

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 258**

51 Int. Cl.:

G06T 5/00 (2006.01)

G06T 11/00 (2006.01)

A61B 5/1455 (2006.01)

H04N 5/365 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2010 E 10751376 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2405816**

54 Título: **Corrección de ruido patrón para pseudoproyecciones**

30 Prioridad:

12.03.2009 US 403231

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.12.2014

73 Titular/es:

**VISIONGATE, INC. (100.0%)
445 North 5th Street
Phoenix, Arizona 85004 , US**

72 Inventor/es:

**MEYER, MICHAEL;
HAYENGA, JON;
ABBOTT, THOMAS y
STEINHAUER, DAVID**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 525 258 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Corrección de ruido patrón para pseudoproyecciones

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere, en general, al análisis de datos de generación de imágenes médicas y, más particularmente, a la corrección de ruido patrón en un generador de imágenes de células biológicas.

10 **Antecedentes de la invención**

Las reconstrucciones tomográficas en 3D requieren imágenes de proyección como entrada. Una imagen de proyección supone que un objeto de interés es translúcido a una fuente de exposición tal como una fuente de luz transmitida a través del objeto de interés. La imagen de proyección, entonces, comprende una integración de la absorción por el objeto a lo largo de un rayo desde la fuente hasta el plano de proyección. La luz en el espectro visible se usa como fuente de exposición en tomografía por proyección óptica.

En el caso de la producción de proyecciones de células biológicas, las células se tiñen normalmente con hematoxilina, un colorante absorbente que se une a proteínas que se encuentran en los cromosomas celulares. Los núcleos celulares tienen aproximadamente 15 micrómetros de diámetro y, para promover las reconstrucciones de elementos subcelulares, es necesario mantener una resolución submicrométrica. Para resolución submicrométrica, la longitud de onda de la fuente de iluminación está en el mismo rango espacial que los objetos biológicos de interés. Esto puede dar como resultado efectos de refracción indeseables. Como resultado, no puede formarse una imagen de proyección convencional. Para evitar estos efectos indeseables, tal como se ha indicado anteriormente, la apertura de cámara se mantiene abierta mientras el plano de enfoque es barrido a través de la célula. Este enfoque para generar imágenes da como resultado un muestreo igual de todo el volumen celular, dando como resultado una imagen de pseudoproyección. Un buen ejemplo de un sistema de tomografía óptica se ha publicado como la publicación de solicitud de patente estadounidense 2004-0076319 y titulada "Method and Apparatus of Shadowgram Formation for Optical Tomography".

El documento Johnathon R Walls et al., "Correction of artefacts in optical projection tomography", Physics in Medicine and Biology, IOP Publishing, vol. 50, no. 19, octubre de 2005, revisa diversas fuentes de artefactos en imágenes de TC óptica y propone una técnica de sustracción de fondo para corrección.

El documento Darrell A et al., "Noise reduction in fluorescence Optical Projection Tomography", IEEE International Workshop in Imaging Systems and Techniques, septiembre de 10-12, 2008, modela el ruido observado en proyecciones de TC óptica como un modelo Gaussiano de media cero dependiente de la intensidad. Se propone el promediado de imágenes para reducir el ruido.

40 **Ruido patrón**

El ruido patrón representa un tipo de distorsión que es fija y está presente al mismo grado para todas las imágenes de pseudoproyección adquiridas en cualquier sistema de tomografía óptica. La fuente de esta distorsión es cualquier componente en la trayectoria óptica desde la iluminación hasta la formación de la imagen que hace que la luz se desvíe de su trayectoria ideal de una manera que es coherente de proyección a proyección. El ruido patrón no surge a partir de la célula o cualesquiera componentes en la TC celular que estén en movimiento durante la recopilación de las imágenes de pseudoproyección.

Con referencia, por ejemplo, a la figura 2, se muestra una imagen de pseudoproyección típica que muestra algunas causas de ruido patrón. Éstas incluyen polvo y variaciones de iluminación. También se muestran en la figura 2 dos células C1, C2 embebidas en un gel óptico. En un sistema que emplea una cámara CCD para adquirir pseudoproyecciones o similares, las fuentes de ruido patrón incluyen:

1. Iluminación no constante,
2. Polvo en una cámara CCD,
3. No uniformidad en la respuesta de la cámara CCD, y
4. Distorsiones en la iluminación que surgen como consecuencia de suciedad/residuos en las superficies reflectantes encontradas en la trayectoria óptica.

Con referencia ahora a la figura 2A, se muestra una parte seleccionada 40 de la imagen de pseudoproyección que ha sido mejorada como sección 40A para ilustrar mejor visualmente algunos sutiles efectos del ruido patrón. La sección 40A muestra más sutil distorsión que resulta de la suciedad y los residuos en las superficies reflectantes en la trayectoria óptica. Esta distorsión se ejemplifica tomando un segmento de la pseudoproyección y expandiéndola para llenar todo el rango dinámico de escala de grises espacial. Nótese la distorsión moteada en el fondo 44.

65

Distorsiones que surgen del ruido patrón

Usando un sistema de tomografía óptica tal como se describe en Fauver, se forman imágenes de pseudoproyección a medida que se hace girar a un objeto, tal como una célula. Las imágenes de pseudoproyección formadas se retroproyectan e intersecan para formar una imagen en 3D de la célula. El ruido patrón en las pseudoproyecciones también se interseca y da como resultado un ruido que es acumulativo para la reconstrucción del objeto de interés. Aunque el ruido en cada pseudoproyección puede ser bastante pequeño, en la reconstrucción resultante este ruido puede ser bastante grande dado que la modelización puede reforzarse de manera constructiva a través de múltiples pseudoproyecciones.

Con referencia ahora a la figura 3, se muestra una diapositiva reconstruida que ha sido mejorada para mostrar el efecto del ruido patrón sobre una imagen reconstruida. El patrón en remolino 30 en el fondo es una manifestación obvia del ruido patrón.

Desafortunadamente, las técnicas conocidas previamente para filtrado espacial no corrigen adecuadamente las imágenes dado que no abordan eficazmente las causas del ruido patrón. El filtrado espacial no corrige adecuadamente las variaciones de iluminación de baja frecuencia. Además, el filtrado espacial no elimina adecuadamente distorsiones de impulso, que surgen del polvo. Es más, la frecuencia espacial del ruido patrón en forma de moteado está en el mismo rango que otros elementos cuya reconstrucción en 3D se desea. En consecuencia, es necesario un enfoque diferente para la eliminación del ruido patrón.

La presente invención descrita en el presente documento proporciona, por primera vez, un sistema y método nuevos y novedosos para eliminar los efectos perjudiciales del ruido patrón en generadores de imágenes médicos.

Sumario

Este sumario se proporciona para presentar una selección de conceptos de forma simplificada que se describen adicionalmente a continuación en la Descripción detallada. Este resumen no pretende identificar elementos clave del asunto reivindicado, ni pretende ser usado como ayuda para determinar el alcance del asunto reivindicado.

Un sistema y método para corregir imágenes de proyección con ruido patrón incluye adquirir un conjunto de imágenes de proyección con un sistema de tomografía óptica que incluye un procesador, donde cada una del conjunto de imágenes de proyección es adquirida a un ángulo de visión diferente. Se aplica un umbral a cada imagen de proyección para producir un conjunto de imágenes umbral. Cada imagen umbral puede, opcionalmente, dilatarse para producir un conjunto de imágenes dilatadas. El conjunto de imágenes umbral (o imágenes dilatadas) se suman para formar una imagen de conjunto. Cada una de las imágenes umbral (o imágenes dilatadas) es procesada para producir un conjunto de imágenes binarias. El conjunto de imágenes binarias se suman para formar una máscara de conjunto. La imagen de conjunto se divide por la máscara de conjunto para dar una imagen con ruido patrón de fondo. Cada imagen de proyección se multiplica por un factor de escala y se divide por el ruido patrón de fondo para producir una imagen de cociente que se filtra para producir una imagen de proyección con ruido corregido.

Breve descripción de los dibujos

Aunque los elementos novedosos de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas, la invención, tanto en cuanto a organización como a contenido, se entenderá y apreciará mejor, junto con otros objetos y elementos de la misma, a partir de la siguiente descripción detallada tomada junto con los dibujos, en los que:

La figura 1 es una vista muy esquemática de un sistema de tomografía por proyección óptica que incluye un procesador de corrección de ruido patrón.

La figura 2 muestra una imagen de pseudoproyección típica con ruido patrón.

La figura 2A muestra una parte seleccionada de la imagen de pseudoproyección de la figura 2 que ha sido mejorada para ilustrar mejor visualmente algunos sutiles efectos del ruido patrón.

La figura 3 muestra un corte procesado de reconstrucción en 3D que muestra el efecto del ruido patrón.

La figura 4A muestra una pseudoproyección enmascarada de las células mostradas en la figura 2 y la figura 4B muestra una imagen de máscara para las células.

La figura 5A muestra una pseudoproyección enmascarada de las células mostradas en la figura 2 con capilar adelantado 45° y la figura 5B muestra una imagen de máscara para las células.

La figura 6 muestra una pseudoproyección enmascarada de las células mostradas en la figura 2 con capilar invertido 45° y la figura 6B muestra una imagen de máscara para las células.

La figura 7 muestra una imagen que resulta de la suma de todas las pseudoproyecciones enmascaradas.

La figura 8 muestra una imagen que resulta de la suma de todas las imágenes de máscara.

La figura 9 muestra una imagen de ruido con escala de grises expandida para llenar el rango dinámico de la imagen.

La figura 10 muestra un esquema de corrección de ruido.

La figura 11 ilustra la imagen de la figura 2 después de la aplicación de corrección de ruido.

La figura 12A y la figura 12B muestran una comparación de cortes de imagen de una reconstrucción en 3D de pseudoproyecciones sin corrección de ruido y con corrección de ruido, respectivamente.

La figura 13 muestra una representación gráfica de criterios de selección de umbrales.

5 Descripción de la realización preferida

La siguiente divulgación describe varias realizaciones y sistemas para generar imágenes de un objeto de interés. Varios elementos de métodos y sistemas de acuerdo con realizaciones ejemplares de la invención se exponen y describen en las figuras. Se apreciará que métodos y sistemas de acuerdo con otras realizaciones ejemplares de la invención pueden incluir procedimientos o elementos adicionales diferentes de los mostrados en las figuras.

En el presente documento se describen realizaciones ejemplares con respecto a células biológicas. Sin embargo, se entenderá que estos ejemplos son con fines de ilustrar los principios de la invención, y que la invención no está limitada de este modo. Adicionalmente, métodos y sistemas de acuerdo con varias realizaciones ejemplares de la invención pueden no incluir todos los elementos mostrados en estas figuras. En todas las figuras, números de referencia similares se refieren a componentes o procedimientos similares o idénticos.

A menos que el contexto exija lo contrario, en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, la palabra “comprenden” y variaciones de la misma, tales como, “comprende” y “que comprende” deben interpretarse en un sentido abierto, inclusivo que es como “incluyendo, aunque sin limitarse a”.

La referencia en toda esta memoria descriptiva a “un ejemplo” o “una realización ejemplar”, “una realización”, o diversas combinaciones de estas expresiones significa que un elemento, estructura o característica particular descrita en relación con la realización está incluida en al menos una realización de la presente divulgación. Por lo tanto, las apariciones de la frase “en una realización” en diversos lugares en toda esta memoria descriptiva no están todas refiriéndose necesariamente a la misma realización. Además, los elementos, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

Generalmente, tal como se usan en el presente documento las siguientes expresiones tienen los siguientes significados cuando se usan en el contexto de procesos de microscopía óptica:

“Tubo capilar” tiene su significado generalmente aceptado y pretende incluir tubos microcapilares transparentes y elementos equivalentes con un diámetro interno generalmente de 500 micrómetros o menos.

“Profundidad de campo” es la longitud a lo largo del eje óptico dentro del cual el plano focal puede desplazarse antes de que se produzca un emborronamiento de la imagen inaceptable para un elemento especificado.

“Objeto” significa una célula, artículo, cosa, partícula u otra entidad microscópica individual.

“Pseudoproyección” incluye una única imagen que representa un volumen muestreado de alcance mayor que la profundidad de campo nativa de un conjunto de elementos ópticos dados. Un concepto de una pseudoproyección se enseña en el documento de Fauver '744.

“Especimen” significa un producto completo obtenido de una única prueba o procedimiento de un paciente individual (por ejemplo, esputo enviado para análisis, una biopsia o un frotis nasal). Un espécimen puede estar compuesto por uno o más objetos. El resultado del diagnóstico del espécimen se convierte en parte del diagnóstico de caso.

“Muestra” significa una preparación celular acabada que está lista para análisis, que incluye toda o parte de una alícuota o espécimen.

Tal como se usan en esta memoria descriptiva, los términos “procesador” y “procesador informático” abarcan un ordenador personal, un microcontrolador, un microprocesador, una matriz de objetos programables in situ (FPOA), un procesador de señales digitales (DSP), un circuito integrado específico de aplicación (ASIC), una matriz de puertas programable in situ (FPGA), una matriz de lógica programable (PLA), o cualquier otro motor, dispositivo o equivalente de procesamiento digital que incluye dispositivos de memoria relacionados, dispositivos de transmisión, dispositivos de indicación, dispositivos de entrada/salida, pantallas y equivalentes.

Con referencia ahora a la figura 1, se muestra una vista muy esquemática de un sistema de tomografía por proyección óptica que incluye un procesador de corrección de ruido patrón. Las células 15 se suspenden en un gel de índice de refracción coincidente 12 contenido en un tubo capilar 18. Se aplica presión 10 al gel 12 para mover las células al interior de la trayectoria óptica de un microscopio de gran aumento que incluye una lente del objetivo 5. La lente del objetivo 5 es barrida o se le hace vibrar por, por ejemplo, un elemento piezoeléctrico (no mostrado). El tubo capilar 18 está situado para ser barrido por la lente del objetivo vibratoria 5. Una fuente de iluminación 20 funciona para iluminar objetos, tales como células biológicas que pasan a través del campo de visión de la lente del objetivo 5. Un sensor de imágenes 25 está ubicado para adquirir imágenes transmitidas desde la lente del objetivo 5. Una pluralidad de imágenes de pseudoproyección, ejemplificadas en este caso por imágenes de pseudoproyección 22A, 22B y 22C son adquiridas por el sensor de imágenes 25 a ángulos de visión variables tal como son presentados por el tubo capilar giratorio 18. Un procesador de imágenes con corrección de ruido 35 está acoplado para recibir las imágenes de pseudoproyección. Las imágenes de pseudoproyección corregidas pasan a continuación a un procesador de reconstrucción 36 para producir imágenes en 3-D.

VisionGate, Inc. De Gig Harbor Washington, cesionario de esta solicitud, está desarrollando un sistema de tomografía óptica que incorpora corrección de ruido patrón con la marca registrada "Cell-CT™". El sistema de tomografía óptica Cell-CT™ emplea puntuaciones, diseñadas para detectar cáncer de pulmón en su fase preinvasiva y tratable. En una realización ejemplar, el funcionamiento es el siguiente.

1. Un espécimen para examen es procesado para eliminar elementos no de diagnóstico y se fija y se tiñe.
2. El espécimen es suspendido a continuación en un medio en gel. Las células en una mezcla en gel se insertan a continuación en un tubo microcapilar de vidrio 18 de aproximadamente 50 μ de diámetro interno 16.
3. Se aplica presión al gel para mover las células al interior de la trayectoria óptica 14 de un microscopio de gran aumento.
4. Una vez que las células están en su lugar, se hace girar al tubo para permitir la captura de 500 imágenes de alta resolución del objeto deseado tomadas en los 360 grados de rotación del tubo. Estas imágenes son simulaciones de imágenes de proyección creadas integrando la luz de la lente del objetivo a medida que el objetivo barre el núcleo. Las imágenes de proyección o pseudoproyección simuladas representan, por lo tanto, todo el contenido nuclear en una única imagen, tomada desde una única perspectiva.
5. Las imágenes de pseudoproyección son procesadas para corregir el ruido residual y el artefacto de movimiento.
6. Las pseudoproyecciones corregidas son procesadas usando proyección retrofiltrada para dar una representación tomográfica en 3D de la célula. Una sección ejemplar de dicha renderización en 3D se muestra en la figura 3 para una célula de Adenocarcinoma que crece en cultivo.
7. Basándose en la reconstrucción tomográfica, se computan elementos que se usan para detectar células con las características de cáncer y sus precursores. Estos elementos se usan en un clasificador cuya salida designa la probabilidad de que el objeto en investigación sea una célula cancerosa. Las salidas del clasificador se basan en un sistema de puntuación desarrollado por VisionGate, Inc. Llamado puntuaciones LuCED™.

Entre otras cosas, la reconstrucción y clasificación de buena calidad depende de las pseudoproyecciones corregidas de buena calidad introducidas en el algoritmo de reconstrucción en la etapa 6. Este documento desvela un método para corregir el ruido patrón presente en pseudoproyecciones en el momento de la captura de los datos.

Corrección de ruido patrón

Tal como se ha indicado anteriormente, el ruido patrón resulta de distorsión acumulativa. Una pseudoproyección puede modelarse como una pseudoproyección ideal más el ruido patrón. Si se halla el ruido patrón, entonces la pseudoproyección sin ruido ideal puede hallarse sustrayendo el ruido patrón de la pseudoproyección ruidosa. Por lo tanto, un desafío para realizar una corrección sustractiva es hallar la imagen con ruido patrón. La creación de una imagen con ruido patrón se permite reconociendo y usando el hecho de que las imágenes de pseudoproyección están compuestas por dos partes de imagen. Una primera parte de imagen es estable y común a todo el conjunto de pseudoproyecciones y una segunda parte de imagen que es dinámica y cambiante de una proyección a la siguiente. La parte dinámica es la parte que está asociada con una muestra tal como una célula y otro material que está suspendido en el gel. En un diseño de sistema de tomografía óptica, la célula cambia su posición a medida que se hace girar al tubo capilar. Dado que la célula y el otro material son oscuros con respecto al fondo, la parte suspendida en gel de la imagen puede ser descartada por umbralización, dejando una representación parcial de la parte estable de la imagen.

En la figura 4A se muestra una imagen después de la aplicación de un umbral para la pseudoproyección de la figura 2. Nótese que la figura 4B contiene una imagen de máscara que es una versión binaria de la versión en escala de grises de la figura 4A donde todos los píxeles no iguales a cero se ajustan a uno. La figura 5A y la figura 5B y la figura 6A y la figura 6B muestran imágenes similares para rotaciones más y menos 45 grados respectivamente desde la posición representada en la figura 4A y la figura 4B. Los ejes están en recuentos de píxeles.

Con referencia ahora conjuntamente a la figura 4A, la figura 5A y la figura 6A, nótese que cada imagen contiene una parte diferente del fondo, o parte de la imagen que contiene ruido patrón. En esta observación se encuentra la clave para la formación de la imagen de fondo. Las imágenes umbral para todo el conjunto de pseudoproyecciones enmascaradas pueden sumarse entre sí para formar una imagen en escala de grises de conjunto tal como se muestra en la figura 7 para un conjunto completo de 500 pseudoproyecciones. Se entenderá que, aunque en algunos ejemplos se usó un conjunto de 500 pseudoproyecciones, la invención no está limitada de este modo y más o menos pseudoproyecciones pueden estar incluidas en un conjunto. La cantidad y la velocidad de rotación también pueden modificarse para diferentes aplicaciones o resultados.

Con referencia ahora conjuntamente a la figura 4B, la figura 5B y la figura 6B las imágenes de máscara mostradas en ella pueden sumarse entre sí para formar una máscara de conjunto. Las imágenes sumadas para un conjunto completo de 500 pseudoproyecciones se muestran en la figura 8.

Con referencia ahora conjunta y respectivamente a la figura 7 y la figura 8 puede verse que en ningún lugar en las imágenes hay un punto donde cierta información relativa al fondo no está disponible. Por diseño, el fondo generalmente indicado como 70 y 70A en las respectivas figuras no está sustancialmente modulado a través de la

rotación del tubo. El material celular es evidenciado por patrones modulados, por ejemplo, 72 y 72A en las respectivas figuras. Por lo tanto, es una buena suposición que el fondo tal como se computa promediando las 500 pseudoproyecciones puede ser aproximado por el fondo en una pseudoproyección cualquiera. Como resultado, la imagen con ruido patrón puede hallarse dividiendo la imagen en escala de grises de conjunto por la máscara de conjunto.

El resultado se muestra en la figura 9 donde la imagen con ruido ha sido procesada para expandir el rango de escala de grises para llenar todo el rango dinámico para la imagen. Nótese que la figura 9 muestra que la imagen con ruido representa todas las distorsiones relevantes para las cuales se desea una corrección incluyendo

- a. Variación de la iluminación,
- b. Polvo, y
- c. Moteado.

La corrección de una pseudoproyección cualquiera es entonces una cuestión de división.

Con referencia ahora a la figura 10 se muestra un esquema de corrección de ruido. Una reconstrucción en 3D típica para una célula biológica requiere la adquisición de 500 imágenes de pseudoproyección, PP_0 - PP_{499} , adquiridas, cada una, a medida que el tubo capilar gira a través 500 ángulos de rotación incrementales, donde PP_0 es adquirida en el ángulo 0° y PP_{499} es adquirida a aproximadamente 360° . En funcionamiento, el bucle 100 se repite a través de 500 ángulos incrementales de acuerdo con la orden $i=0:499$. Cada pseudoproyección, PP_i , es procesada a través de una operación umbral 104 para producir una imagen umbral. Opcionalmente, la imagen umbral puede dilatarse 106 a continuación para producir una imagen dilatada. Sin embargo, la dilatación no es una etapa esencial para la corrección de ruido patrón y puede evitarse u omitirse. La imagen dilatada o imagen umbral, según sea el caso, es enviada a un sumador 110 que acumula imágenes con objetos eliminados, y la suma de todas las imágenes forma una imagen de conjunto 114. La imagen dilatada o imagen umbral, según sea el caso, es procesada también a una imagen binaria en 108 para formar una máscara que es sumada en el sumador de máscaras 112 produciendo finalmente una máscara de conjunto 116. Los procedimientos de umbral se describen adicionalmente a continuación con referencia a la figura 13. Las operaciones de umbralización, dilatación y creación de máscaras pueden implementarse en un ordenador en forma de un programa informático, procesador dedicado, procesador informático, circuitos electrónicos o similares incluyendo procesadores y dispositivos relacionados enumerados anteriormente.

Con referencia ahora a la figura 13, se muestra una representación gráfica de un histograma marcado con criterios de selección de umbrales. El correcto funcionamiento del algoritmo de corrección de ruido depende de la correcta selección del umbral usado para eliminar objetos de pseudoproyecciones. En un ejemplo, la selección del umbral se consigue a través de un proceso de dos partes y se realiza por separado para cada pseudoproyección. El proceso de dos partes de selección del umbral se basa en dos principios. En primer lugar se genera un histograma 101 que combina dos influencias de la imagen, el fondo y la de un objeto, tal como una célula. El histograma 101 se caracteriza por un modo ("Modo") y un máximo ("Máx"). El modo representa el valor que se produce con mayor frecuencia, que en este caso es el valor promedio del fondo. Una célula en la imagen influye en el histograma hacia su lado oscuro. Por lo tanto, la varianza en el fondo puede estimarse encontrando la diferencia entre el máximo y el modo. Una estimación inicial para el umbral para separar la célula del fondo en la imagen puede realizarse, por lo tanto, de acuerdo con la fórmula: $Umbr.=0,9(2*Modo - Máx)$ tal como se indica mediante la línea discontinua 102. El umbral estimado se aplica a continuación a la imagen y se halla el área total por debajo del umbral.

El segundo principio que rige el cálculo del umbral se deriva del hecho de que un perfil de cualquiera de los diversos objetos cambia poco de pseudoproyección a proyección. Esto es porque el tubo capilar gira en pequeños incrementos de una pseudoproyección a la siguiente. Este hecho se usa para afinar adicionalmente el umbral, dado que se ajusta de forma iterativa hasta que el área total de píxeles por debajo del umbral está dentro del 10 % del área para el umbral previo.

Con referencia de nuevo a la figura. 10, una vez que las sumas están disponibles, la imagen de conjunto 114 se divide por la máscara de conjunto para dar el ruido patrón de fondo 118. Cada PP_i se multiplica por un factor de escala (en este caso, por ejemplo, 360000) y el producto se divide por el ruido patrón de fondo 118. La imagen de cociente es filtrada por un filtro de paso bajo 122 que deja pasar señales de baja frecuencia pero atenúa señales con frecuencias mayores que la frecuencia de corte, donde la frecuencia de corte se selecciona para eliminar por filtración artefactos de alta frecuencia como pueden ser causados, por ejemplo, por el ruido de la cámara. La frecuencia de corte se selecciona para preservar las frecuencias espaciales más altas para las cuales se desea una respuesta en la reconstrucción. Una imagen filtrada se produce en 124 como una pseudoproyección con el ruido corregido.

Con referencia ahora a la figura 11, se muestra el resultado de la corrección para la pseudoproyección de la figura 2. Una comparación de la figura 11 con la figura 2 muestra que la variación de iluminación ha sido corregida, el polvo ha sido eliminado y el moteado se ha reducido sustancialmente.

5 Con referencia ahora a la figura 12A y la figura 12B, se muestra una comparación de cortes de imagen de un volumen de reconstrucción en 3D de pseudoproyecciones sin corrección de ruido y con corrección de ruido respectivamente. La primera imagen en la figura 12A resultó de la reconstrucción sin corrección de ruido. La segunda imagen en la figura 12B ha sido procesada con corrección de ruido. Nótese la presentación mucho más limpia del detalle celular para la reconstrucción con el ruido corregido.

10 En un sistema de tomografía óptica o sistema similar, la corrección de ruido de acuerdo con los métodos y sistemas descritos en el presente documento puede realizarse eficazmente cuando hay suficiente movimiento de la célula, de modo que pueda generarse una imagen del fondo en al menos un número pequeño de pseudoproyecciones. Cuando éste no es el caso, la corrección de ruido puede no ser eficaz. Además, la correcta ejecución de la técnica depende de la capacidad para eliminar las células del fondo, de modo que la materia gris en una imagen que resulta de la suma de todas las pseudoproyecciones enmascaradas, tal como se muestra, por ejemplo, en la figura 7, represente solamente el fondo. Esto se produce cuando el algoritmo que determina el umbral correctamente identifica el umbral para segmentar células. Cuando los umbrales son identificados incorrectamente, una imagen que resulta de la suma de todas las pseudoproyecciones enmascaradas puede incluir residuos celulares, lo que conduce a una incorrecta normalización. En dicha circunstancia, la imagen con ruido patrón resultante, a diferencia de la mostrada en la figura 9, muestra una varianza elevada. Cuando la varianza de la imagen con ruido supera un valor predeterminado, la corrección de ruido no puede realizarse eficazmente.

20 Aunque en el presente documento se han descrito e ilustrado realizaciones específicas de la invención, se constata que numerosas modificaciones y cambios se les ocurrirán a los expertos en la materia. Debe entenderse, por lo tanto, que las reivindicaciones adjuntas pretenden abarcar todas dichas modificaciones y cambios que estén dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para corregir imágenes de proyección con ruido patrón que comprende:
 - 5 un medio para adquirir un conjunto de imágenes de proyección (22A), donde cada una del conjunto de imágenes de proyección (22A) es adquirida a un ángulo de visión diferente;
 - un medio (104) para umbralizar cada proyección para producir un conjunto de imágenes umbral (22A), donde el medio de umbralización (104) está acoplado para recibir el conjunto de imágenes de proyección (22A);
 - 10 un medio (110) para sumar el conjunto de imágenes umbral (22A) para formar una imagen de conjunto (114), donde el medio de suma (110) está acoplado para recibir el conjunto de imágenes umbral (22A);
 - un medio (108) para procesar cada una del conjunto de imágenes umbral (22A) para producir un conjunto de imágenes binarias, donde el medio de procesamiento binario (108) está acoplado para recibir el conjunto de imágenes umbral (22A);
 - 15 un medio (112) para sumar el conjunto de imágenes binarias para formar una máscara de conjunto (116), donde el medio de suma (112) está acoplado para recibir la máscara de conjunto;
 - un medio para dividir la imagen de conjunto (114) por medio de la máscara de conjunto (116) para dar una imagen con ruido patrón de fondo (118), donde el medio de división está acoplado para recibir la imagen de conjunto (114) y la máscara de conjunto (116);
 - 20 un medio (120) para multiplicar cada imagen de proyección por un factor de escala y dividirla por el ruido patrón de fondo (118) para producir una imagen de cociente, donde el medio de multiplicación (120) está acoplado para recibir cada imagen de proyección y el ruido patrón de fondo (118); y
 - un medio (122), acoplado para recibir la imagen de cociente, para filtrar la imagen de cociente para producir una imagen de proyección con ruido corregido (124).

 - 25 2. El sistema de la reivindicación 1, en el que el medio para umbralizar comprende:
 - un medio para generar un histograma, donde el histograma combina un fondo y datos del objeto, y donde el histograma se **caracteriza por** un modo (Modo) y un máximo (Máx); y
 - 30 un medio (102) para estimar una varianza en el fondo determinando la diferencia entre el máximo y el modo.

 3. El sistema de la reivindicación 2, en el que el medio para umbralizar comprende además:
 - un primer medio de estimación para separar los datos del objeto del fondo de acuerdo con la fórmula: $Umbr. = 0,9 (2 * Modo - Max)$, donde Umbr., es un umbral estimado inicial (102) aplicado a la imagen.
 - 35

 4. El sistema de la reivindicación 3, en el que el medio para umbralizar comprende además:
 - un medio para determinar el área total por debajo de un umbral estimado; y
 - un medio para ajustar de forma iterativa el umbral estimado hasta que el área total por debajo del umbral estimado está dentro del 10 % del área para cada umbral estimado previo.
 - 40

 5. El sistema de la reivindicación 1, en el que el medio para umbralizar (104) comprende un medio para aplicar un umbral basado en la intensidad de píxel.

 - 45 6. El sistema de la reivindicación 1, en el que el conjunto de imágenes de proyección (22A) comprende imágenes de proyección formadas por la luz que pasa a través de un objeto de interés.

 7. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un medio para dilatar cada imagen umbral para producir un conjunto de imágenes dilatadas, donde el medio de dilatación (106) está acoplado para recibir el conjunto de imágenes umbral y las imágenes dilatadas se hacen pasar al medio para procesar, para producir el conjunto de imágenes binarias.
 - 50
8. El sistema de la reivindicación 1, en el que el conjunto de imágenes de proyección (22A) comprende pseudoproyecciones.
 - 55
 9. El sistema de la reivindicación 1, en el que el medio para adquirir el conjunto de imágenes de proyección comprende un sistema de tomografía por proyección óptica.
 10. El sistema de la reivindicación 9, en el que el conjunto de imágenes de proyección (22A) comprende imágenes de pseudoproyección.
 - 60
 11. El sistema de la reivindicación 6, en el que el objeto de interés comprende una célula biológica (15) o una célula biológica (15) que tiene un núcleo.
 - 65 12. Un método para corregir imágenes de proyección con ruido patrón, comprendiendo el método las etapas para:

- adquirir un conjunto de imágenes de proyección (22A) con un sistema de tomografía óptica que incluye un procesador, donde cada una del conjunto de imágenes de proyección (22A) es adquirida a un ángulo de visión diferente;
- 5 umbralizar (104) cada una del conjunto de imágenes de proyección (22A) accionando el procesador para producir un conjunto de imágenes umbral;
- sumar (110) el conjunto de imágenes umbral accionando el procesador para formar una imagen de conjunto (114);
- procesar (108) cada una del conjunto de imágenes umbral accionando el procesador para producir un conjunto de imágenes binarias;
- 10 sumar (112) el conjunto de imágenes binarias accionando el procesador para formar una máscara de conjunto (116);
- dividir la imagen de conjunto (114) por la máscara de conjunto (116) accionando el procesador para dar una imagen con ruido patrón de fondo (118);
- 15 multiplicar (120) cada imagen de proyección por un factor de escala y dividir por el ruido patrón de fondo accionando el procesador para producir una imagen de cociente; y
- filtrar (122) la imagen de cociente accionando el procesador para producir una imagen de proyección con ruido corregido (124).
13. El método de la reivindicación 12, que comprende además la etapa de dilatar (106) cada imagen umbral accionando el procesador para producir un conjunto de imágenes dilatadas para pasar a la etapa de procesamiento, para producir el conjunto de imágenes binarias.
14. El método de la reivindicación 12, en el que el conjunto de imágenes de proyección (22A) comprenden imágenes de pseudoproyección.
- 25 15. El método de la reivindicación 12, en el que adquirir el conjunto de imágenes de proyección (22A) comprende accionar un sistema de tomografía por proyección óptica para adquirir imágenes de pseudoproyección.
16. El método de la reivindicación 12, en el que el conjunto de imágenes de proyección (22A) comprende imágenes de proyección formadas por la luz que pasa a través de un objeto de interés.
- 30 17. El método de la reivindicación 16, en el que el objeto de interés comprende una célula biológica (15) o una célula biológica (15) que tiene un núcleo.
- 35 18. El método de la reivindicación 16, en el que la etapa para umbralizar comprende además:
- generar un histograma (101), donde el histograma combina un fondo y datos del objeto, y donde el histograma se **caracteriza por** un modo (Modo) y un máximo (Máx); y
- 40 estimar una varianza en el fondo, determinando la diferencia entre el máximo y el modo.
19. El método de la reivindicación 18, en el que la etapa para umbralizar (104) comprende además separar los datos del objeto del fondo de acuerdo con la fórmula $Umbr. = 0,9 * (2 * Modo - Máx)$, donde Umbr., es un umbral estimado inicial (102) que se aplica a la imagen.
- 45 20. El método de la reivindicación 19, en el que la etapa para umbralizar (104) comprende además:
- determinar el área total por debajo de un umbral estimado; y
- ajustar de forma iterativa el umbral estimado hasta que el área total de píxeles por debajo del umbral esté dentro del 10 % del área para cada umbral previo.
- 50

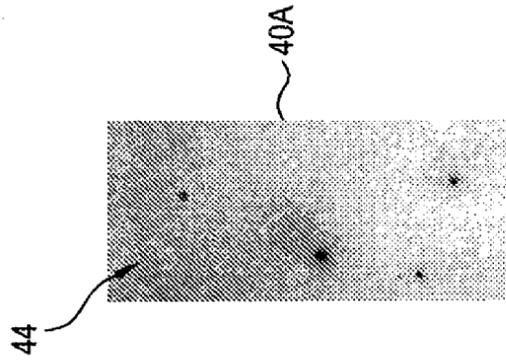


Fig. 2A

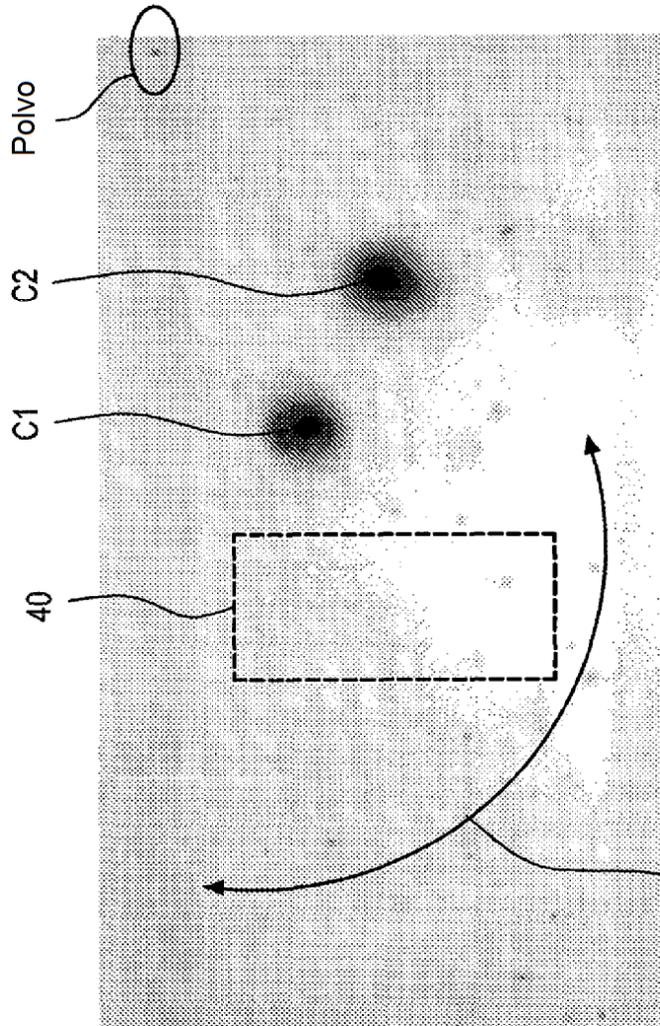


Fig. 2

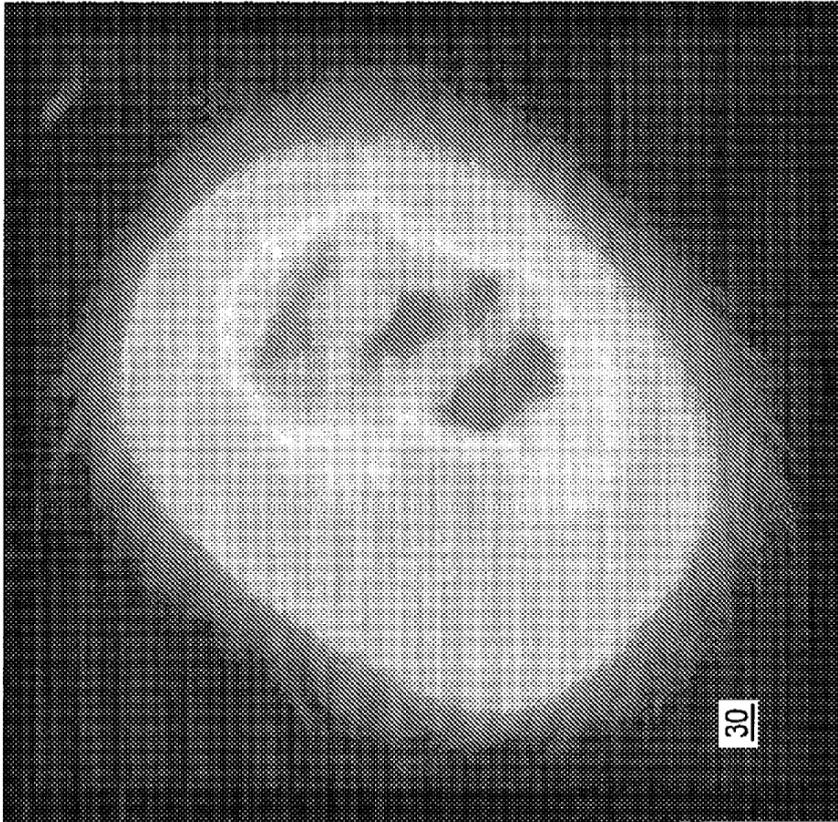


Fig. 3

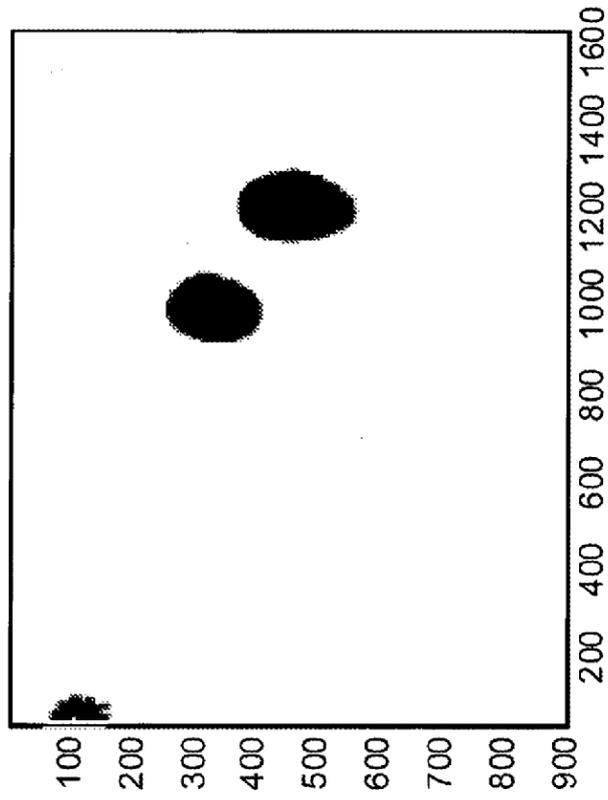


Fig. 4B

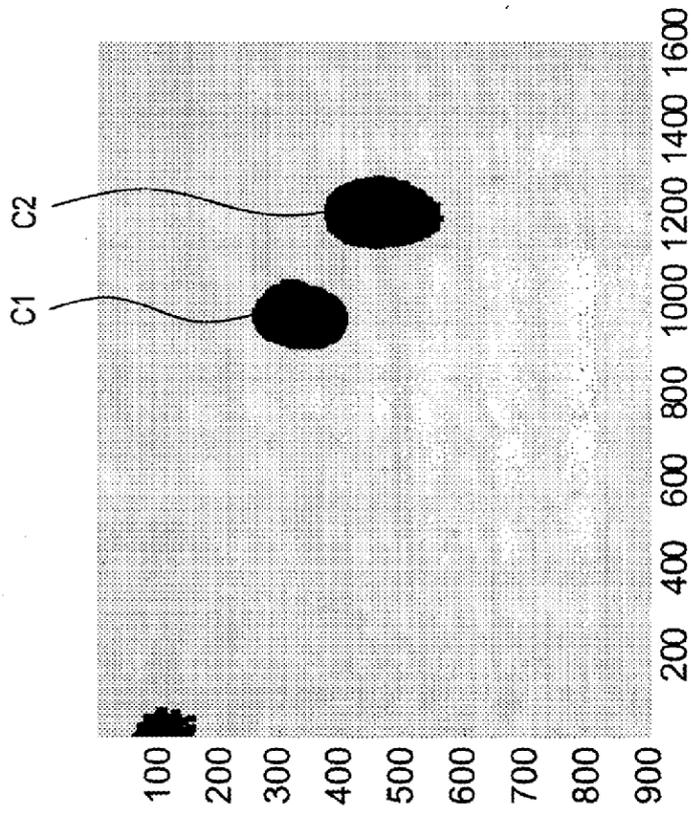


Fig. 4A

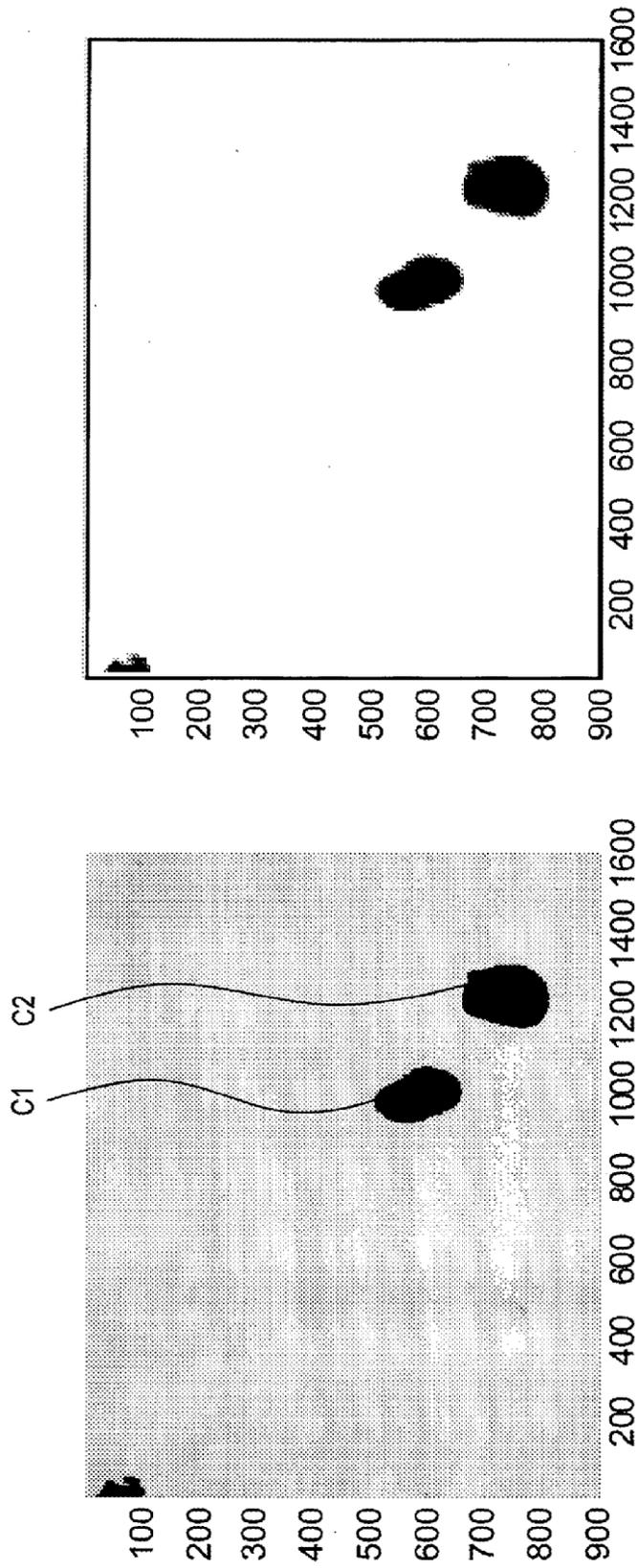


Fig. 5B

Fig. 5A

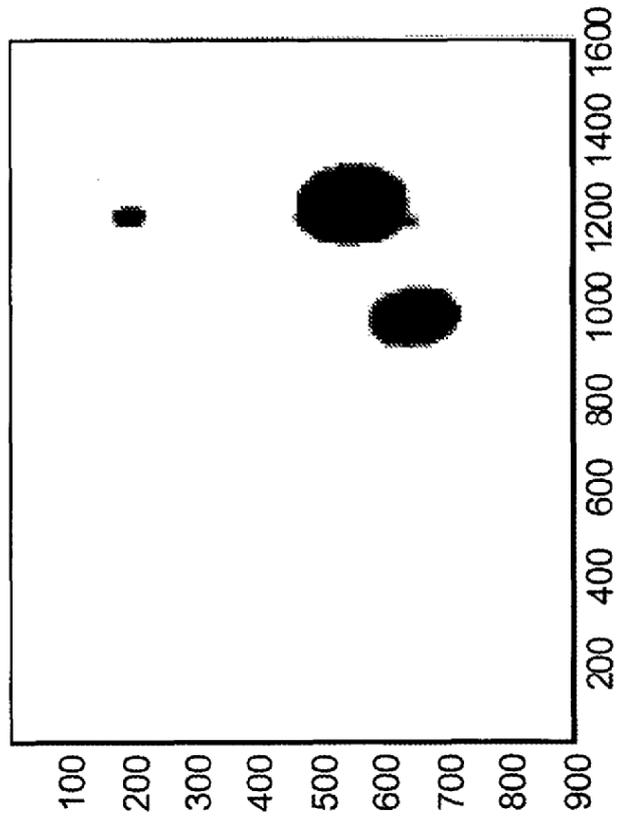


Fig. 6A

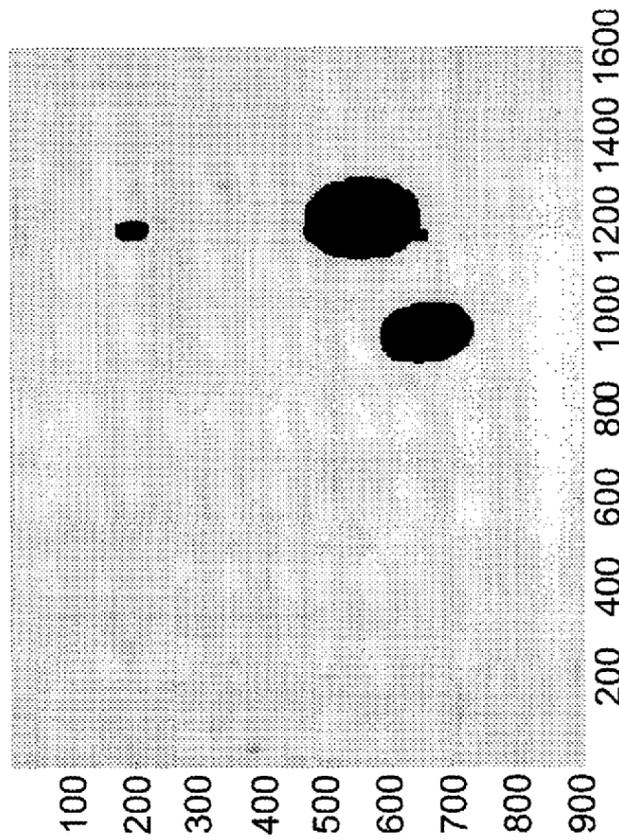


Fig. 6B

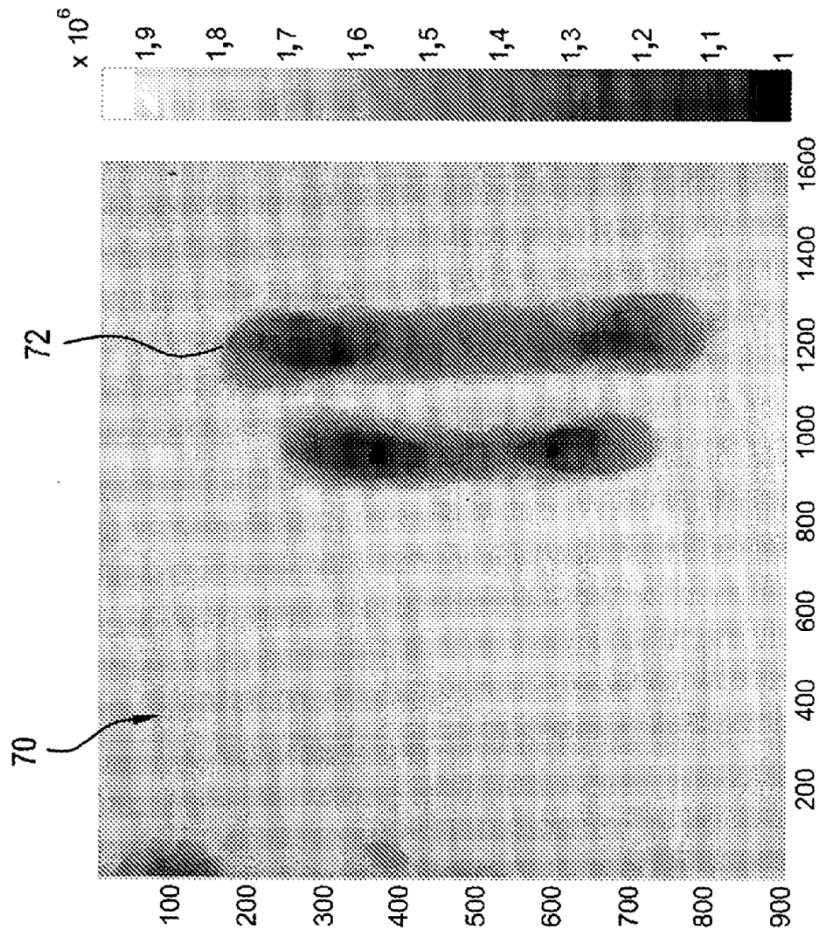


Fig. 7

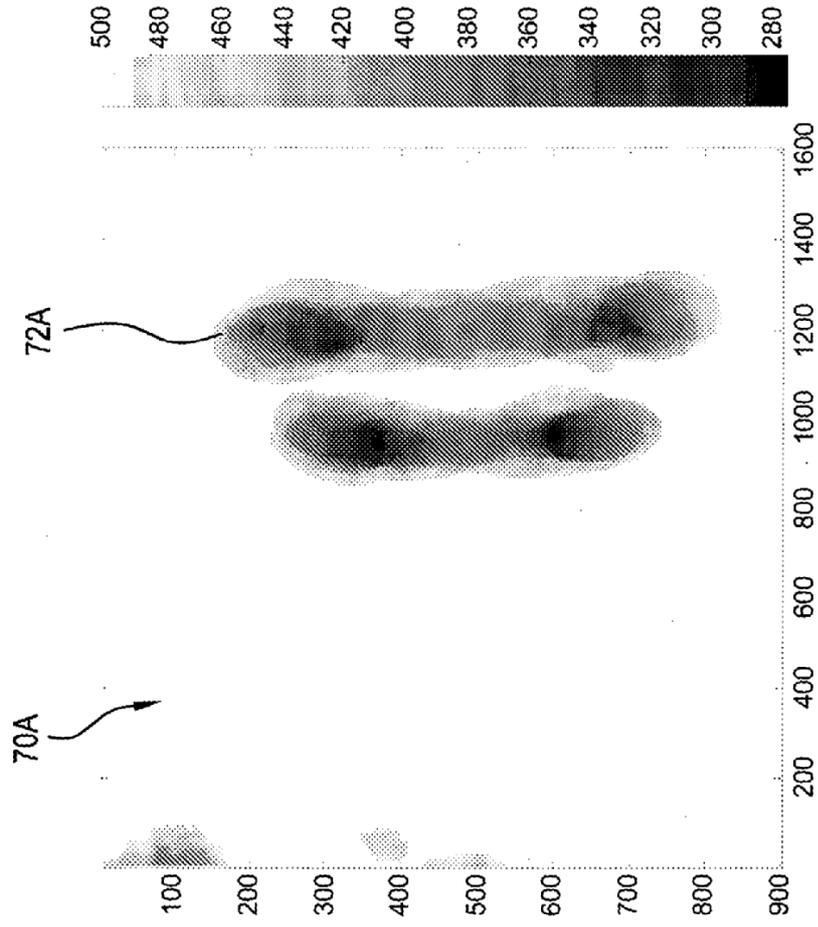


Fig. 8

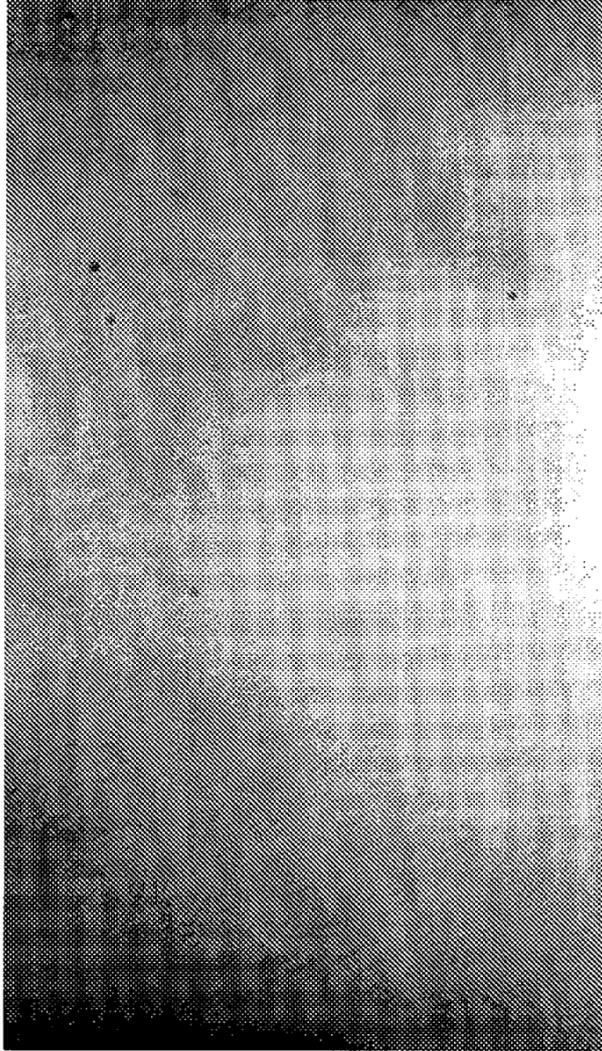


Fig. 9

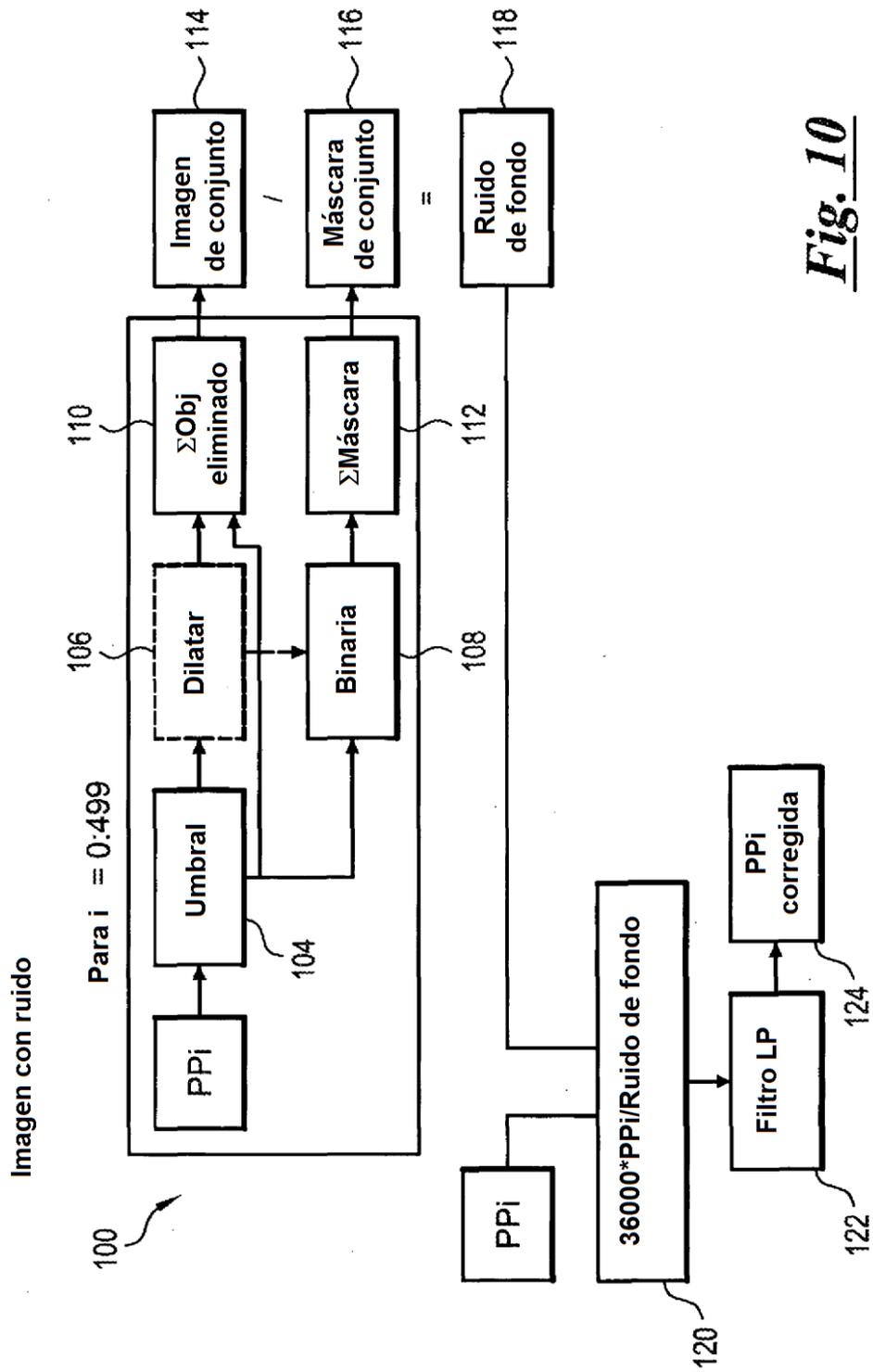


Fig. 10

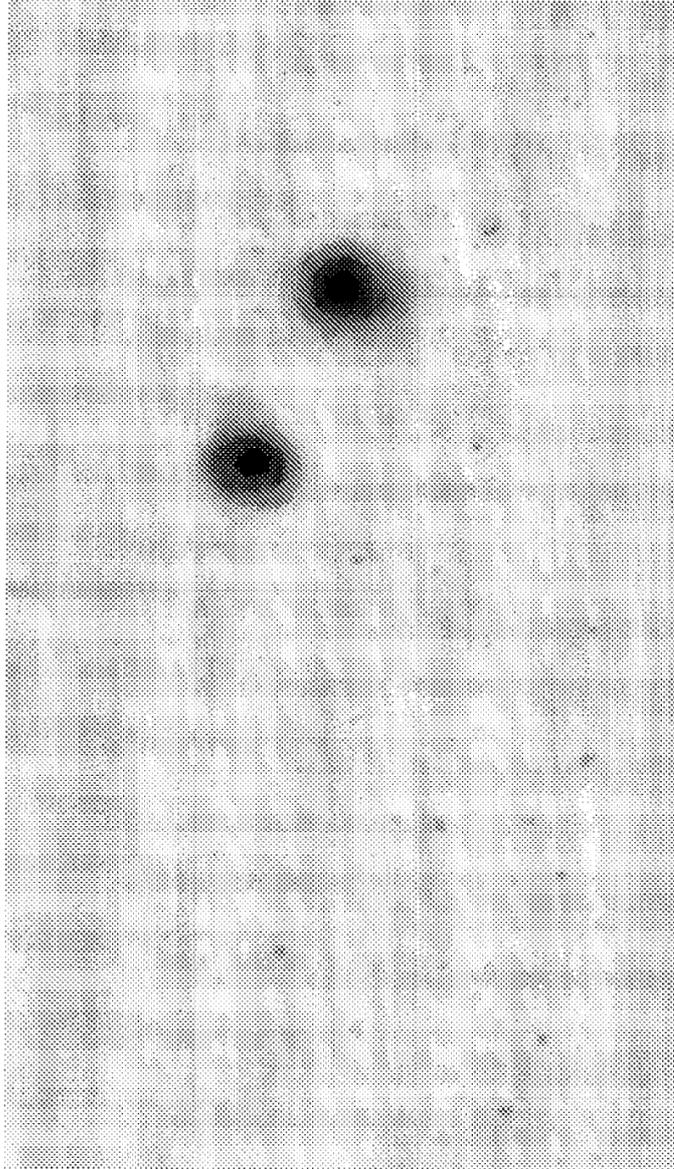
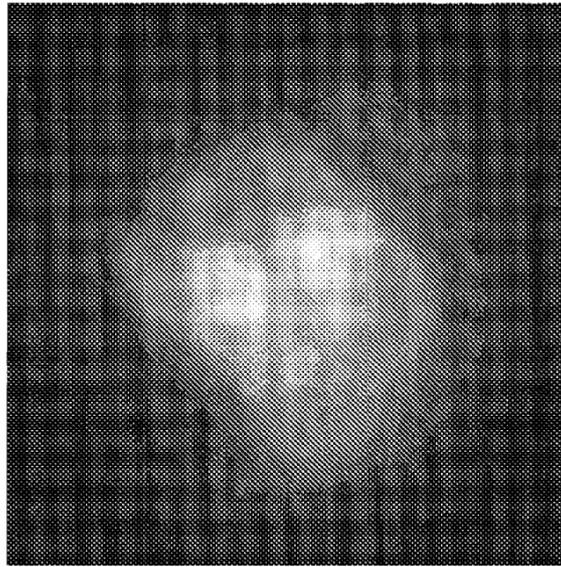
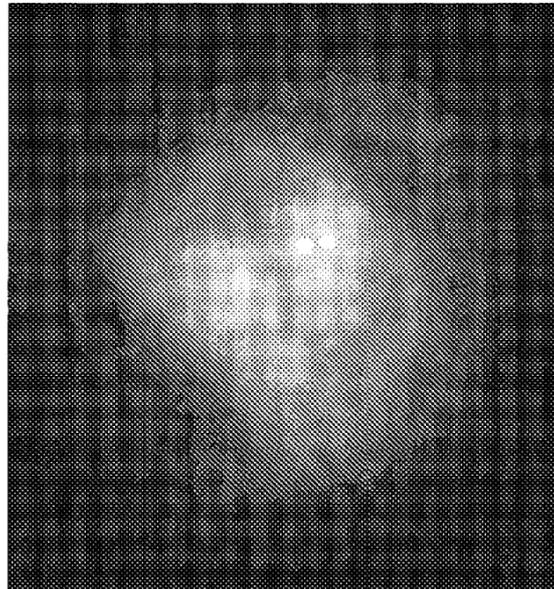


Fig. 11



Con
corrección

Fig. 12B



Sin
corrección

Fig. 12A

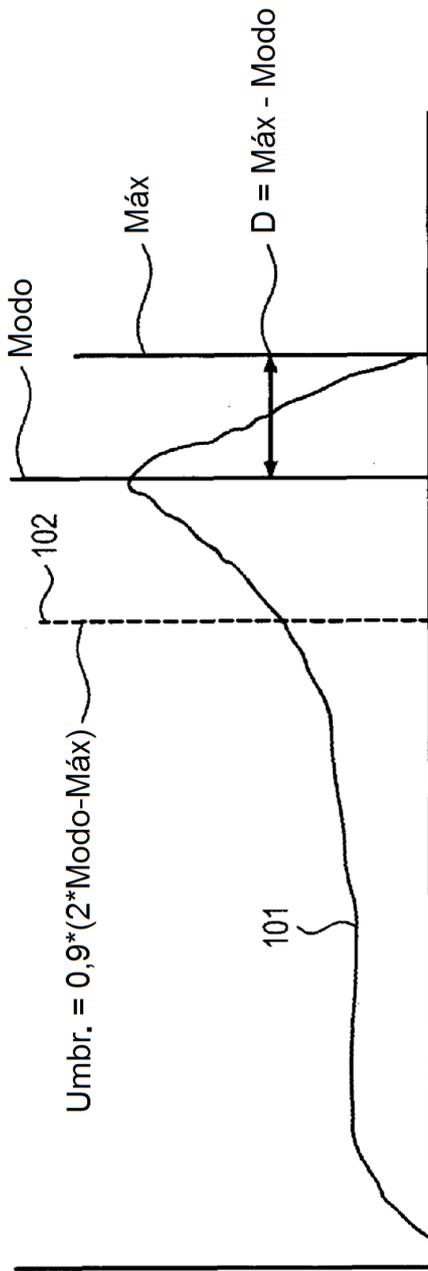


Fig. 13