 ширины областей перекрытия трубок рассеивания $n_{extr}(\sigma)$

На рис. 3 показаны графики \bar{n}_{extr} для препаратов, взятых от четырех пациентов с диагнозом ЛС. В диапазоне $1,4 < \sigma < 4,6$ все четыре кривые не выходят за пределы области $(\bar{n}_{extr} - \sigma_{extr}, \bar{n}_{extr} + \sigma_{extr})$ для диагноза ЛС.

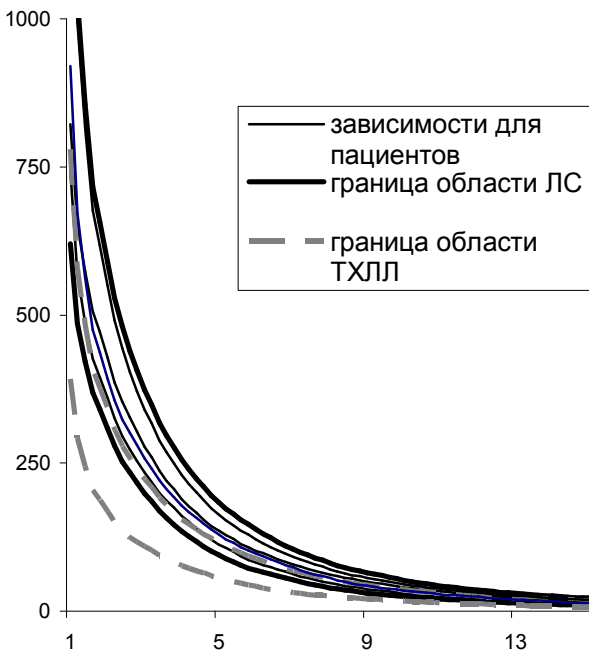


Рис. 3. Зависимости $n_{extr}(\sigma)$ для ядер 4 пациентов с диагнозом ЛС и границы областей ТХЛЛ и ЛС

Одним из важнейших признаков, используемых специалистами при диагностике онкологических заболеваний является площадь клеточного ядра. Поэтому в системах автоматизированной диагностики целесообразно включать его в состав при-

знакового описания изображения препарата. При формировании вектора признаков, описывающих изображения препаратов желательно выявить зависимости между признаками.

Так как представление изображений клеточных ядер в терминах экстремумов яркости отражает структуру хроматина, то в случае однотипной структуры имеет место корреляция между количеством экстремумов яркости и площадью ядра (для ядер из групп ТХЛЛ и ЛС в большей степени, чем для ХЛЛ). Распределения ядер лимфоцитов в координатах (s, n_{min}) , где s - площадь ядра, n_{min} - количество локальных минимумов яркости, для значений $\sigma = 2$ и $\sigma = 15$, а также линии регрессии для ядер из групп ТХЛЛ и ЛС приведены на Рис. 4, 5.

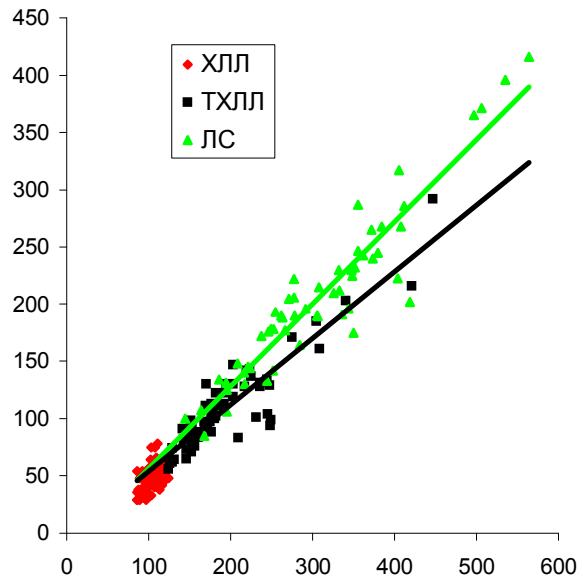


Рис. 4. Распределения ядер лимфоцитов в координатах (s, n_{min}) при $\sigma = 2$.

Из Рис. 4, 5 следует, что с ростом параметра σ (соответственно, параметра масштаба t) характер распределения сильно изменяется. Так если при $\sigma = 2$ в большинстве случаев для ядер с одинаковой площадью в группе ЛС число минимумов яркости больше, чем для ядер из группы ТХЛЛ, что определяет расположение линий регрессии на диаграмме - линия, соответствующая диагнозу ЛС расположена выше линии, соответствующей диагнозу ТХЛЛ. При $\sigma = 15$ наблюдается обратное. Изменение характера распределения ядер можно объяснить тем, что в большинстве ядер из группы ТХЛЛ элементы структуры хроматина крупнее, чем у ядер из группы ЛС.

Список литературы

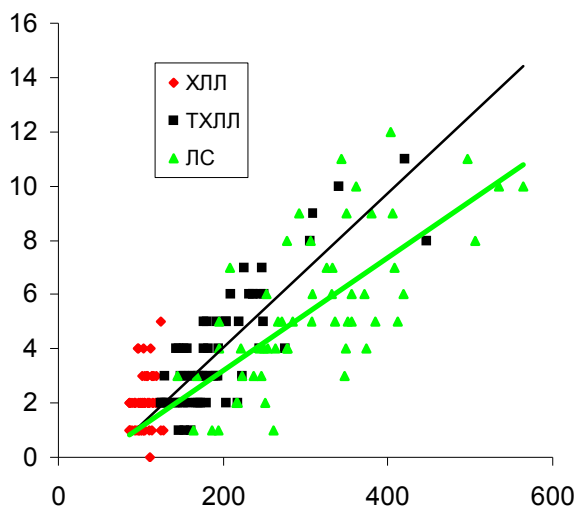


Рис. 5. Распределения ядер лимфоцитов в координатах (s, n_{\min}) при $\sigma = 15$

Следует отметить, что ядра в группах ТХЛЛ и ЛС имеют несколько типов структуры хроматина, что отражается характером распределения ядер на рис. 4, 5.

Заключение

Проведено экспериментальное исследование изменения характеристик изображений, отражающих строение хроматина ядер лимфоцитов, в гауссовом пространстве масштабов. На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы. Для описания состояния хроматина ядер лимфоцитов в системах автоматизированной диагностики по изображениям препаратов могут быть использованы зависимости средних значений числа экстремумов яркости от параметра масштаба. Наиболее эффективно применение данного признака для диагноза ХЛЛ будет в диапазоне значений $1,4 < \sigma < 10$, а для диагнозов ТХЛЛ и ЛС – при $1,4 < \sigma < 4$. Эффективным способом исследования изображений цитологических препаратов является анализ распределения ядер в координатах площадь ядра - количество локальных минимумов яркости при малых ($\sigma < 4$) и больших ($\sigma > 9$) значениях σ , несмотря на наличие корреляции характеристик ядер внутри групп ТХЛЛ и ЛС.

1. K. Rodenacker, and E. Bengtsson. "A feature set for cytometry on digitized microscopic images". *Anal Cell Pathol*, - 2003. - Vol. 25 No. 1. - P. 1–36.
2. С.В. Абламейко, А.М. Недзьведь. *Обработка оптических изображений клеточных структур в медицине*. Минск: ОИПИ НАН Беларуси, 2005
3. Zh.V. Churakova, I.B. Gurevich, I.A. Jernova, et al. Selection of Diagnostically Valuable Features for Morphological Analysis of Blood Cells.// *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. - 2003. - Vol. 13. No.2. - P. 381-383.
4. I. Gurevich, D. Murashov, Scale-Space Diagnostic Criterion for Microscopic Image Analysis // *Computer Vision and Mathematical Methods in Medical and Biomedical Image Analysis. ECCV 2004 Workshops CVAMIA and MMBIA, Prague, Czech Republic, May 15, 2004, Revised Selected Papers / M. Sonka, I. A. Kakadiaris, J. Kybic (Eds.): LNCS 3117*. - Springer-Verlag Berlin Heidelberg, -2004. – P.408-416.
5. I.Gurevich, D.Kharazishvili, D.Murashov, O.Salvetti, I.Vorobjev. Technology for Automated Morphologic Analysis of Cytological Slides. *Methods and Results // Proceedings of the 18th International Conference on Pattern Recognition (ICPR2006), August 20-24, 2006, Hong Kong, China*. - The Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc., 2006. - P. 711-714.
6. L.M.J.Florack, A. Kuijper. "The topological structure of scale-space images". *Journal of Mathematical Imaging and Vision*. - 2000. - Vol. 12. No.1.- P. 65-80.
7. A. Kuijper, L.M.J. Florack, M.A. Viergever. Scale Space Hierarchy, *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, - 2003. - Vol. 18. No. 2. - P. 169-189.
8. A.Kuijper. Exploiting Deep Structure, 1st International Workshop on Deep Structure, Singularities and Computer Vision - DSSCV05 (Maastricht, The Netherlands, 9-10 June, 2005), LNCS 3753, - 2005, - P. 169--180.
9. A. Kuijper, L.M.J. Florack. Using Catastrophe Theory to Derive Trees from Images, *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, - 2005. - Vol. 23. No 3. – P. 219-238.
10. T. Lindeberg. *Scale-space Theory in Computer Vision*. The Kluwer International Series in Engineering and Computer Science. Kluwer Academic Publishers, 1994.
11. Д.В. Харазишвили. Морфометрический анализ в клеточных новообразованиях лимфатической системы. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва: ГИЦ РАМН, 2001.