

А. Н. Никитин. Идентификация и локализация клеток на микроскопических изображениях с использованием SIFT-алгоритма

*ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси», Республика Беларусь, Гомель,
nikitinale@gmail.com*

Аннотация

В данной статье описывается метод одновременного распознавания и локализации клеток на микроскопических изображениях, использующий генеративную модель и SIFT алгоритм поиска и описания особенных точек. Метод инвариантен к аффинным трансформациям объекта на изображении и вариациям его формы. Подход довольно эффективен для быстрой идентификации и локализации клеток различных типов, даже при их частичном перекрытии клетками того же типа, либо другими объектами.

Введение

Существует два основных подхода для количественной оценки состояния отдельных клеток: проточная цитометрия и цитометрия изображений (микроскопическая цитометрия). Микроскопическая цитометрия подразумевает оценку свойств клетки на изображении, полученном с помощью микроскопа и цифровой камеры. Изображения могут быть проанализированы визуально, т.е. измерен размер клеток, подсчитано число окрашенных элементов в каждой клетке и т.п. Визуальный анализ может быть выполнен с помощью или без помощи компьютера, т.е. с использованием монитора и мыши для задания места расположения и указания границ клеток. Главным затруднением при визуальном анализе является значительные затраты времени и сил на ручное маркирование и выделение клеток. Кроме того, визуальный анализ характеризуется значительной долей субъективности. Если визуальный анализ выполняется повторно одним и тем же либо другим наблюдателем, результат часто заметно отличается от первоначального, т.е. данный метод не является полностью воспроизводимым. Автоматизация обработки изображений с применением приемов компьютерного зрения снимается ограничения по скорости выполнения анализа, его стоимости и воспроизводимости и выводит цифровую цитометрию микроскопических изображений на качественно иной уровень.

Сопоставления результатов анализа одного и того же образца методами проточной и микроскопической цитометрии указывают на частое несоответствие между ними. Эти различия, во-первых, могут быть вызваны потерей клеток при приготовлении суспензии для проточного цитометра [1, 2]. Подобные потери могут быть избирательными в отношении отдельных видов клеток и весьма трудны для обнаружения. Но скорость микроскопической цитометрии не идет ни в какое сравнение с проточной, с помощью первого подхода может быть обработано значительно меньшее количество клеток за единицу времени. В тоже время с помощью микроскопа может быть оценено такое количество параметров каждой клетки, которое недостижимо для проточной цитометрии. Микроскопическая цитометрия может быть применена к срезам солидных тканей, без необходимости разделения их на отдельные клетки – процедуры, существенно изменяющей свойства изучаемого объекта. И что, не менее важно, при микроскопической цитометрии клетки могут находиться в своей более или менее естественной среде, а изображения могут быть сохранены и проанализированы повторно или проконтролированы визуально, если результаты вызывают сомнения. Автоматизация микроскопической цитометрии может значительно увеличить ее производительность. Быстрые алгоритмы распознавания, локализации и сегментации клеток, вместе с постоянным ростом производительности вычислительных систем и качества цифровых

камер могут со временем привести к достижению микроскопической цитометрией скоростей проточной.

Благодаря постоянному совершенствованию методов подготовки препаратов и появлению новых флуоресцентных маркеров отдельных молекул становится возможным количественное изучение внутриклеточных биохимических процессов в большом диапазоне пространственных и временных масштабов. Поэтому микроскопическая цитометрия сегодня может применяться для изучения огромного количества внутриклеточных процессов на большом количестве образцов с высоким уровнем воспроизводимости результатов [3]. Новые перспективы использования оптической микроскопии вызвали ее ренессанс. В дополнение к информации получаемой с помощью специфических флуоресцентных меток, для анализа полученных данных необходима дополнительная структурная информация, характеризующая клетки, включая количество клеток, их локализацию, контуры, взаимное расположение. Автоматическое извлечение данной информации из изображений затруднено из-за вариабельности формы, размеров, внутреннего строения клеток и уникальности каждой отдельной клетки. Значительные трудности создает невысокая контрастность изображений, а также присутствие на препаратах клеток иных типов, атипичных клеток и неклеточных структур.

Проблема обнаружения и локализации объектов определенного класса на изображениях уже давно привлекает внимание специалистов по компьютерному зрению. Фундаментальным является вопрос о том, как охарактеризовать тот или иной класс объектов на изображении. В отличие от распознавания образов, где необходимо выбрать между относительно небольшим набором классов, проблема обнаружения требует дифференцировать объект целевого класса среди всех остальных объектов, которые только могут встретиться в данной задаче. Поэтому описание класса должно обладать достаточной исключительной силой, чтобы выделять объекты даже при наличии на изображении объектов имеющих сходный внешний вид или частичном перекрытии целевых объектов другими, и в тоже время иметь достаточную гибкость, чтобы суметь охарактеризовать все возможные проявления внешнего вида целевого объекта.

Классическим подходом для распознавания объектов на изображениях является предварительная сегментация, с последующей классификацией в многомерном пространстве свойств. В большинстве алгоритмов классификации используются искусственные нейронные сети [4]. В частности, для решения проблемы автоматической локализации и классификации клеток крови, подобная схема применена в системе Мекос-Ц1/Ц2 [5] и DiffMasterTM Octavia (CellaVision AB, Lund, Sweden) [6]. Сегментация клеток на микроскопических изображениях мазков основана на нескольких техниках, включающих пороговую фильтрацию и сегментацию по водоразделам. Затем для каждого сегментированного участка извлекается несколько сотен свойств, включающих характеристики цвета, размера, формы, текстуры. Алгоритмы классификации, как правило, основаны на искусственных нейронных сетях, тренированных с использованием изображений, классифицированных экспертами в данной области. Искусственные нейронные сети базируются на минимизации эмпирического риска, поэтому они склонны к ложной оптимизации из-за локальных минимумов. В последние годы метод несущих векторов обнаружил заметную эффективность во многих реальных приложениях, и он является хорошей альтернативой нейронным сетям в алгоритмах распознавания объектов на изображениях [7].

Сегментация клеток на микроскопических изображениях, являющаяся первой стадией классического подхода к их распознаванию – наиболее сложная и неоднозначная задача. Среди основных причин, препятствующих адекватной сегментации, можно назвать частое перекрытие одной клеткой другой, сильная вариация клеток по форме и размеру, воздействие различных факторов на внешний вид клетки, слабая контрастность изображений с дополнительными проблемами, вызываемыми шумами. Часто контрастность контуров структурных элементов внутри клетки, особенно после окраски,

значительно превышает контрастность границ самой клетки, из-за вариабельности освещения, контраст между фоном и границей клетки может сильно изменяться, все это делает невозможным применение стандартных алгоритмов без предварительного знания о свойствах границ клетки. В тоже время, в результате изучения зрительной системы человека [8] и разработки систем компьютерного зрения [9, 10], известно, что распознавание и сегментация объектов на изображении – это сильно взаимообусловленные процессы и знание класса объекта и места его расположения должно использоваться для повышения эффективности сегментации.

Существуют и альтернативные подходы для идентификации клеток на изображениях, но как правило спектр применения каждого из этих методов ограничивается определенными специальными случаями. Так для локализации клеток на микроскопическом изображении Padfield [11] и др. использовали свертку набором кольцеподобных примитивов различных размеров, имеющих положительные значения на кольце, и равные нулю внутри и снаружи кольца, что позволило довольно успешно идентифицировать темные клеточные ядра, окруженные светлой цитоплазмой. Но кроме ядер этот метод обнаруживает ложные темные объекты фона, непосредственно примыкающие к цитоплазме. Для уменьшения числа ложных объектов авторами на следующем этапе используется классификация всех объектов с помощью заранее откалиброванного классификатора. Необходимо отметить, что данный метод может быть применен лишь в том случае, если форма клеточного ядра близка к кругу. Fenistein [12] для высокопроизводительной цитометрии использовал размытие по гауссу со стандартным отклонением равным среднему радиусу клетки. Последующий поиск локальных максимумов позволяет находить наиболее вероятные места расположения клеток. Данный метод эффективен в случае однородных по размеру, округлых клеток, окраска ядра которых имеет, по крайней мере, такой же уровень яркости, как и у цитоплазмы при темном фоне. Для локализации и последующей сегментации нервных волокон на гистологических срезах Wang и др. [13] использовали мультимасштабное сегментирование по методу водоразделов. В последующем ядра нервных волокон выделялись на основании результатов сегментации в серии различных масштабов и свойств, присущих нервным клеткам. Данный метод идентификации клеток на гистологических препаратах является довольно перспективным, но каждый раз при переносе его на новый класс объектов модель требует существенных преобразований и доводки. Хорошие результаты идентификации и сегментации белых клеток крови показал мультиспектральный метод, основанный на получении микроскопического изображения в 33 каналах в видимом диапазоне спектра [14]. Однако данный метод не позволяет отдельно идентифицировать клетки в случае их очень близкого расположения или частичного перекрытия, кроме того, необходимо специализированное оборудования для получения мультиспектральных изображений.

Сегодня наиболее распространенными маркерами клеток определенного типа являются флуоресцентные красители, идентифицирующие ядро или какую либо другую клеточную структуру. Среди основных недостатков использования таких красителей высокая токсичность большинства из них из-за чего они не позволяют наблюдать живую клетку в течение продолжительного времени, а использование канала только для идентификации и локализации клеток, во многих случаях, является весьма расточительным [7].

Таким образом, на сегодняшний день имеется довольно большое количество подходов для идентификации и локализации клеток на микроскопических изображениях. Большинство из них предназначено для решения узкоспециализированных задач и имеет существенные ограничения. Задачей настоящей работы является разработка универсальной обучаемой модели для идентификации и локализации клеток на микроскопических изображениях, основанной на локальных специфичных информативных участках изображения, характеризующих тип объекта – особенных точках.

Особенные точки

Одним из подходов, применяемых в машинном зрении для распознавания и локализации объектов, является использование модели объекта, состоящей из нескольких характерных частей. Размеры таких характерных частей объекта, их количество и специфичность могут быть различными. Предельным случаем такого подхода является представление модели объекта в виде небольших инвариантных участков, точек изображения.

Среди требований, предъявляемых к особенным точкам необходимо выделить следующие: структура в окрестностях данной точки должна быть насыщена локальной информацией, которая легко извлекается математическими методами и может быть использована для дальнейшей обработки; свойства особенной точки должны быть устойчивы к локальным и глобальным нарушениям, включая деформацию, перспективную трансформацию, изменение освещения и проч.; желательно, чтобы описание особенной точки включало масштабные характеристики для мультимасштабного описания объектов, представленных на изображениях. На сегодняшний день предложен ряд удачных детекторов особенных точек [15, 16], часто они основываются на краевых детекторах [17, 18, 19] или даже извлекают такие точки из всего изображения в различных масштабах [20]. Для идентификации объекта по особенным точкам предпочтительным оказывается учет как можно большего их числа, но при этом точки должны располагаться в тех местах изображения, где сигнал изменяется в наибольшей степени [21], т.е. наиболее насыщенных локальной информацией.

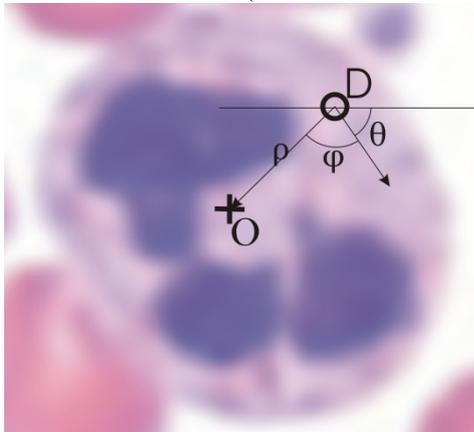
Одним из наиболее удачных алгоритмов поиска и описания особенных точек является масштабно-инвариантная трансформация свойств (Scale-invariant feature transform) – SIFT [22, 23]. Особенности точки, полученные с помощью SIFT алгоритма инвариантны к масштабированию и поворотам изображения. Они устойчивы к изменениям в освещении, шумам и небольшим изменениям позиции наблюдателя. Кроме того, их извлечение – относительно простая процедура, они хорошо различимы, что позволяет надежно их идентифицировать с низкой вероятностью ошибки. Особенности точки SIFT отбираются в экстремумах (максимумах или минимумах) разностей Гауссианов (DoG) в различных масштабах. На следующей стадии исключаются точки с низкой стабильностью: имеющие низкий контраст или расположенные на краях объектов. Для каждой точки определяется одно или несколько направлений преобладающего градиента яркости. Этот шаг является важным для достижения инвариантности к вращению, кроме того, ориентация особенной точки важна для нашей модели, как базовая для определения ориентации на центр клетки (см. ниже). Deskриптор SIFT обеспечивает инвариантность к изменению яркости, позиции наблюдателя и незначительным аффинным преобразованиям. Он определяется по набору гистограмм векторов градиента яркости между соседними пикселями (4X4) на изображении, обработанном Гауссовым фильтром в масштабе наиболее близком к масштабу особенной точки. Гистограмма содержит 8 ключей, а каждый deskриптор состоит из 4X4 гистограмм, определенных в окружении особенной точки. Всего deskриптор содержит $4 \times 4 \times 8 = 128$ элементов. Deskриптор можно представить в виде вектора в 128-размерном пространстве. Данный вектор нормализуется для улучшения инвариантности к освещению. Как считает автор алгоритма, 128-размерный deskриптор является оптимальным с точки зрения вычислительных затрат, уникальности, устойчивости к трансформациям и шумам. Предлагаемая модель основывается на обработке большого набора особенных точек, полученных с помощью SIFT-алгоритма. Основной рабочей гипотезой является предположение, что любые целевые клетки имеют характерный только для них, набор особенных точек, позволяющий их идентифицировать.

Модель формы клетки

Использование модели основанной на большом количестве ключевых точек имеет то преимущество, что позволяет распознать и локализовать объект, даже если он плотно соприкасается или перекрывается другим объектом того же или другого типа. Само по себе уникальное сочетание особенных точек может только указать на наличие целевого объекта на изображении, но для того, что бы сказать, где конкретно расположен данный объект, необходимо привлечь какую-либо пространственную модель взаимного расположения особенных точек. Наиболее простым, но в тоже время довольно неустойчивым и неэффективным является алгоритм поиска искомого сочетания особенных точек с помощью рамки, имеющие размеры близкие к размеру целевого объекта. К настоящему времени разработано несколько более совершенных способов построения модели объекта, основанных на особенных точках. Среди них наибольшей простотой для тренировки модели и идентификации объекта отличается звездообразная модель [24, 25], в противоположность модели созвездия или сложной графической модели. Звездообразная модель позволяет использовать неограниченное число составных частей с линейным возрастанием ее сложности. Более того, эта модель достаточно гибкая, для того, чтобы корректно представлять объекты переменные по форме. Также ее можно слегка модифицировать для достижения инвариантности к повороту объекта, что важно для описания клеток на микроскопических изображениях.

На рисунке 1 приведена схема используемой модели. Относительно всех расположенных в пределах целевого объекта особенных точек D определяется расположение центра клетки O в полярных координатах: расстояние до центра клетки от особенной точки – ρ и угол φ между направлением на центр клетки и направлением превалирующего градиента яркости θ , являющегося одним из параметров описания особенной точки в алгоритме SIFT.

Рис. 1. Схема модели (объяснения в тексте)



Тренировка модели

Для тренировки модели используются сегментированные экспертами изображения, таким образом, что целевой объект (клетка или клетки) выделяются среди всех остальных объектов изображения. По экстремумам в пространственно-масштабной системе координат находятся все особенные точки на тренировочных изображениях, как принадлежащие целевому объекту, так и не принадлежащие ему. Неустойчивые особенные точки отбрасываются, как это описано выше. Для каждой отобранной особенной точки, принадлежащей целевому типу клеток, определяется расположение относительно нее центра клетки («центра масс») в полярных координатах, также сохраняется значение масштаба, и 128-значный дескриптор. Для особенных точек, собранных вне целевого объекта, сохраняется только значение масштаба и дескриптор.

Все описанные алгоритмы реализованы на платформе Java в качестве плагина к популярной бесплатной графической программе ImageJ. Для поиска и описания SIFT-точек использована библиотека JavaSIFT.

Наиболее простым вариантом использования собранных данных об особенных точках, характерных для искомого объекта является поиск среди них k -ближайших соседей с особенными точками, обнаруженными на анализируемом изображении, и, на этом основании, принятие решения о вероятном расположении искомого объекта. С возрастанием количества тренировочных образцов, прямопропорционально увеличивается количество записей, характеризующих особенные точки. Использование подобного набора данных требует значительных затрат времени на поиск соответствий между особенными точками на обрабатываемом изображении и набором тренировочных данных. Построение компактной «книги шифров», содержащей усредненные дескрипторы группы визуально близких особенных точек, а также вероятность принадлежности данной группы к искомой клетке и вероятное расположение ее центра, позволяет представить модель более компактно.

Для построения «книги шифров» необходимо выполнить кластеризацию набора тренировочных данных. Основным требованием к кластерам входящим в «книгу шифров» является их визуальная компактность – визуальная похожесть всех членов кластера друг с другом и «центром масс» кластера. Агломеративная кластеризация позволяет добиться необходимого уровня компактности кластеров, при заданном уровне минимального расстояния между соседними кластерами. Однако данный метод кластеризации очень требователен к вычислительным ресурсам и на современных персональных компьютерах кластеризация особенных точек собранных с нескольких сотен тестовых изображений может потребовать недели и месяцы. Довольно быстрым методом кластеризации большого объема данных значительной размерности является k -means алгоритм. Однако применение этого алгоритма было отклонено ввиду не всегда удовлетворительных результатов кластеризации, основным источником неудовлетворительных результатов является необходимость предварительного указания количества кластеров.

Для построения «книги шифров», использованной в настоящей модели, применен алгоритм взаимно ближайших пар соседей (reciprocal nearest neighbor pairs), использованный для аналогичных задач в [26] и подробно описанный в [27]. Для кластеризации с помощью алгоритма взаимно ближайших пар соседей необходимо задание только одного параметра – порогового уровня подобия (t), используемого в дальнейшем и при идентификации объектов. Данный метод имеет линейную зависимость скорости работы от объема данных и позволяет получить визуально компактные кластеры по сравнению с k -means кластеризацией, при сходных требованиях к вычислительной мощности. На начальном этапе каждый элемент из набора тренировочных данных помещается в отдельный кластер. Затем, начиная со случайного кластера, начинается построение цепочки ближайших соседей, посредством поиска наиболее близкого кластера к кластеру, завершающему цепочку. Если найденный наиболее близкий кластер имеет сходство с завершающим цепочку кластером меньше, чем сходство последнего кластера с предпоследним, то последние два кластера объединяются, при условии, что их сходство выше порогового уровня подобия t . Если же это условие не выполняется, то далее кластеры, находящиеся в цепочке не могут быть объединены с другими и попадают в финальную группу кластеров и в дальнейшей кластеризации не учитываются. Новый кластер, возникший при объединении двух взаимно ближайших соседей, вновь попадает в общую группу кластеров и участвует в дальнейшем анализе.

После построения «книги шифров», генерируется непосредственно модель. Для всех особенных точек из тренировочных изображений осуществляется поиск кластеров, к которым они могут относиться. Причем для каждой точки производится поиск не только ближайшего кластера, но всех кластеров с которыми ее подобие выше уровня t . Каждая особенная точка, принадлежащая целевому объекту, добавляет одно вероятное

расположение центра объекта для каждого кластера, в который она попадает и повышает вероятность того, что данный кластер принадлежит целевому объекту. Файл модели содержит дескрипторы центра каждого кластера, полученного на этапе кластеризации, вероятность того, что данный кластер относится к искомому объекту, равную:

$$p_o = \frac{N_o}{N}, \quad (1)$$

где: N_o – количество особенных точек, попавших в данный кластер и отобранных на изображении объекта;

N – общее количество особенных точек, попавших в данный кластер.

и пространственное распределение вероятности расположения центра искомого объекта относительно особенной точки, попавшей в данный кластер. Вероятность расположения центра независима от вероятности расположения центра для других кластеров, что делает модель очень гибкой и позволяет при поиске объекта объединять информацию об особенных точках собранных на различных клетках в процессе тренировки. Данное свойство модели позволяет значительно сократить необходимый объем тренировочных примеров, без потери точности. Необходимо отметить, что пространственное распределение вероятности расположения центра искомого объекта для каждого кластера задается непараметрически. Как показали испытания модели, непараметрическое определение распределения вероятности, более точно и детально отражает вероятность расположения центра клетки, по сравнению с упрощающим решением о распределении вероятности по закону Гаусса или какой-либо другой параметрической модели. В файл модели заносятся только кластеры имеющие вероятность принадлежности к искомому объекту выше 0.

Идентификация и локализация

Предположение о расположении центра искомого объекта принимается на вероятностной основе. Каждая особенная точка делает вклад в распределение вероятности расположения центров. На первом этапе поиска объектов искомого типа на изображении производится поиск всех особенных точек k . Дескрипторы обнаруженных искомым точек сравниваются с «книгой шифров» и каждой точке ставятся в соответствие все ключи i из «книги шифров», с которыми уровень подобия превышает t ; количество ключей, которые адекватны данной особенной точке – ni . Каждый соответствующий ключ учитывается при построении вероятностного распределения центра искомого объекта. Из всех соответствующих ключей «книги шифров» строится распределение вероятности расположения центра искомого объекта относительно обнаруженной особенной точки.

Допустим a – степень нашей уверенности в том, что центр искомого объекта O расположен в месте x . C_i – пространственное распределение вероятности расположения центра искомого объекта относительно ключа i «книги шифров». Вероятность расположения центра клетки исходя из соответствия обнаруженной особенной точки с координатами l ключу i – $p(O, x | C_i, l)$. Но, так как каждая особенная точка может соответствовать нескольким ключам, необходимо распределить эту вероятность между всеми адекватными ключами. Можно сделать это на основе оценки степени соответствия дескриптора особенной точки каждому ключу, но в нашей модели использован более простой подход – равного распределения вероятности между всеми адекватными ключами. Кроме того, необходимо учитывать вероятность принадлежности данного ключа «книги шифров» искомому объекту – p_o , рассчитанную на этапе генерации модели. Таким образом, итоговая плотность распределения вероятности в пространстве может быть представлена следующим образом:

$$a = \sum_k \sum_i \frac{p_o \cdot p(O, x | C_i, l)}{ni} \quad (2)$$

Гипотеза о месте расположения центров клеток искомого типа разрешается на основании расположения локальных максимумов на плотности распределения вероятности, построенной на основании сопоставления всех обнаруженных особенных точек с «книгой шифров». Гипотезы, в которых локальная плотность распределения вероятности ниже порогового уровня z , определяющего точность и полноту получаемых результатов, отвергаются.

Результаты испытания

Для проверки эффективности предложенных алгоритмов использованы два сильно различающихся класса объектов для идентификации. Первый – нейтрофилы в периферической крови человека – довольно редкие на изображении объекты, как искомые клетки, так и остальные элементы изображения расположены неупорядоченно, нередки случаи перекрывания одного объекта другим. Второй – трахеиды поздней древесины на поперечном срезе ствола сосны обыкновенной – это случай плотного расположения клеток искомого типа. При тренировке модели объектов первого типа использовано около 50 изображений, как содержащих, так и не содержащих нейтрофилы. Оценка модели осуществлена на аналогичном наборе 40 других микроскопических изображений периферической крови (рис. 2). Для тренировки модели второго типа достаточным

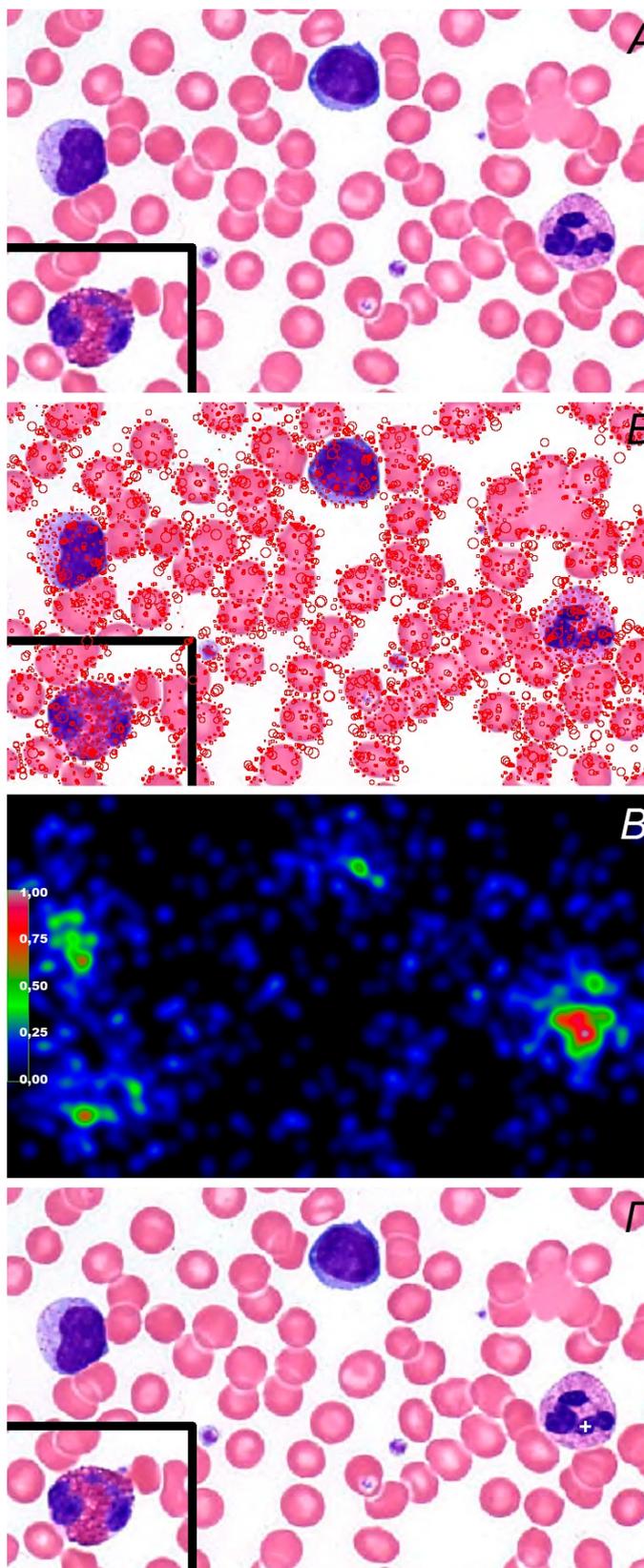


Рис. 2. Результаты испытания модели на нейтрофилах периферической крови. А – исходное изображение; Б – расположение особенных точек на изображении (размер окружности пропорционален масштабу особенной точки); В – плотность распределения вероятности; Г – наложение результатов поиска на исходное изображение (локализация искомых объектов обозначена крестом).

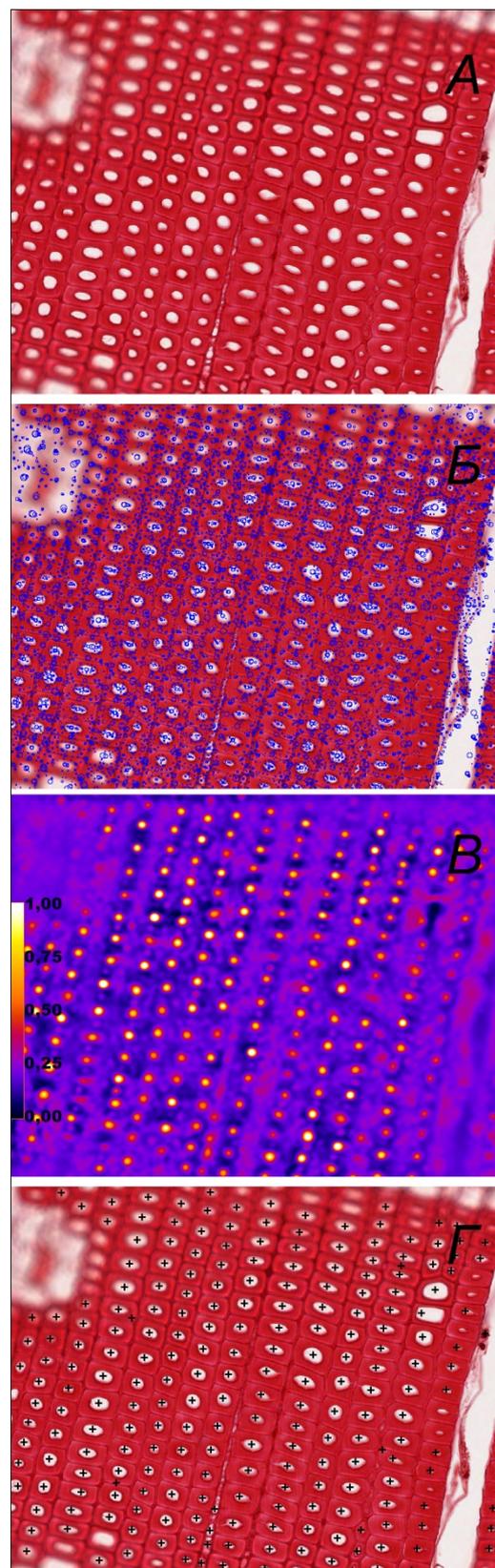
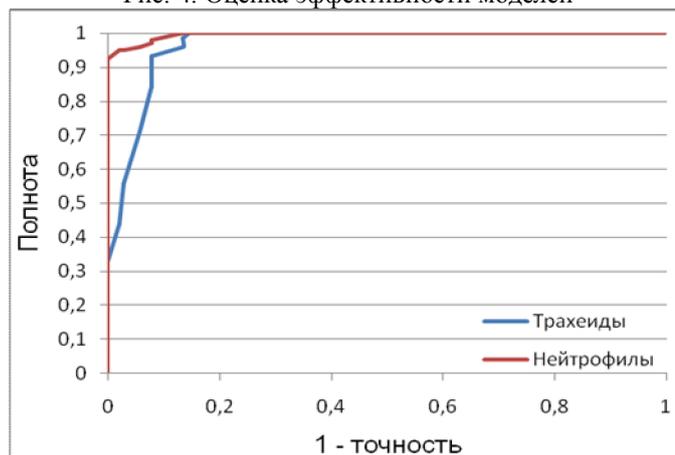


Рис. 3 Результаты испытания модели на трахеидах поздней древесины сосны (обозначения см. рис. 2)

Рис. 4. Оценка эффективности моделей



оказалось использование пяти изображений, так как каждое из них содержало несколько сотен искомым клеток. Испытания модели проведены на других 10 микроскопических изображениях поперечного среза ствола сосны (рис. 3).

Как видно из плотности распределения вероятности, на месте расположения нейтрофила имеется четкий локальный максимум, превышающий по абсолютному значению все другие локальные максимумы на изображении. Локальные максимумы с абсолютным значением в 2–3 раза меньше имеются и в местах расположения других белых клеток крови. Это свидетельствует о наличии многих общих черт в изображениях данных клеток и нейтрофилов, но модель обладает достаточной избирательностью, для того, что бы отделить нейтрофилы от клеток остальных типов. Появление локальных максимумов с незначительной абсолютной величиной объясняется сходством отдельных элементов изображения с ключами «книги шифров», описывающей нейтрофилы, однако незначительная плотность таких совпадений на изображении не позволяет внести искажения в результаты поиска. Как правило, четкими максимумами плотности распределения вероятности характеризуются и места локализации центра трахеид сосны. Так как особенные точки, расположенные на периферии трахеиды довольно инвариантны к вращению, то распределение вероятности расположения центра клетки вокруг них имеет форму близкую к окружности, из-за этого создается видимый эффект в распределении вероятности: вокруг ее локальных максимумов в местах расположения центра клетки располагаются зоны с минимальной вероятностью, а при удалении от центра клетки вероятность снова несколько увеличивается. Однако данный эффект не вносит существенных искажений в результаты локализации клеток. Следует однако ожидать, что этот эффект будет проявляться во многих случаях плотного расположения идентифицируемых клеток на изображении.

Оценка эффективности моделей свидетельствует об их высокой избирательности к целевым объектам (рис. 4). При идентификации и локализации нейтрофилов, при 95% уровне точности, полнота превышает 96%, что соответствует лучшим коммерческим аналогам [6, 28]. Средняя точность (MAP) модели для первого класса объектов составила 0,997.

При идентификации и локализации трахеид поздней древесины сосны, при 95% уровне точности, полнота ниже, чем в случае нейтрофилов – около 70%; 95%-й полноты удается добиться при снижении точности до 85%. Средняя точность для второй модели составила 0,962. Но в целом данные результаты следует признать вполне удовлетворительными для случая очень плотного расположения идентифицируемых объектов.

Заключение

Предложена генеративная модель изображений клеток различного типа для их идентификации и локализации при цифровом анализе микроскопических препаратов.

Модель основывается на обработке значительного количества особенных точек, отбор и описание которых производится с использованием алгоритма масштабно-инвариантной трансформации свойств (SIFT). Модель клетки представлена в виде звезды с лучами, исходящими из центра клетки к каждой из особенных точек, расположенных внутри изображения клетки. Для компактного представления модели и ускорения процесса распознавания, собранные на тренировочных изображениях описания особенных точек подвергаются кластеризации по методу взаимно ближайших пар соседей с последующей генерацией «книги шифров», содержащей усредненный дескриптор визуально компактной группы особенных точек, вероятность принадлежности данного ключа «книги шифров» искомому объекту и распределение вероятности нахождения центра клетки относительно особенных точек, относимых к данному ключу. Идентификация и локализация клеток начинается со сбора особенных точек, с последующим их соотносением с ключами «книги шифров» и построением плотности распределения вероятности нахождения центра искомого объекта в пространстве. Центры клеток искомого типа расположены в местах локального максимума плотности распределения вероятности, при превышении критического уровня абсолютного ее значения. Испытания модели показали высокую степень ее избирательности к клеткам заданного типа.

Использованные источники

1. Diagnostic DNA-flow vs. image-cytometry in effusion cytology / H. Motherby, N. Pomjanski, M. Kube et al. // *Anal Cell Pathol.* – 2002. – Vol. 24, № 1. – P. 5–15.
2. Image cytometry for quantitative analysis of DNA in the testes of infertile men with varicocele : Comparison with flow cytometry / T. Iwamoto, M. Fujisawa, H. Tanaka // *The Journal of urology.* – 1997. – Vol. 157, № 6. – P. 2370–2374.
3. Nattkemper T.W. Automatic segmentation of digital micrographs: A survey // *Stud. Health Technol. Inform.* – 2004. – Vol. 107, № 2. – P. 847–851.
4. Sjostrom P.J., Frydel B.R., Wahlberg L.U., Artificial neural network-aided image analysis system for cell counting // *Cytometry.* – 1999. – Vol. 36. – P. 18–26.
5. Классификация лейкоцитов с использованием методов обучающихся нейронных сетей и Watershed / Б.З. Соколинский, В.Л. Демьянов, В.С. Медовый и др. // *Здравоохранение и медицинская техника.* – 2005. – № 4. – С. 35.
6. Differential counting of blood leukocytes using automaed microscopy and a decision support system based on artifical neural networks – evaluation of DiffMasterTM Octavia / B. Swolin, P.Simonsson, S. Backman et al. // *Clin. Lab. Haem.* – 2003. – Vol. 25. – P. 139–147.
7. Long X., Cleveland W.L., Yao Y.L. Automatic detection of unstained viable cells in bright field images using a support vector machine with an improved training procedure // *Computers in Biology and Medicine.* – 2006. – Vol. 36 – P. 339–362.
8. Bajcsy R., Solina F., Gupta A. Segmentation versus object representation – are they separable // *Analysis and interpretation of range images.* – Springer-Verlag: New York, 1989. – P. 207–223.
9. Peterson M.A. Object recognition processes can and do operate before figure-ground organization // *Current directions in physiological sciences.* – 1994. – Vol. 3. – P. 105–111.
10. Vecera S.P., O'Reilly R.C. Figure-ground organization and object recognition processes: An interactive account // *J. Exp. Psych.: Human perception and performance.* – 1998. – Vol. 24, № 2. – P. 441–462.
11. Spatio-temporal cell cycle phase analysis using level sets and fast matching methods / D. Padfield, J. Rittscher, N. Thomas et al. // *Medical image Analysis.* – 2009. – Vol. 13. – № 1. – P. 143–155.
12. A fast, fully automated cell segmentation algorithm for high-throughput and high-content screening / D. Fenistein, B. Lenseigne, T. Christophe et al. // *Cytometry Part A.* – 2008. – Vol. 73A. – P. 958–964.

13. Nerve cell segmentation via multi-scale gradient watershed hierarchies / Y-Y. Wang, Y-N. Sun, C-C. K. Lin, M.S. Ju // Proceedings of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference. – 2006. – Vol. 1. P. 4310–4313.
14. Guo N., Zeng L., Wu Q. A method based on multispectral imaging technique for White Blood Cell segmentation // Computers in Biology and Medicine. – 2006. – Vol. 37. – P. 70–76.
15. Discovering object categories in image collections / J. Sivic, B. Russell, A. Efros et al. // Proceedings of the International Conference on Computer Vision. – 2005. – P. 370–377.
16. Learning Hierarchical Models of Scenes, Objects, and Parts / E. Sudderth, A. Torralba, W. T. Freeman, A. Wilsky // Proceedings of the International Conference on Computer Vision. – 2005. – P. 1331–1338.
17. Berg T., Berg A., Malik J., Shape Matching and Object Recognition using Low Distortion Correspondence // Proceedings of the Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. – 2005. – P. 26–33.
18. Mikolajczyk K., Zisserman A., Schmid C. Shape recognition with edge-based features // Proceedings of the British Machine Vision Conference. – 2003. – P. 779–788.
19. Shotton J., Blake A., Cipolla R., Contour-Based Learning for Object Detection // Proceedings of the International Conference on Computer Vision. – 2005. – P. 503–510.
20. Jurie F., Triggs B. Creating Efficient Codebooks for Visual Recognition // Proceedings of the International Conference on Computer Vision. – 2005. – P. 604–610.
21. Mikolajczyk K., Leibe B., Schiele B. Multiple Object Class Detection with a Generative Model // Proceedings of the Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. – 2006. – Vol. 1. – P. 26–36.
22. Lowe, D.G. Object recognition from local scale-invariant features // Proceedings of the International Conference on Computer Vision. – 1999. – Vol. 2. P. 1150–1157.
23. Lowe D.G. Distinctive Image Features from Scale-Invariant Keypoints // International Journal of Computer Vision. – 2004. – Vol. 60, № 2. – P 91–110.
24. Leibe B., Seeman E., Schiele B. Pedestrian Detection in Crowded Scenes // Proceedings of the Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. – 2005. – P. 878–885.
25. Shotton J., Blake A., Cipolla R., Contour-Based Learning for Object Detection // Proceedings of the International Conference on Computer Vision. – 2005. – P. 503–510.
26. Robust object detection with interleaved categorization and segmentation / Leibe B., Leonardis A., Schiele B. // International Journal of Computer Vision. – 2008. – Vol. 77, № 1–3. – P. 259–289.
27. Leibe B., Mikolajczyk K., Schiele B. Efficient clustering and matching for object class recognition // Proceedings of the British Machine Vision Conference. – 2006. – P. 789–798.
28. Автоматизированные методики микроскопических анализов мазков крови – медицинские испытания комплекса МЕКОС-Ц2 / С. А. Плясунова, Р. Ш. Балугян, К. Е. Хмельницкий и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 10. – С. 22–24, 33–39.