

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 820**

51 Int. Cl.:

G01N 21/82 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2008 PCT/JP2008/061663**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.01.2009 WO09004984**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2008 E 08777628 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2172774**

54 Título: **Método para juzgar de forma automática una imagen de aglutinación mediante sistema MT, dispositivo, programa y medio de grabación**

30 Prioridad:

29.06.2007 JP 2007173149

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

03.05.2017

73 Titular/es:

**BECKMAN COULTER, INC. (100.0%)
250 S. KRAEMER BOULEVARD
BREA, CA 92821 , US**

72 Inventor/es:

**TAKAKURA, TOSHIAKI y
SHIBUYA, TETSUNORI**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 610 820 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

5 Método para juzgar de forma automática una imagen de aglutinación mediante sistema MT, dispositivo, programa y medio de grabación

Campo técnico

10 La presente invención se refiere a un método y a un sistema para determinar automáticamente un tipo de imagen de aglutinación.

Técnica anterior

15 EP-0 257 660 A2 describe un aparato para juzgar una aglutinación que tiene una placa de soporte que transmite la luz para colocar una microplaca y que incluye una placa de soporte perforada con una abertura de posicionamiento para situar la posición central de cada pocillo de la microplaca, una fuente de luz dispuesta sobre la placa de soporte, una cámara de TV prevista para que la luz irradiada por encima de la microplaca colocada sobre la placa de soporte sea incidente, una memoria de imagen para almacenar la imagen obtenida de la cámara de TV, un procesador para diferenciar la imagen almacenada con el fin de determinar el perfil de la imagen, un contador para contar los elementos de imagen que tengan niveles de intensidad mayores de cero de imágenes diferenciadas, medios para producir un coeficiente de variación, un trazador de gráficos para producir la relación entre el coeficiente de variación del resultado del contador y el valor contado, y un comparador para comparar el resultado del trazador de gráficos con el valor de referencia, eliminando así factores para generar la irregularidad del contraste de una imagen original utilizando el resultado obtenido mediante la técnica limitante de un perfil de la imagen.

25 EP-0 637 744 A1 describe un método y sistema para analizar una solución para un diseño de aglutinación. El método comprende las etapas de producir una imagen iluminada de la solución en una matriz de píxeles, y asignar un valor de datos que representa la intensidad de la imagen iluminada en el píxel, a cada píxel en la imagen iluminada. Con el procedimiento de procesamiento preferido, la matriz de píxeles se separa en una pluralidad de zonas, y los valores de datos para los píxeles en cada zona son procesados según un procedimiento predeterminado respectivo para determinar los valores para un conjunto de variables predefinidas. Después, esos valores determinados son procesados para determinar si un diseño de aglutinación está presente en la solución, y si lo está, clasificar ese diseño en una de las clases predefinidas.

35 Según un método actualmente disponible para determinar un tipo de imagen de reacción formado por la reacción de aglutinación para examinar el grupo sanguíneo y enfermedades infecciosas, es una práctica común determinar el tipo de imagen de reacción automáticamente usando un aparato y después observar a simple vista la imagen de reacción para comprobar que la determinación automática no presenta ningún problema. En la determinación automática, la imagen de aglutinación o la imagen de no aglutinación es determinada por la tasa de cambio de la cantidad de luz basada en el contraste general o el grado en que se vuelve borroso el límite con una sustancia (solicitud de patente japonesa a nombre de KOKAI con publicación núm. 4-72547).

45 Asimismo, con el objetivo de aproximar la determinación automática al reconocimiento por el ser humano, se ha propuesto un método, a modo de ejemplo, en el que una imagen de vídeo es procesada y la imagen de aglutinación o la imagen de no aglutinación se determina tridimensionalmente en base a la densidad media de las partículas y la cantidad de acumulación en una capa de concentración determinada (solicitud de patente japonesa a nombre de KOKAI con publicación núm. 9-145594 y 3-108638).

50 En estos métodos de determinación automática convencionales, la anomalía de la parte prevista es susceptible de ser destacada en exceso. Incluso en el caso de que la imagen de aglutinación pueda ser aparentemente observada como un todo la determinación adecuada no podría llevarse a cabo.

55 En estas circunstancias, por tanto, se lleva a cabo una inspección visual de una imagen que no puede determinarse de manera precisa.

Descripción de la invención

Por tanto, el objeto de la presente invención es mejorar el juicio automático de los patrones de aglutinación.

60 Este objeto se resuelve con el método de determinación de un patrón tipo de aglutinación para un patrón formado en un recipiente de reacción según las reivindicaciones independientes 1, 2 o 6. Este objeto también se resuelve con el aparato que determina automáticamente un tipo de patrón de aglutinación para un objeto formado en un recipiente de reacción según las reivindicación independiente 16. Las realizaciones ventajosas de la invención se describen en las reivindicaciones dependientes.

65 Los medios para conseguir el objeto anterior incluyen lo siguiente:

(1) Un método de determinación de un tipo de patrón de aglutinación para un patrón formado en un recipiente de reacción, que comprende:

- 5 (A) establecer una pluralidad de espacios de referencia basados en uno o una pluralidad de tipos de imágenes de reacción típicas;
 (B) establecer uno o una pluralidad de tipos de regiones unitarias en cada uno de los espacios de referencia obtenidos en (A) y determinar una distancia de Mahalanobis para cada región unitaria,
 10 en donde el uno o una pluralidad de tipos de regiones unitarias comprenden una primera región unitaria que incluye una parte entera de una superficie inferior del recipiente de reacción que comprende una terraza sobre la cual se distribuyen aglutinados de una imagen de aglutinación típica y que incluye un entorno cercano de un centro en el que se acumulan no aglutinados de una imagen de no aglutinación típica, de manera que la primera región unitaria incluya una parte de la imagen de aglutinación típica o la imagen de no aglutinación típica en la que las partículas están más concentradas;
 15 (C) establecer un valor umbral de cada una de las distancias de Mahalanobis obtenidas en (B);
 (D) establecer una o una pluralidad de regiones unitarias para que una imagen de reacción sea determinada como una imagen del objeto y determinar la distancia de Mahalanobis para cada una de las regiones unitarias; y
 20 (E) determinar el tipo de patrón de aglutinación para la imagen del objeto comparando el valor umbral establecido en (C) con las distancias determinadas en (D):

(2) Un método de determinación de un tipo de patrón de aglutinación para un patrón formado en un recipiente de reacción, que comprende:

- 25 (A) establecer una pluralidad de espacios de referencia basados en uno o una pluralidad de tipos de imágenes de reacción típicas;
 (B) establecer una o una pluralidad de regiones unitarias para cada uno de los espacios de referencia establecidos en (A) y extraer una cantidad característica para cada una de las regiones unitarias,
 30 en donde el uno o una pluralidad de tipos de regiones unitarias comprenden una primera región unitaria que incluye una parte entera de una superficie inferior del recipiente de reacción que comprende una terraza sobre la cual se distribuyen aglutinados de una imagen de aglutinación típica y que incluye un entorno cercano de un centro en el que se acumulan no aglutinados de una imagen de no aglutinación típica, de manera que la primera región unitaria incluya una parte de la imagen de aglutinación típica o la imagen de no aglutinación típica en la que las partículas están más concentradas;
 35 (C) establecer un valor umbral determinando una distancia de Mahalanobis de una imagen de reacción establecida en un espacio de referencia del espacio de referencia basado en cada una de las cantidades características obtenidas en (B);
 (D) establecer una o una pluralidad de regiones unitarias en las imágenes de reacción que determinar y extraer la cantidad característica de cada una de las regiones unitarias;
 40 (E) determinar la distancia de Mahalanobis de cada imagen de reacción del espacio de referencia en base a la cantidad característica obtenida en (D); y
 (F) determinar el tipo de patrón de aglutinación para la imagen del objeto comparando el valor umbral establecido en (C) con la distancia determinada en (E):

45 (3) El método según (1) y (2), en donde las etapas (A) a (C) se ejecutan por adelantado y, en base a la configuración así obtenida, las etapas (D) a (F) se llevan a cabo repetidamente:

(4) El método según cualquiera de (1) a (3), en donde una pluralidad de regiones unitarias están configuradas en (B) y al menos dos de dicha pluralidad de regiones unitarias tienen diferentes áreas:

50 (5) El método según cualquiera de (1) a (4), en donde la aglutinación se determina en base a una relación entre las distancias de Mahalanobis de la imagen de reacción prevista determinada a partir de una o una pluralidad de regiones en uno o una pluralidad de espacios de referencia comparando entre sí el valor umbral y la distancia:

55 (6) El método según cualquiera de (1) a (4), en donde la aglutinación se determina en base a la distancia de Mahalanobis integrada de la imagen de reacción prevista determinada a partir de una o una pluralidad de regiones en uno o una pluralidad de espacios de referencia comparando entre sí el valor umbral y la distancia:

60 (7) Un método para determinar un tipo de patrón de aglutinación para un patrón formado en un recipiente de reacción, que comprende:

- (a) seleccionar un imagen de no aglutinación para un primer espacio de referencia y una imagen de aglutinación para un segundo espacio de referencia;
 65 (b) establecer uno o una pluralidad de tipos de regiones unitarias para cada imagen para el primer espacio de referencia y la imagen para el segundo espacio de referencia, y extraer una cantidad estadística,

- 5 en donde el uno o una pluralidad de tipos de regiones unitarias comprenden una primera región unitaria que incluye una parte entera de una superficie inferior del recipiente de reacción que comprende una terraza sobre la cual se distribuyen aglutinados de una imagen de aglutinación típica y que incluye un entorno cercano de un centro en el que se acumulan no aglutinados de una imagen de no aglutinación típica, de manera que la primera región unitaria incluya una parte de la imagen de aglutinación típica o la imagen de no aglutinación típica en la que las partículas están más concentradas;
- 10 (c) determinar una distancia de Mahalanobis para el primer espacio de referencia a partir de la cantidad estadística de cada una de las regiones unitarias del primer espacio de referencia y una distancia de Mahalanobis para el segundo espacio de referencia a partir de la cantidad estadística de cada una de las regiones unitarias del segundo espacio de referencia;
- (d) establecer una o una pluralidad de tipos de regiones unitarias para una imagen del objeto y extraer la cantidad estadística para cada región unitaria;
- 15 (e) determinar una distancia de la imagen del objeto desde el primer espacio de referencia y el segundo espacio de referencia en base a las cantidades estadísticas obtenidas en (d) y la distancia de Mahalanobis; y
- (f) determinar el tipo de patrón de aglutinación en base a la distancia obtenida en (e):
- (8) El método según (7), en donde las etapas (a) a (c) se ejecutan por adelantado y, en base a la distancia así obtenida, las etapas (d) a (f) se ejecutan repetidamente:
- 20 (9) El método según (7) u (8), en donde la región unitaria comprende una primera región:
- (10) El método según (7) u (8), en donde las regiones unitarias además comprenden una segunda región para el primer y segundo espacio de referencia y la imagen del objeto:
- 25 (11) El método según (10), en donde la determinación de (f) se efectúa en base a la relación de la primera región de la imagen del objeto con la primera región del primer espacio de referencia y la primera región del segundo espacio de referencia, y la relación de la segunda región de la imagen del objeto con la segunda región del primer espacio de referencia y la segunda región del segundo espacio de referencia:
- 30 (12) El método según (10), en donde la determinación de (f) se efectúa en base a la relación de la distancia de Mahalanobis integrada de la primera región del primer espacio de referencia y la primera región del segundo espacio de referencia con la primera región de la imagen del objeto, y la relación de la distancia de Mahalanobis integrada de la segunda región del primer espacio de referencia y la segunda región del segundo espacio de referencia con la segunda región de la imagen del objeto:
- 35 (13) El método según cualquiera de (1) a (12), en donde todas las imágenes se convierten en una escala de grises antes de ser utilizadas:
- 40 (14) El método según cualquiera de (1) a (13), en donde la distancia de Mahalanobis se determina seleccionado uno de un método MTA y un método MT usando un valor de brillo de cada píxel de la imagen:
- 45 (15) El método según cualquiera de (1) a (14), en donde la imagen de no aglutinación es una imagen con partículas acumuladas en un centro de la superficie inferior del recipiente de reacción, y la imagen de aglutinación es una imagen con las partículas existentes por toda la superficie inferior del recipiente de reacción:
- (16) El método según cualquiera de (1) a (14), en donde el recipiente de reacción comprende una parte tubular, y la imagen de no aglutinación se forma con las partículas acumuladas en la parte más inferior de la parte tubular y la imagen de aglutinación se forma con las partículas acumuladas en la parte superior de la parte tubular:
- 50 (17) El método según cualquiera de (1) a (14), en donde un lado del recipiente de reacción está en fase sólida para formar un par de unión específico en el mismo:
- (18) El método según cualquiera de (1) a (17), en donde la reacción de aglutinación es una reacción de aglutinación sanguínea:
- 55 (19) El método según cualquiera de (1) a (18), en donde al menos una de las regiones unitarias se define mediante la selección de uno de un polígono y un círculo de la imagen de reacción que contiene el centro del recipiente de reacción:
- 60 (20) El método según cualquiera de (13) a (18), en donde la primera región se define mediante la selección de uno de un polígono y un círculo de la imagen inscrita en una pared interna del recipiente, y la segunda región se define mediante la selección de uno de un polígono y un círculo concéntricos con uno seleccionado del polígono y el círculo de la primera región:
- 65 (21) El método según (20), en donde la primera región y la segunda región están definidas por formas similares entre sí:

(22) El método según cualquiera de (10) a (18), (20) y (21), en donde la primera región y la segunda región tienen diferentes áreas:

5 (23) El método según cualquiera de (10) a (18) y (20) a (22), en donde el área de la primera región es más grande que el área de la segunda región:

(24) Un aparato que determina automáticamente un tipo de patrón de aglutinación para un objeto formado en un recipiente de reacción, que comprende:

10 una unidad de procesamiento de datos para llevar a cabo determinaciones según un criterio basado en una distancia de Mahalanobis para un primer espacio de referencia correspondiente a, al menos, una imagen de no aglutinación típica, y una distancia de Mahalanobis para un segundo espacio de referencia correspondiente a, al menos, una imagen de aglutinación típica; y
 15 una unidad de adquisición de imágenes configurada para adquirir una imagen de reacción del objeto que transmitir a la unidad de procesamiento de datos,
 en donde la distancia de Mahalanobis para el primer espacio de referencia se determina a partir de una o una pluralidad de tipos de regiones unitarias contenidas en el primer espacio de referencia, la distancia de Mahalanobis del segundo espacio de referencia se determina a partir de una o una pluralidad de tipos de regiones unitarias contenidas en el segundo espacio de referencia, en donde una o una pluralidad de tipos de regiones unitarias para el primer y el segundo espacio de referencia comprende, cada una, una primera región unitaria, incluyendo cada primera región unitaria una parte entera de una superficie inferior del recipiente de reacción que comprende una terraza sobre la cual los aglutinados de una imagen de aglutinación típica están distribuidos e incluye un entorno cercano de un centro en el que se acumulan los no aglutinados de una imagen de no aglutinación típica, de manera que la primera región unitaria incluye una parte de la imagen de aglutinación típica o la imagen de no aglutinación típica en la que las partículas están más concentradas,
 20 en donde la unidad de procesamiento de datos determina el tipo de patrón de aglutinación según el resultado del cómputo en base a la distancia de Mahalanobis:

30 (25) El aparato de determinación automática según (24), en donde el criterio tiene una pluralidad de etapas de valores umbral que se corresponden con la distancia de Mahalanobis para el primer espacio de referencia y el segundo espacio de referencia y, en base a cada valor umbral, se clasifica el patrón de una aglutinación intermedia entre aglutinación y no aglutinación:

35 (26) El aparato de determinación automática según (24) o (25), en donde el criterio tiene tal valor umbral que una aglutinación dada alejada del primer espacio de referencia y cerca del segundo espacio de referencia se clasifica como aglutinación, y una aglutinación dada cerca del primer espacio de referencia y alejada del segundo espacio de referencia se clasifica como no aglutinación:

40 (27) El aparato de determinación automático según cualquiera de (24) a (26), que además comprende una unidad de entrada configurada para configurar al menos uno del número y el área de la región unitaria para calcular la distancia de Mahalanobis:

45 (28) El aparato de determinación automática según cualquiera de (24) a (26), que además comprende una unidad de visualización configurada para visualizar un grupo de imágenes de aglutinación y un grupo de imágenes de no aglutinación que constituyen candidatos para el primer y segundo espacio de referencia, y una unidad de entrada configurada para designar al menos una imagen seleccionada y el número de imágenes en base al grupo de imágenes visualizado en la unidad de visualización:

50 (29) (No es una realización de la invención) Un programa de determinación de patrones de aglutinación que, para determinar un tipo de patrón de aglutinación para un patrón formado en un recipiente de reacción, hace que un ordenador funcione como:

55 una primera unidad de procesamiento de datos configurada para llevar a cabo determinaciones según un criterio almacenado en base a las distancias de Mahalanobis determinadas a partir de un primer espacio de referencia correspondiente a, al menos, una imagen de no aglutinación típica, y un segundo espacio de referencia correspondiente a, al menos, una imagen de aglutinación típica;
 una unidad de adquisición de imágenes configurada para adquirir una imagen de reacción de un objeto y transmitir la imagen de reacción adquirida a la unidad de procesamiento de datos;
 una segunda unidad de procesamiento de datos configurada para computar la distancia de Mahalanobis en base a la imagen de reacción obtenida por la unidad de adquisición de imágenes; y
 60 una tercera unidad de procesamiento de datos configurada para determinar el tipo de patrón de aglutinación para el objeto comparando el criterio con la distancia de Mahalanobis en base a la imagen de reacción:

65

5 (30) (No es una realización de la invención) El programa según (29), en donde para clasificar un patrón de aglutinación intermedio entre una aglutinación y una no aglutinación, el criterio almacenado incluye una pluralidad de etapas de valores umbral correspondientes a la distancia de Mahalanobis del primer y segundo espacio de referencia:

10 (31) (No es una realización de la invención) El programa según (29) o (30), en donde para determinar el tipo de patrón de aglutinación, el criterio almacenado incluye un valor umbral para clasificar el patrón de aglutinación como una aglutinación en el caso de que la distancia desde el primer espacio de referencia sea larga y la distancia desde el segundo espacio de referencia sea corta, y clasificar el patrón de aglutinación como una no aglutinación en el caso de que la distancia desde el primer espacio de referencia sea corta y desde el segundo espacio de referencia sea larga:

15 (32) (No es una realización de la invención) El programa según cualquiera de (29) a (31), en donde el ordenador tiene otras funciones como una unidad de entrada configurada para establecer al menos uno del número y el área de las regiones unitarias para calcular la distancia de Mahalanobis:

20 (33) (No es una realización de la invención) El programa según (29), en donde el ordenador también funciona como:

una unidad de visualización configurada para visualizar un grupo de imágenes de aglutinación y no aglutinación como candidatos para el primer y segundo espacio de referencia; y
una unidad de entrada configurada para designar al menos uno de entre una imagen y un número de imágenes en base al grupo de imágenes visualizado en la unidad de visualización: y

25 (34) (No es una realización de la invención) Un medio de grabación legible por ordenador después de haber registrado en el mismo el programa según cualquiera de (29) a (33) en una forma legible por el ordenador.

30 Las ventajas de la invención se ilustran y se deducen en parte de la descripción que aparece a continuación, o pueden entenderse por la realización de la invención. Las ventajas de la invención pueden comprenderse y obtenerse a partir de los dibujos y su combinación con la descripción específica posterior.

Breve descripción de los dibujos

35 La Fig. 1 es un diagrama que muestra el concepto de un método según la invención.

La Fig. 2 es un diagrama que muestra un ejemplo de un recipiente de reacción utilizado en la invención y un patrón formado en el mismo.

40 La Fig. 3 es un diagrama que muestra imágenes de aglutinación y no aglutinación típicas adquiridas por una cámara CCD.

La Fig. 4 es un diagrama que muestra una imagen anormal típica capturada por la cámara CCD.

45 La Fig. 5 es un diagrama de flujo que muestra un método según un aspecto de la invención.

La Fig. 6 es un diagrama de flujo para explicar con mayor detalle la etapa S2 en la Fig. 5.

La Fig. 7 es un diagrama que muestra un ejemplo de una región utilizada en la invención.

50 La Fig. 8 es un diagrama que muestra un ejemplo de una operación de procesamiento de datos utilizada en el método según la invención.

La Fig. 9 es un diagrama que muestra ecuaciones utilizadas en el método según la invención.

55 La Fig. 10 es un diagrama que muestra el significado intuitivo de los elementos en las ecuaciones utilizadas en el método según la invención.

La Fig. 11 es un diagrama que muestra un ejemplo de una tabla generada según en la invención.

60 La Fig. 12 es un diagrama que muestra un ejemplo de una tabla generada según en la invención.

La Fig. 13 es un diagrama de flujo para explicar con mayor detalle la etapa S4 de la Fig. 5.

65 La Fig. 14 es un diagrama que muestra un ejemplo de una operación de procesamiento de datos utilizada en el método según la invención.

La Fig. 15 es un diagrama que muestra un ejemplo de una tabla generada según en la invención.

La Fig. 16 es un diagrama que muestra las ecuaciones utilizadas en el método según la invención.

5 La Fig. 17 es un diagrama que muestra las ecuaciones utilizadas en el método según la invención.

La Fig. 18 es un diagrama de flujo para explicar con mayor detalle la etapa S5B de la Fig. 5.

La Fig. 19 es un diagrama que muestra un ejemplo de una tabla generada según en la invención.

10 La Fig. 20 es un diagrama que muestra las ecuaciones utilizadas en el método según la invención.

La Fig. 21 es un diagrama que muestra un ejemplo de dispositivos utilizados en la invención.

15 La Fig. 22 es un diagrama de flujo que muestra un aspecto de la invención.

La Fig. 23 es un diagrama que muestra un ejemplo de tablas generadas en la invención.

La Fig. 24 es un diagrama que muestra un ejemplo de un gráfico generado según en la invención.

20 La Fig. 25 es un diagrama que muestra un ejemplo de un gráfico generado según en la invención.

La Fig. 26 es un diagrama que muestra un ejemplo de un gráfico generado según en la invención.

25 La Fig. 27 es un diagrama que muestra un ejemplo de un gráfico generado según en la invención.

La Fig. 28 es un diagrama que muestra un ejemplo de un gráfico generado según en la invención.

La Fig. 29 es un diagrama que muestra un aspecto de la invención.

30 **Mejor modo de realizar la invención**

En este método, se considera que el patrón de aglutinación tiene dos tipos de espacios de referencia, es decir, un primer espacio de referencia obtenido de una imagen de no aglutinación y un segundo espacio de referencia obtenido de una imagen de aglutinación.

35 Según la invención, la cantidad característica se determina a partir de cada uno del primer y segundo espacio de referencia obtenidos a partir de la imagen de no aglutinación utilizando el sistema MT, y la distancia de Mahalanobis se calcula a partir de las cantidades características. Con respecto a la imagen del objeto que constituye una imagen de

40 reacción de un objeto, por otro lado, la cantidad característica también se determina como el espacio de referencia usando un sistema MT, y en base a esta cantidad característica, la relación entre las distancias de Mahalanobis desde el primer y el segundo espacio de referencia se determina por comparación, haciendo así posible que se determine si la imagen del objeto está asociada al patrón de no aglutinación o aglutinación o a ninguno de los patrones.

45 Consúltese la Fig. 1. La Fig. 1 muestra el concepto del método según la invención. En caso de que la distancia de Mahalanobis de la imagen del objeto sea corta (cercana) desde el primer espacio de referencia y larga (lejana) desde el segundo espacio de referencia, el patrón se determina como de no aglutinación. En caso de que la distancia de Mahalanobis de la imagen del objeto sea larga desde el primer espacio de referencia y corta desde el segundo espacio de referencia, el patrón se determina como de aglutinación. Además, en caso de que la

50 distancia de Mahalanobis de la imagen del objeto sea corta o larga desde los espacios de referencia primero y segundo, la determinación se hace "indeterminada".

El sistema MT según la invención, que puede ser de cualquier tipo, es preferiblemente el método MTA o el método MT, o especialmente, el método T (es decir, el método RS o el método RT) usando una relación de referencia de señal a ruido (SN). Un ejemplo del sistema MT y un ejemplo del método T usando una relación de referencia de señal a ruido aplicable a la invención se describe con detalle en "Genichi Taguchi: T Method Using Image Recognition and Reference SN Ratio", Standardization and Quality Control, Vol. 58, Núm. 11 y "Kazuhito Takahashi: Identification of Reference SN Ratio of Handwritten Characters by T Method" Recopilación de las ponencias de la XIV Conferencia de presentación de investigaciones en óptica de calidad, de la Quality Engineering Society de Japón.

60 El término "muestra" utilizado en la presente memoria puede ser una que contenga un antígeno, un anticuerpo o una de las sustancias de un par de unión que genere una unión específica adaptada para provocar la reacción de aglutinación, o preferiblemente, sangre. El término "reactivo" utilizado en la presente memoria, por otro lado, puede ser uno que contenga una sustancia que genere una aglutinación específicamente por una reacción con un antígeno, un anticuerpo o una de las sustancias que creen el par de unión, o por ejemplo, un antígeno, un anticuerpo u otra sustancia del par de unión. Un ejemplo de una sustancia capaz de formar un aglutinado

65

diferente a una unión específica por un antígeno o un anticuerpo incluye un emparejamiento complementario de ácido nucleico, que presenta lo que se conoce como reacción de hibridación.

5 El patrón de aglutinación usado en la invención puede formarse en un recipiente de reacción generalmente usado para la reacción de aglutinación. Además, la imagen usada en el método de determinación según la invención es preferiblemente la que se puede obtener mediante una unidad de obtención de imágenes a partir de un patrón de aglutinación formado en el recipiente de reacción.

10 Basado en la característica del patrón formado en el recipiente de reacción de este modo, el resultado de la reacción entre la muestra y el reactivo puede clasificarse y/o determinarse.

15 El recipiente de reacción utilizado en la invención no se limita al mencionado anteriormente, y puede ser cualquier recipiente bien conocido por los expertos en la técnica, como un recipiente generalmente usado para la prueba de aglutinación. Algunos ejemplos de estos recipientes incluyen una microplaca que tenga una superficie inferior plana, en forma de U y/o en forma de V, varios tubos de ensayo, un recipiente de reacción que tenga una pendiente en terraza como se describe en la patente japonesa núm. 3629023, o un recipiente de tipo casete como se describe en la solicitud de patente japonesa a nombre de KOKOKU con publicación núm. 8-7215 o la solicitud de patente japonesa a nombre de KOKAI con publicación núm. 11-101797. Además, se puede usar un portaobjetos como recipiente de reacción.

20 Además, dentro de dicho recipiente o, por ejemplo, sobre la superficie inferior del recipiente, el antígeno deseado, tal como glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas en fase sólida, se presentan en un gel tal como cristal o látex. El método de fabricación de este tipo de recipiente es muy conocido por los expertos en la técnica. Sin embargo, en la invención, toda una parte del fondo del recipiente comprende una terraza.

25 Según la invención, el examen de la reacción de aglutinación se realiza usando dicho recipiente mediante métodos de ensayo de aglutinación bien conocidos por los expertos en la técnica, como se describe en la solicitud de patente japonesa a nombre de KOKOKU con publicación núm. 8-7215 o la solicitud de patente japonesa a nombre de KOKAI con publicación núm. 11-101797, que incluye el método de aglutinación estática, el método de aglutinación centrífuga, el método de unión a placa como fase sólida, el método de hemoaglutinación pasiva (comúnmente denominado "MPHA") o el método de aglutinación en columna usando gel o perlas. Concretamente, el ensayo de aglutinación según la invención puede ser cualquiera que incluya el análisis del grupo sanguíneo o la reacción del anticuerpo con el antígeno para detectar una enfermedad infecciosa utilizando la reacción de aglutinación. Asimismo, se puede usar cualquier ensayo que genere la imagen de aglutinación y la imagen de no aglutinación.

35 El término "espacio de referencia" usado en la invención se ha descrito arriba como una "imagen de aglutinación" típica y una "imagen de no aglutinación" típica. No obstante, el espacio de referencia según la invención no se limita a estas imágenes, sino que se pueden establecer dos tipos de imágenes de reacción que incluyan "la imagen de aglutinación intermedia" y/o "la imagen de no aglutinación intermedia" como espacio de referencia. Además, se puede seleccionar apropiadamente una "imagen anormal" arbitraria como espacio de referencia. Esto es deseable en vista del hecho de que se puede discriminar una imagen anormal con elevada precisión. Así, el investigador puede seleccionar el espacio de referencia según desee. Por ejemplo, el investigador puede combinar "la imagen de aglutinación", "la imagen de no aglutinación", "la imagen de aglutinación intermedia", "la imagen de no aglutinación intermedia" y/o una "imagen anormal" arbitraria, según desee, o puede seleccionar un solo espacio de referencia.

45 El término "región unitaria" en la invención puede ser cualquier región para obtener la cantidad característica. Se pueden establecer una o varias regiones unitarias para una imagen problema. Por ejemplo, se pueden establecer y usar dos, tres, cuatro o más regiones unitarias plurales. Para simplificar, de ahora en adelante se hará referencia a la "región unitaria" como "la región".

50 En las Figs. 2A y 2B se muestra un ejemplo de un recipiente de reacción que tiene una pendiente en terrazas. El recipiente de reacción que se muestra en la Fig. 2A es una microplaca 1, y la verdadera reacción se produce en sus pocillos 2. El diagrama superior en la Fig. 2A es una vista en sección 4 de un pocillo con la microplaca 1 cortada a lo largo de la línea a-a. Se forma una terraza 3 sobre la superficie inferior del pocillo 2. En este recipiente, como se muestra en las Figs. 2C y 3A, las células no aglutinadas se deslizan hacia abajo por la pendiente de la terraza 3 y se acumulan en la parte más baja de la superficie inferior del recipiente de reacción, es decir, en el centro de la superficie inferior del pocillo del recipiente. Como resultado, se obtiene una imagen de no aglutinación típica, como se muestra en la Fig. 3A. Por otro lado, los aglutinados formados por la reacción, como se muestra en la Fig. 2B, son capturados por la terraza 3 y extendidos uniformemente por toda la superficie inferior. Como resultado, se obtiene una imagen de aglutinación típica, como se muestra en la Fig. 3B. Por lo tanto, la Fig. 3A muestra una imagen de no aglutinación típica y la Fig. 3B, una imagen de aglutinación típica. En caso de que, por otro lado, se use otro método, tal como el método de aglutinación centrífuga, una masa de aglutinado se acumula en el centro de la superficie inferior de cada pocillo, mientras que en el caso de no aglutinación, se obtiene una imagen con las partículas separadas y distribuidas por toda la superficie inferior del pocillo. Esta invención también es aplicable a otros métodos de este tipo con el mismo efecto.

La imagen formada en la superficie inferior del recipiente de reacción después de la reacción de aglutinación no es ni la imagen de aglutinación ni la imagen de no aglutinación, sino una imagen anormal o una imagen de aglutinación débil, por ejemplo. Esta imagen puede determinarse como "indeterminada". En la Fig. 4 se muestran imágenes anormales.

5 La Fig. 4A muestra una imagen anormal de lo que se denomina "merma"; la Fig. 4B, lo que se denomina "fluido lechoso"; la Fig. 4B, lo que se denomina "deformación"; la Fig. 4C, lo que se denomina "materia extraña". En caso de que la imagen del objeto que determinar sea cualquiera de estas imágenes anormales, se requiere la determinación de "reexaminar" o "indeterminada". En el método según la invención, estas imágenes anormales también se pueden determinar apropiadamente en función de su tipo.

10

2. Método de determinación

Se explica un ejemplo de determinación hecha para una imagen de aglutinación según la invención con referencia al esquema que se muestra en la Fig. 5. Consúltese la Fig. 5.

15

Después de la reacción de aglutinación, empieza a llevarse a cabo el método para determinar si una imagen que contenga el patrón formado en la superficie inferior del recipiente de reacción es una imagen de aglutinación o una imagen de no aglutinación. En primer lugar, el proceso pasa a la etapa S1.

20

En la etapa S1 se selecciona una imagen típica para generar los datos de referencia para determinar un objeto. Concretamente, para generar un primer espacio de referencia a partir de la imagen de no aglutinación y un segundo espacio de referencia a partir de la imagen de aglutinación, se seleccionan las imágenes de no aglutinación y de aglutinación.

25

Las imágenes que seleccionar pueden ser capturadas por la unidad de adquisición de imágenes para cada sesión de determinación o pueden seleccionarse de imágenes previamente capturadas. Como otra alternativa, estas imágenes se pueden adquirir de cualquier base de datos disponible.

30

Si se requiere en el proceso, el espacio de referencia de la imagen de no aglutinación puede obtenerse ajustando la imagen de no aglutinación típica capturada previamente a un tamaño predeterminado. De forma similar, si se requiere, se puede obtener la imagen de aglutinación ajustando la imagen de aglutinación típica capturada previamente a un tamaño predeterminado. Además, antes o después o en ausencia del ajuste de tamaño, cada imagen puede convertirse a una escala de grises. La escala de grises puede tener 256 gradaciones, por ejemplo.

35

El investigador puede determinar arbitrariamente el número de imágenes usadas en este caso, según desee. Sin embargo, matemáticamente, el número de imágenes debe satisfacer la relación "cantidad característica \geq número de imágenes" en el método MT. Según el método MTA, el número de imágenes puede ser una sola o, a efectos prácticos, puede ser no inferior a tres o, preferiblemente, no inferior a 50.

40

La imagen de no aglutinación puede ser una típica que puede determinarse como tal por los expertos en la técnica. En caso de que se use el pocillo que comprende la terraza descrito arriba, la imagen puede ser aquella en la que los aglutinados estén presentes en el centro de su superficie inferior, por ejemplo, como se muestra en la Fig. 3A.

45

La imagen de aglutinación, por otro lado, puede ser una típica que puede determinarse como tal por los expertos en la técnica. En caso de que se use el pocillo que comprende la terraza descrito arriba, la imagen puede ser aquella en la que los aglutinados estén presentes uniformemente por toda la superficie inferior, como se muestra en la Fig. 3B. Sin embargo, incluso la determinación visual por un ser humano viene acompañada de una variación de una imagen a otra. Como imagen típica, es deseable seleccionar una imagen representativa que contenga dicha variación para que sea posible reflejar el efecto de la variación en el intervalo determinable por el ser humano. Teniendo en cuenta la inclusión de dicha imagen representativa, se usan, preferiblemente, al menos 50 de cada, de las imágenes de no aglutinación y las imágenes de aglutinación.

50

Después de seleccionar al menos el número necesario de imágenes en la etapa S1, el proceso pasa a la etapa S2.

55

En la etapa S2, las imágenes seleccionadas en la etapa S1, es decir, todo el número predeterminado de varias imágenes de no aglutinación y de aglutinación, se divide, respectivamente, en dos regiones y, para cada región, se extrae la cantidad estadística y el proceso pasa a la etapa S3. La etapa S2, por ejemplo, puede ser como se muestra en el flujo 2 de la Fig. 6.

60

En la etapa 1 del flujo 2, la imagen se divide en dos regiones. En caso de que el número de píxeles por imagen sea de 140×140 , por ejemplo, la primera región (también denominada "Área 1" en esta memoria y los dibujos que la acompañan) que forma una región unitaria puede ser, por ejemplo, de 75×75 píxeles, mientras que la segunda región (también denominada "Área 2" en esta memoria y los dibujos que la acompañan) que forma una región unitaria puede ser, por ejemplo, de 45×45 píxeles. Consúltese la Fig. 7. La imagen que se muestra en la Fig. 7 es una imagen de no aglutinación formada en la superficie inferior del recipiente de reacción que comprende la terraza.

65

En caso de que la región descrita arriba esté dividida en dos regiones, por ejemplo, la primera región incluye, preferiblemente, toda la parte de la superficie inferior sobre la que los aglutinados de la imagen de aglutinación se

distribuyen y, preferiblemente, se inscribe en la superficie inferior del recipiente de reacción. La segunda región, por otro lado, incluye, preferiblemente, el entorno cercano del centro en el que los no aglutinados de la imagen de no aglutinación se acumulan, preferiblemente, distribuidos dentro de la primera región.

5 Aunque arriba se ha descrito un ejemplo en el que cada una de las dos regiones se usa como una región unitaria, el método de la invención no se limita a dos regiones ni la configuración de la primera y la segunda región se limita a la que se ha descrito anteriormente. En caso de que se usen varias regiones como regiones unitarias, por ejemplo, estas pueden superponerse o no a otra región. En cualquier caso, el tamaño de cada región puede ser, o no, igual o diferente.

10 Por ejemplo, la primera región puede ser un rectángulo inscrito en la imagen del pocillo y la segunda región puede tener una forma similar, ser concéntrica y más pequeña que la primera región. Esta región, sin embargo, puede no ser un rectángulo sino un círculo o un polígono. Además, la primera y la segunda región no tienen que ser necesariamente similares entre sí.

15 En el ejemplo descrito arriba, tanto la primera como la segunda región incluyen aquella parte de la imagen de aglutinación típica o la imagen de no aglutinación típica en la que las partículas se concentran más, y la primera y la segunda región pueden tener áreas diferentes.

20 El método de determinación según la invención puede usarse en un ensayo para clasificar el resultado de la reacción y/o un ensayo de aglutinación para determinar la aglutinación o no aglutinación en base a las características del patrón formado en la superficie inferior del recipiente de reacción después de la reacción entre la muestra y el reactivo.

25 Además, la cantidad estadística se extrae como una cantidad característica de la primera y la segunda región. La cantidad estadística se calcula en base al valor del brillo de cada píxel incluido en cada imagen. Después de ejecutar este proceso, el control se pasa a la etapa 2.

30 En la etapa 2, cada imagen puede convertirse a una escala de grises por primera vez. Aquí se explica un ejemplo en el que se usan 50 imágenes de no aglutinación y 50 imágenes de aglutinación. El valor del brillo de cada píxel incluido en la primera región de una imagen convertida a la escala de grises se reorganiza como se muestra en la Fig. 8B. De forma similar, se reorganiza el valor del brillo de cada píxel incluido en la segunda región. Repitiendo este proceso, se obtiene un resultado similar para todas las imágenes. Después, como se muestra en la Fig. 8C, se genera una tabla en la que se indica la correspondencia entre la posición de los píxeles y el número de imágenes. El término "medio" en la Fig. 8C indica el valor medio que se calcula según la Ecuación (1) que se muestra en la Fig. 9. La fórmula lineal se calcula según la Ecuación (2) que se muestra en la Fig. 9. Después de ejecutar este proceso, el control se pasa a la etapa 3.

35 En la etapa 3, la diferencia de cada elemento con la media (es decir, $M_1, M_2, \dots, M_{5625}$) de todos los píxeles en la misma posición incluidos en una región del espacio de referencia se determina en base a una constante β_i de proporcionalidad y una relación η_i de señal a ruido (i : número entero de 1 a 50), donde β_i y η_i se calculan con las Ecuaciones (53.17) a (53.23) que se muestran en la Fig. 16. En estas ecuaciones, el significado intuitivo de $S_T(i)/S_\beta(i)$ y $V(i)$ se muestra en la Fig. 10. Después de calcular β_i y η_i , el proceso pasa a la etapa 4.

40 En la etapa 4, las cantidades estadísticas Y_{1i} y Y_{2i} de la primera región de cada imagen se determinan en base a los valores de β_i y η_i obtenidos en la etapa 3. Estas cantidades estadísticas pueden determinarse según las Ecuaciones (53.24) a (53.25) que se muestran en la Fig. 17. Además, la media (es decir, m_1) de las cantidades estadísticas de la primera región del primer espacio de referencia se determina a partir de las cantidades estadísticas obtenidas para todas las imágenes, como se muestra en la Fig. 11. Después de hacer todos los cálculos para todas las regiones, incluidas la primera región del primer espacio de referencia, la segunda región del primer espacio de referencia, la primera región del segundo espacio de referencia y la segunda región del segundo espacio de referencia, en la etapas 3 y 4, el proceso pasa a la etapa S3 (Fig. 5).

45 En la etapa S3, la distancia compuesta, es decir, la distancia de Mahalanobis, se determina para cada una de la primera y la segunda región en los dos espacios de referencia, es decir, el primer y el segundo espacio de referencia, usando las cantidades estadísticas Y_{1i} y Y_{2i} extraídas (es decir, calculadas) en la etapa S2. Concretamente, como se muestra en la Fig. 12, las distancias (D_i) de Mahalanobis pueden obtenerse con las Ecuaciones (53.28), (53.29), (53.30) y (53.31). En la Fig. 12, las cuatro distancias compuestas de la imagen usada en el espacio de referencia se calculan según las Ecuaciones (53.28) a (53.31) para cada una de las dos regiones (Área 1 y Área 2) de los dos espacios de referencia (imagen de no aglutinación e imagen de aglutinación). Después de esto, el proceso pasa a la etapa S4.

50 Las etapas descritas arriba, es decir, la etapa S1, las etapas S1 y S2 o las etapas S1 a S3 pueden ejecutarse antes de realizar el ensayo de aglutinación y/o determinar la aglutinación. Además, los datos así obtenidos pueden guardarse en una unidad de almacenamiento arbitraria y accederse a ellos o usarse como se desee. De esta manera, ejecutando la etapa S1, las etapas S1 y S2 o las etapas S1 a S3 previamente, el investigador puede empezar a determinar la aglutinación después de la etapa S1, las etapas S1 y S2 o las etapas S1 a S3, respectivamente. El método llevado a cabo con esta configuración también se define como método de determinación de aglutinación dentro del alcance de la invención.

En la etapa S4, la distancia de la imagen que se desea determinar, es decir, la imagen del objeto a partir del espacio de referencia, se determina usando la distancia de Mahalanobis del espacio de referencia obtenido en la etapa S3. Entonces, el proceso pasa al flujo 4.

El flujo 4 se muestra en la Fig. 13. En la etapa 1 del flujo 4, se ejecuta un proceso similar al que se ejecuta para la imagen del objeto en el espacio de referencia, con lo que se extrae el valor del brillo de cada píxel. Además, los valores numéricos así obtenidos, como aquellos para los datos del espacio de referencia, pueden resumirse en una tabla como se muestra en la Fig. 14A, donde el valor L'_k puede obtenerse con la Ecuación (3) que se muestra en la Fig. 14B. A continuación, el proceso pasa a la etapa 2 del flujo 4 (Fig. 13).

En la etapa 2, se calcula la cantidad estadística para cada imagen del objeto. Los valores estadísticos son Y'_{1i} y Y'_{2i} , que pueden calcularse según las Ecuaciones (53.17) a (53.23) que se muestran en la Fig. 16. A continuación, el proceso pasa a la etapa 3 (Fig. 13).

En la etapa 3, se calcula la distancia D' de la imagen del objeto a partir del espacio de referencia. Este cálculo puede hacerse según las Ecuaciones (53.31) a (53.36) que se muestran en la Fig. 20. Usando estas ecuaciones se determinan cuatro distancias para cada dos regiones (es decir, la primera y la segunda región) de los dos espacios de referencia (es decir, la imagen de no aglutinación y la imagen de aglutinación), es decir, para cada imagen cuya determinación esté prevista. Las distancias determinadas de este modo pueden resumirse en una tabla, como se muestra en la Fig. 15. Después de esto, el proceso pasa a la etapa S5A o S5B (Fig. 5) según seleccione apropiadamente el investigador. No obstante lo anterior, puede obtenerse un resultado satisfactorio ya sea por el proceso de la etapa S5A o el proceso incluido en S5B y la siguiente etapa S6.

En la etapa S5A, la imagen de aglutinación o la imagen de no aglutinación se determina en base a la distancia de cada una de la primera y la segunda región de la imagen del objeto a partir del espacio de referencia. Esta determinación puede hacerse, de forma alternativa, determinando primero un valor umbral o un valor de referencia y comparando el valor particular con la distancia.

Por ejemplo, esta determinación se hace como:

- (1) "una imagen de no aglutinación" en caso de que la imagen del objeto esté cerca de la imagen de no aglutinación y lejos de la imagen de aglutinación,
- (2) "una imagen de aglutinación" en caso de que la imagen del objeto esté cerca de la imagen de aglutinación y lejos de la imagen de no aglutinación, y
- (3) "ni una imagen de aglutinación ni una imagen de no aglutinación", "indeterminada" o "?" en caso de que la imagen del objeto esté lejos tanto de la imagen de no aglutinación como de la imagen de aglutinación.

Como alternativa, la determinación se hace como:

- (1) "una imagen de no aglutinación" en caso de que la imagen del objeto sea una imagen de no aglutinación tanto en la primera como en la segunda región,
- (2) "una imagen de no aglutinación" en caso de que la imagen del objeto sea una imagen de aglutinación tanto en la primera como en la segunda región, y
- (3) "ni una imagen de aglutinación ni una imagen de no aglutinación", "indeterminada" o "?" en los otros casos.

La determinación de si la imagen del objeto está "lejos" o "cerca" puede hacerse comparando la distancia con un valor umbral o valor de referencia predeterminado. Después de la determinación, el proceso continúa hasta el final, con lo que se termina todo el proceso.

En la etapa S5B, se determina otra distancia de Mahalanobis como una integración de las distancias de Mahalanobis para la primera y la segunda región para el primer y el segundo espacio de referencia. Concretamente, el proceso pasa al flujo 5B (Fig. 18).

El flujo 5B se muestra en la Fig. 18. En la etapa 1 del flujo 5B, se determina el valor medio de la distancia D_1 de Mahalanobis de la primera región y la distancia D_2 de Mahalanobis de la segunda región para cada imagen del espacio de referencia. En la Fig. 18, se indica una media de un determinado grupo de valores numéricos añadiendo una línea continua arriba (o una barra delante) del carácter que indica el grupo particular de valores numéricos. Por ejemplo, el valor medio de D_1 se indica añadiendo una línea continua arriba (o una barra delante) de D_1 . A continuación, el proceso pasa a la etapa 2.

En la etapa 2, la media de la distancia D_1 de Mahalanobis para la primera región y la media de la distancia D_2 de Mahalanobis para la segunda región se reescriben como m_1 y m_2 , respectivamente, por lo que D_1 , D_2 , D_{11} , D_{12} se reescriben como Y_1 , Y_2 , Y'_1 , Y'_2 , respectivamente. Entonces, se obtiene la distancia de la imagen del objeto a partir del

espacio de referencia usando la distancia de Mahalanobis integrada para la primera y la segunda región calculada con las Ecuaciones (53.28) a (53.31) que se muestran en la Fig. 20. A continuación, el proceso pasa a la etapa S6 (Fig. 5).

En la etapa S6, la determinación se hace como “una imagen de no aglutinación”, “una imagen de aglutinación”, “ni una imagen de no aglutinación ni una imagen de aglutinación”, “indeterminada” o “?” en base a la distancia de la imagen del objeto a partir del espacio de referencia obtenido en la etapa S5B. Esta determinación se hace para la distancia en particular en base al valor umbral o el valor de referencia determinado por adelantado. Además, las distancias de Mahalanobis del primer y el segundo espacio de referencia se expresan en una distribución bidimensional, en base a la cual se puede hacer la determinación. En las Figs. 25 a 28 se muestran ejemplos de la distribución bidimensional. El eje de ordenadas representa la distancia de Mahalanobis desde el primer espacio de referencia (m_1 , m_2), es decir, su centro o punto cero, y el eje de abscisas, la distancia de Mahalanobis desde el segundo espacio de referencia (m_1 , m_2), es decir, su centro o punto cero. La relación entre esta distribución y el tipo de imagen se muestra aproximadamente en el gráfico modelo de la Fig. 24. Previamente se determina un valor umbral o un valor de referencia para el área que tiene esta distribución y la determinación puede hacerse comparando su valor. Como se ha descrito antes, la determinación se hace como una “imagen de no aglutinación”, “una imagen de aglutinación”, “ni una no aglutinación ni una aglutinación”, “indeterminada” o “?”. Después de esta determinación, el proceso continúa hasta el final hasta terminar todo el proceso.

Además, el método según la invención puede aplicarse automáticamente con un dispositivo de reacción, un dispositivo de análisis o un dispositivo de examen que comprenda un ordenador. El dispositivo de examen automático para transfusiones de sangre de la serie PK, tal como el dispositivo de examen automático para transfusiones de sangre PK7300 de Olympus es un ejemplo que puede utilizarse para dicha aplicación.

Además, según la invención, se puede proporcionar, por ejemplo, un aparato de determinación automática de imágenes de aglutinación como se muestra en la Fig. 21A. El aparato de determinación automática de imágenes de aglutinación que se muestra en la Fig. 21A comprende una unidad de iluminación para irradiar un punto de luz desde la superficie inferior a través de un grupo 33 de lentes mediante una fuente 32 de luz con la microplaca 1 conectada a una alimentación eléctrica 31, y un fotodetector 34 para recibir el haz de luz irradiado por la unidad de iluminación y transmitido desde la superficie inferior del pocillo. La salida del fotodetector 34 se convierte en una señal digital mediante una unidad 35 de procesamiento de datos de la luz recibida y es suministrada a una unidad 36 de procesamiento de datos. Además, la microplaca 1 se mueve a través de un mecanismo 37 de transporte de microplacas controlado por la unidad 36 de procesamiento de datos para producir datos escaneados a la vez que se reconstruye la imagen de reacción desde los datos escaneados mediante la unidad 35 de procesamiento de datos de la luz recibida. La unidad de iluminación, el fotodetector 34, la unidad 35 de procesamiento de datos de la luz recibida y el mecanismo 37 de transporte de microplacas proporcionan la función de unidad de adquisición de imágenes. En la Fig. 21A, la unidad de adquisición de imágenes está definida por la línea de puntos.

La operación de procesamiento de datos realizada por la unidad 36 de procesamiento de datos se explica abajo.

En la unidad 36 de procesamiento de datos, los datos sobre la luz recibida después de escanear la superficie inferior del pocillo 2 se convierten en datos digitales, según se predetermine y, en base a estos datos, se construye una imagen que se guarda en la unidad 36 de procesamiento de datos. Además, según la entrada de una orden desde una unidad 38 de entrada, la imagen se visualiza en una unidad 39 de visualización. A continuación, según una entrada del procedimiento programado desde la unidad 38 de entrada y guardada previamente en la unidad 36 de procesamiento de datos y, además, utilizando los datos guardados en la unidad 36 de procesamiento de datos, la unidad 36 de procesamiento de datos hace el cálculo mencionado sobre los datos para cada píxel de los datos de la imagen. El resultado obtenido de este cálculo se compara con la entrada del valor de referencia de la unidad de entrada guardado previamente en la unidad 36 de procesamiento de datos para hacer de ese modo la determinación según esté previsto. La imagen usada como espacio de referencia puede ser o bien los datos que se obtienen previamente por el aparato y se guardan, de forma acumulativa, en la unidad 36 de procesamiento de datos, o bien la entrada de datos de la unidad 38 de entrada y guardados previamente en la unidad 36 de procesamiento de datos. Además, se pueden adquirir los datos necesarios conectando la unidad 36 de procesamiento de datos a una red y accediendo a una base de datos disponible.

Asimismo, según la invención, se puede proporcionar un aparato de determinación automática de imágenes de aglutinación como se muestra en la Fig. 21B. El aparato de determinación automática de imágenes de aglutinación que se muestra en la Fig. 21B usa la microplaca 1 como recipiente de reacción, que es iluminado uniformemente desde el lado de su superficie inferior por una unidad de iluminación arbitraria, tal como una lámpara fluorescente 43 conectada a una alimentación eléctrica 42 para la lámpara fluorescente o alimentación eléctrica similar. La microplaca 1, como se muestra en la Fig. 2, se configura como una matriz de un gran número de pocillos 2, de los que cada uno comprende un fondo hundido de forma cónica. Cada pocillo 2 tiene un detector de partículas de muestra para formar un patrón de reacción sobre la superficie inferior según el método estático.

Las imágenes de las superficies inferiores de los pocillos 2 de la microplaca 1 iluminados por la lámpara fluorescente 43 se capturan secuencialmente o de una en una por una unidad 45 de captura de imágenes, tal como una cámara de vídeo o una cámara CCD. La unidad de iluminación y la unidad 45 de captura de imágenes se combinan para funcionar como una unidad de adquisición de imágenes. La unidad de adquisición de imágenes está definida por la línea de puntos en la Fig. 21B. Los datos de la imagen capturada por la unidad 45 de captura de imágenes se

5 suministran a un circuito 46 de procesamiento de imágenes y se procesan según se desee. Además, una unidad 49 de procesamiento de datos determina el valor del brillo de cada píxel de los datos de la imagen en la superficie inferior de los pocillos 2 en base a los datos de la imagen introducidos. Eventualmente, los datos de la imagen en la superficie inferior de cada pocillo 2 pueden recogerse secuencialmente moviendo la microplaca 1 y la unidad 45 de captura de imágenes una con respecto a la otra bidimensionalmente en un plano horizontal.

10 A continuación se explica el flujo del proceso ejecutado en este aparato. La imagen obtenida por la unidad 45 de captura de imágenes se envía al circuito 46 de procesamiento de imágenes. El circuito 46 de procesamiento de imágenes convierte primero los datos introducidos de la imagen de la superficie inferior de los pocillos 2 y suministrados por la unidad 45 de captura de imágenes en datos digitales. A continuación, se determina el valor del brillo de cada píxel de los datos digitales de la imagen así obtenidos y se guarda en la unidad 49 de procesamiento de datos al tiempo que se visualizan en la unidad 41 de visualización en respuesta a una orden desde la unidad 40 de entrada. Después, según la entrada del procedimiento programado desde la unidad 40 de entrada y guardada previamente en la unidad 49 de procesamiento de datos y, además, utilizando los datos guardados en la unidad 49 de procesamiento de datos, se hacen los cálculos descritos arriba mediante la unidad 49 de procesamiento de datos en base a los datos de la imagen para cada píxel. El resultado obtenido de los cálculos se compara con la entrada del valor umbral de la unidad de entrada guardado previamente en la unidad 49 de procesamiento de datos. De esta manera, se hace la determinación según esté previsto. Además, la imagen que va a usarse como espacio de referencia puede ser o bien los datos obtenidos por el aparato y guardados previamente, de forma acumulativa, en la unidad 49 de procesamiento de datos, o bien la entrada de datos de la unidad 40 de entrada y guardados en la unidad 49 de procesamiento de datos. Como otra alternativa, al conectar la unidad 49 de procesamiento de datos a una red se pueden obtener los datos necesarios accediendo a una base de datos disponible.

25 Esta unidad 40 de entrada puede usarse, si es necesario, como una unidad como se describe más adelante para seleccionar la imagen correspondiente para cada espacio de referencia, cambiando el número y/o el valor numérico del umbral o cambiando (es decir, aumentando o reduciendo) el número establecido de las regiones unitarias. Estas operaciones de la unidad 40 de entrada son confirmadas, preferiblemente, a través de una pantalla de configuración adaptada para que el usuario o el investigador opere en ellas mientras observa la unidad 41 de visualización. Concretamente, la unidad 40 de entrada puede usarse como una unidad de entrada para establecer el número y/o el tamaño de las regiones unitarias para calcular la distancia de Mahalanobis. Además, la unidad 41 de visualización puede usarse como unidad de visualización para visualizar los grupos de imágenes de aglutinación y de no aglutinación como candidatos para cada espacio de referencia. La unidad 40 de entrada puede usarse para designar la imagen y/o el número de imágenes en base al grupo de imágenes visualizado en la unidad 41 de visualización. Además, la unidad 40 de entrada puede usarse para establecer el número y/o el tamaño de las regiones unitarias para calcular la distancia de Mahalanobis.

35 Eventualmente, el programa para la unidad 49 de procesamiento de datos para llevar a cabo las funciones del método de determinación según la invención puede instalarse previamente en el aparato de determinación. De forma alternativa, el programa particular puede guardarse en varios medios de almacenamiento adaptados para grabar el programa de forma que se pueda leer. No obstante, en caso de que el programa se use descargándolo para el aparato de determinación desde una fuente externa, el programa particular se manipula según la invención de la misma manera que si estuviera dispuesto previamente en el aparato de determinación. El programa y los distintos medios de almacenamiento para grabar el programa de manera que se pueda leer también se incluyen en el ámbito de la invención.

45 A continuación se explica un ejemplo del método de determinación del patrón de aglutinación según la invención usando el aparato de determinación automática de imágenes de aglutinación que se muestra en la Fig. 21B, con referencia a la Fig. 22.

50 El método de determinación para el aparato de determinación automática de imágenes de aglutinación empieza a llevarse a cabo.

55 En la etapa S21, se selecciona la no aglutinación o la aglutinación usadas para generar un espacio de referencia. En primer lugar, el investigador introduce, desde la unidad 40 de entrada, la información sobre cuántas de cada una de las imágenes de no aglutinación y las imágenes de aglutinación usadas para generar una imagen de referencia deben recogerse y de qué manera, así como las condiciones que proporcionen un estándar para seleccionar una imagen típica, y da las instrucciones a la unidad de procesamiento para que ejecute el proceso en función de las condiciones introducidas. En respuesta a esta instrucción, la unidad 49 de procesamiento de datos ejecuta los procesos de obtener los datos poniendo en marcha la captura de imágenes de la unidad 45 de captura de imágenes del aparato de determinación automática de imágenes de aglutinación, adquirir los datos de una base de datos disponible a través de una red, seleccionar los datos de las imágenes acumuladas en la unidad 49 de procesamiento de datos o enviar la imagen a la unidad 41 de visualización para que el investigador la seleccione. En respuesta a la instrucción del investigador a través de la unidad 40 de entrada, la unidad 49 de procesamiento de datos hace que la unidad 41 de visualización emita la imagen seleccionada. Después de la selección de la imagen, el proceso pasa a la etapa S22.

65 En la etapa S22, la unidad 49 de procesamiento de datos determina si el número de imágenes seleccionadas por el investigador en la etapa S21 o por la unidad 49 de procesamiento de datos ha alcanzado un número predefinido o no. En caso de que el número de imágenes sea insuficiente, el proceso vuelve a la etapa S21. Por

otro lado, en caso de que el número de imágenes sea suficiente, el proceso pasa a la etapa S23. Sin embargo, en caso de que el número predefinido sea la unidad (es decir, 1), la unidad 49 de procesamiento de datos puede adelantar el proceso desde la etapa S21 hasta la etapa S23 saltándose la etapa S22.

5 En la etapa S23, la unidad 49 de procesamiento de datos genera un espacio de referencia usando la imagen seleccionada en la etapa S21 y ejecuta el proceso para obtener la tabla que se muestra en la Fig. 8 usando las ecuaciones que se muestran en la Fig. 9. Los datos que incluyen el resultado así obtenido se guardan en la unidad 49 de procesamiento de datos y/o se envían a la unidad 41 de visualización, tras lo cual se pasa a la etapa S24.

10 En la etapa S24, la unidad 49 de procesamiento de datos establece la primera y la segunda región de los datos de la imagen obtenidos en la etapa S23 según las condiciones establecidas previamente por el investigador, para generar así la imagen que se muestra en la Fig. 7, que se envía a la unidad 41 de visualización y/o se guarda en la unidad 49 de procesamiento de datos, tras lo cual se pasa a la etapa S25.

15 En la etapa S25, la unidad 49 de procesamiento de datos calcula la cantidad estadística según las ecuaciones que se muestran en las Figs. 16 y 17 usando los datos sobre el espacio de referencia para cada región establecida en la etapa S24, genera la tabla que indica la correspondencia entre la imagen, la región y la cantidad estadística, como se muestra en la Fig. 11, y visualiza la tabla en la unidad 41 de visualización y/o guarda la tabla en la unidad 49 de procesamiento de datos, tras lo cual se pasa a la etapa S26.

20 En la etapa S26, la unidad 49 de procesamiento de datos calcula la distancia de Mahalanobis según las ecuaciones que se muestran en la Fig. 20 en base a la cantidad estadística obtenida en la etapa S25, genera una tabla en la que se indican los resultados obtenidos, incluida la correspondencia entre la no aglutinación/aglutinación, la región, la imagen y la distancia de Mahalanobis, como se muestra en la Fig. 12, y visualiza la tabla en la unidad 41 de visualización y/o guarda la tabla en la unidad 49 de procesamiento de datos, tras lo cual se pasa a la etapa S27. Eventualmente, las etapas S21 a S26 pueden ejecutarse antes de que el investigador realice el ensayo de aglutinación, en cuyo caso el investigador empieza a llevar a cabo el método de determinación para el aparato de determinación automática de imágenes de aglutinación desde la etapa S27.

25 En la etapa S27, la unidad 49 de procesamiento de datos prepara una imagen del objeto según una condición previamente programada, determina el valor del brillo de la imagen, genera una tabla que indica la correspondencia entre la posición de los píxeles, el número de imágenes y el valor del brillo establecido, como se muestra en la Fig. 14, y genera otra tabla que indica la correspondencia entre la no aglutinación/aglutinación, la región, la imagen y la distancia desde el espacio de referencia establecido, como se muestra en la Fig. 15. Las tablas así generadas se visualizan en la unidad 41 de visualización y/o se guardan en la unidad 49 de procesamiento de datos, tras lo cual se pasa a la etapa S28.

30 En la etapa S28, la unidad 49 de procesamiento de datos determina una imagen de un objeto comparando la distancia de la imagen del objeto desde el espacio de referencia en base al valor guardado previamente en la unidad 49 de procesamiento de datos. En caso de que la unidad 49 de procesamiento de datos determine que la distancia es corta desde la imagen de no aglutinación y larga desde la imagen de aglutinación, el proceso pasa a la etapa S29, en la que la imagen se determina como “no aglutinación” y se visualiza como “no aglutinación” en la unidad 41 de visualización, tras lo cual se continúa hasta el final del proceso. Por otro lado, en caso de que la unidad 49 de procesamiento de datos determine que la distancia es larga tanto desde la imagen de no aglutinación como desde la imagen de aglutinación, el proceso pasa a la etapa S30, en la que la determinación se hace como “indeterminada” y se visualiza como “indeterminada” o “?” en la unidad 41 de visualización, tras lo cual se continúa hasta el final del proceso. Además, en caso de que la unidad 49 de procesamiento de datos determine que la distancia es corta desde la imagen de aglutinación y larga desde la imagen de no aglutinación, el proceso pasa a la etapa S31, en la que la imagen se determina como “aglutinación” y se visualiza como “aglutinación” en la unidad 41 de visualización, tras lo cual se continúa hasta el final del proceso. Además, en caso de que la unidad 49 de procesamiento de datos determine que no se cumple la condición de que la distancia es corta desde la imagen de no aglutinación y larga desde la imagen de aglutinación, y que la distancia es corta desde la imagen de aglutinación y larga desde la imagen de no aglutinación, el proceso pasa a la etapa S30, en la que la determinación se hace como “indeterminada” y se visualiza como “indeterminada” o “?” en la unidad 41 de visualización, tras lo cual se continúa hasta el final del proceso.

35 El resultado de la determinación puede enviarse a la unidad de visualización en forma de tabla. Este resultado puede visualizarse al mismo tiempo que se guarda en la unidad 49 de procesamiento de datos.

40 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método de determinación de patrones de aglutinación usando el ordenador como se ha descrito arriba. El flujo del procedimiento descrito arriba solo es un ejemplo y los expertos en la técnica pueden alterarlo según consideren necesario. Esta alteración también está cubierta por el alcance de la invención.

45 A diferencia del método mencionado anteriormente, en el que se calcula la cantidad estadística para el valor del brillo, la cantidad estadística puede calcularse, de forma alternativa, usando datos de la imagen distintos del valor del brillo, tales como datos de color, o usando la distancia de Mahalanobis.

50

55

Aunque el ejemplo mencionado anteriormente representa un caso en el que se usan dos regiones, se puede ejecutar un proceso similar para una o tres o más regiones unitarias con el mismo efecto.

5 Como se ha descrito arriba, según la invención, se proporciona un método y un aparato. En la presente memoria se describe un programa para la determinación automática de imágenes y un medio de grabación a través de los cuales se puede hacer la determinación con una precisión superior.

Ejemplo 1

10 1. Antecedentes y objeto del experimento

El dispositivo de examen automático para transfusiones de sangre PK7300 de Olympus que se comercializa actualmente, previsto para el análisis de sangre y el examen de enfermedades infecciosas, realiza un examen totalmente automatizado a mayor velocidad que el resto de productos similares en la industria, usando una microplaca desarrollada por la empresa y una función de comprobación del protocolo en cada etapa del análisis. Este dispositivo se emplea actualmente en los centros de análisis de sangre de la Cruz Roja en muchos países y representa el 80 % de todos los dispositivos de este tipo usados para el análisis de sangre para transfusión en el mundo.

20 En los dispositivos que se comercializan actualmente, el resultado del análisis de sangre se determina procesando el patrón de la imagen de aglutinación tras la reacción entre la muestra de sangre de un sujeto y el reactivo. Por otro lado, según esta realización, el sistema MT se usa como ensayo para el patrón de la imagen de aglutinación en el análisis de sangre.

25 2. Técnica prevista

En la Fig. 3 se muestra el aspecto del patrón de aglutinación de la sangre que ha reaccionado con el reactivo. Una vez que la sangre y el reactivo reaccionan entre sí y se aglutinan en el pocillo de la microplaca, los aglutinados son capturados por la terraza del pocillo y adopta una imagen uniforme en su conjunto, como se muestra en la Fig. 3B. A esto se le denomina imagen de aglutinación. Por otro lado, en caso de que no se forme ningún aglutinado, las células sanguíneas se deslizan hacia abajo de la pendiente de la terraza y se reúnen en el centro del pocillo, formando de este modo una imagen como se muestra en la Fig. 3A. A esto se le denomina imagen de no aglutinación.

También existe una imagen de aglutinación débil generada por la reacción en un nivel intermedio. En el dispositivo de examen para transfusiones de sangre según la invención, se determina el grupo sanguíneo en una enfermedad infecciosa como negativo o positivo utilizando esta diferencia en el patrón de aglutinación. Las imágenes de aglutinación y de no aglutinación capturadas por la cámara CCD montada en la parte superior de los pocillos se observan como se muestra en la Figs. 3A y 3B.

40 Además de estos ejemplos típicos, se observan varias imágenes de aglutinación de sangre anormales, tal como la "merma", como se muestra en la Fig. 4A, el "fluido lechoso", como se muestra en la Fig. 4B, la "materia extraña", como se muestra en la Fig. 4C y la "deformación", como se muestra en la Fig. 4D. También es deseable que estas imágenes anormales se determinen automáticamente de forma precisa según cada uno de sus tipos.

45 3. Método de evaluación

3-1 *Concepto del método de determinación*

Con respecto a la técnica prevista descrita en (2) arriba, se considera que la imagen de aglutinación de la sangre según esta realización tiene dos espacios de referencia. Una es una imagen de aglutinación típica uniformemente extendida en el pocillo como consecuencia de la reacción entre la sangre y el reactivo. La otra es una imagen de no aglutinación típica, en la que las células sanguíneas se acumulan en el centro del pocillo debido a la ausencia total de reacción entre la sangre y el reactivo. Según esta realización, se intenta usar el método T (es decir, el método RS o el método RT) usando la relación de señal a ruido de referencia entre los distintos métodos del sistema MT.

55 El patrón de aglutinación se determina calculando la distancia de Mahalanobis de una imagen del objeto desde los dos espacios de referencia y usando la relación entre las dos distancias de Mahalanobis así calculadas.

El concepto del método de determinación se muestra en la Fig. 1. Los dos espacios de referencia se definen de la siguiente manera:

60 primer espacio de referencia: una masa de imágenes de no aglutinación típicas, y
segundo espacio de referencia: una masa de imágenes de aglutinación típicas.

Así, se determina una imagen como una imagen de no aglutinación en caso de que la distancia de Mahalanobis sea corta desde el primer espacio de referencia y larga desde el segundo espacio de referencia, mientras que una imagen se determina como una imagen de aglutinación en caso de que la distancia de Mahalanobis sea larga desde el primer espacio de referencia y corta desde el segundo espacio de referencia.

3-2 Método de cálculo

5 Para los dos espacios de referencia descritos en (3-1) arriba, se preparan 50 imágenes, cada una de 140 por 140 píxeles convertidas a una escala de grises (265 gradaciones). Para el cálculo se usa la región de 75 por 75 píxeles inscrita en el pocillo circular.

El cálculo se hace en el siguiente orden de etapas:

10 (1) Para cada imagen en el espacio de referencia se reorganizan, como se muestra en la Fig. 8B, los valores del brillo de 5625 (= 75 x 75) píxeles definidos como se muestra en la Fig. 8 y se determinan el valor medio M para cada píxel y la fórmula lineal L para cada imagen.

(2) Para las imágenes en el espacio de referencia, se calculan las cantidades estadísticas Y_1 , Y_2 a partir de la relación η de la señal a ruido (SN) de referencia y la sensibilidad β .

15 (3) Se determinan los valores medios m_1 , m_2 de las cantidades estadísticas Y_1 , Y_2 calculadas en (2), de manera que se calculan la distancia D de Mahalanobis para las imágenes dentro del espacio de referencia y la distancia D de Mahalanobis para las imágenes fuera del espacio de referencia.

4. Resultado

20 En la Fig. 23A se muestran las distancias de Mahalanobis para la imagen de aglutinación y la imagen de no aglutinación dentro de los dos espacios de referencia y las distancias de Mahalanobis para la imagen de aglutinación y la imagen de no aglutinación fuera de los dos espacios de referencia, y en la Fig. 23B se muestra una parte de las distancias de Mahalanobis de varias imágenes anormales.

25 Para estudiar si se puede determinar la imagen de aglutinación, la imagen de no aglutinación y varias otras imágenes anormales a partir de la relación entre las dos distancias de Mahalanobis, como se muestra en la Fig. 25, se representa en un gráfico las distancias de Mahalanobis para el primer y el segundo espacio de referencia en el eje de ordenadas y de abscisas, respectivamente, y se indican en una distribución bidimensional.

30 En primer lugar, se muestra la distribución de los datos de las 50 imágenes usados para los espacios de referencia en la Fig. 25. En los espacios de referencia, los datos de las 50 imágenes de distribuyen independientemente sin superposición.

En el gráfico de la Fig. 26 se muestra la distribución de la imagen de aglutinación, la imagen de no aglutinación y la imagen de aglutinación débil superpuestas fuera de los espacios de referencia. La imagen de aglutinación y la imagen de no aglutinación fuera de los espacios de referencia, aunque están mezcladas con burbujas e imágenes no típicas, se determinan, de forma deseable, como la imagen de aglutinación o la imagen de no aglutinación. Por otro lado, la imagen de aglutinación débil tiene una reacción intermedia y, por lo tanto, se distribuye, de forma deseable, entre la imagen de aglutinación y la imagen de no aglutinación. La Fig. 26 indica que la imagen fuera de los espacios de referencia, aunque están, en general, superpuestas a los datos dentro de los espacios de referencia, tiene una parte de datos considerablemente separada de los espacios de referencia. Como resultado del estudio de estas imágenes, se ha descubierto que cuanto más cerca esté una imagen de otra típica, más cerca está la distribución en los espacios de referencia y los datos mezclados con burbujas tienen una distribución separada del espacio de referencia. Además, la imagen de aglutinación débil está correlacionada sustancialmente con la distancia de Mahalanobis desde cada espacio de referencia y distribuida continuamente según la concentración de aglutinación en una región intermedia entre dos regiones donde la imagen de aglutinación y la imagen de no aglutinación se distribuyen. Esto indica que, incluso para el patrón de aglutinación con la reacción de aglutinación intermedia, se puede dividir el resultado de la determinación estableciendo varios valores umbrales intermedios en etapas y comparando cada valor umbral con la distancia de Mahalanobis. El investigador puede establecer el número y el valor de cada umbral en las etapas introduciéndolos apropiadamente a través de una unidad de entrada apropiada y confirmándolos en la pantalla de visualización. Como se describe arriba, a diferencia del estado de la técnica en el que se necesita determinar un algoritmo de determinación único para cada división de imagen mediante ensayo y error, la invención puede proporcionar un método de determinación y un aparato en el que la imagen intermedia pueda determinarse fácilmente simplemente dividiendo el valor umbral obtenido de los espacios de referencia en etapas.

55 A continuación, se muestra un gráfico con la distribución de varias imágenes anormales superpuestas entre sí en la Fig. 27. Aunque se espera originalmente que cada imagen se distribuya independientemente sin superposición con la imagen de aglutinación o la imagen de no aglutinación, esta se encuentra finalmente superpuesta con la imagen de aglutinación o la imagen de no aglutinación fuera de los espacios de referencia y no puede determinarse independientemente con facilidad.

60 Del estudio anterior, se ha descubierto que la distribución de las distancias de Mahalanobis desde los dos espacios de referencia puede determinarse como la imagen de aglutinación, la imagen de no aglutinación y otras imágenes según un determinado valor umbral.

65

Ejemplo 2

Como para las regiones usadas para el cálculo, como se muestra en la Fig. 7, la región indicada en el Ejemplo 1 se define como una primera región, y una región que tenga 45 por 45 píxeles en el pocillo, como una segunda región. Entonces, se realiza el análisis de la misma manera que en el Ejemplo 1. El resultado se muestra en la Fig. 28.

La imagen de aglutinación, la imagen de no aglutinación y la imagen de aglutinación débil tienen una distribución similar al resultado del estudio hecho sobre la región que tiene 75 por 75 píxeles. Además, entre las distintas imágenes anormales, las de “merma” y “materia extraña” se distribuyen independientemente y, en comparación con la región que tiene 75 por 75 píxeles, se obtiene un resultado deseable del estudio.

El hecho descrito arriba indica que las imágenes anormales también se pueden clasificar diferenciando el área de cada región unitaria. Especialmente, reduciendo el área de la segunda región en comparación con el área de la primera región como en el Ejemplo 2, las imágenes anormales a menudo observadas en la primera región pueden separarse probablemente. Además de la determinación de aglutinación y no aglutinación, se espera realizar un aparato en el que se determine la presencia o ausencia de una imagen anormal, se añada el resultado de su clasificación y no se determine el patrón de aglutinación para una imagen anormal (o se deje sin determinar). El área de la región unitaria puede cambiarse aumentando (por ejemplo, dividiendo las regiones o reduciendo el área de cada región estableciendo, de forma adicional, regiones aún por establecer) o reduciendo (por ejemplo, fusionando las regiones o aumentando el área de cada región borrando las regiones existentes) el número de las regiones unitarias establecidas a través de la unidad de entrada.

En el estado de la técnica, es necesario determinar el algoritmo de determinación único para cada imagen que se desee dividir mediante ensayo y error. Sin embargo, según esta realización, como se ha descrito anteriormente, se proporciona un método y aparato de determinación que pueden determinar imágenes anormales con facilidad simplemente cambiando las regiones unitarias con respecto al espacio de referencia.

Eventualmente, desde otro punto de vista, el Ejemplo 2 contribuye a mejorar la capacidad de clasificar las imágenes intermedias. Concretamente, cambiando el área de la región unitaria (en este caso, reduciendo el área de la región unitaria de tal manera que se reduzca la parte de imagen única para el primer espacio de referencia correspondiente a la imagen de no aglutinación típica), como se muestra en la Fig. 28, se puede obtener una distribución de los datos sobre la imagen intermedia que converge, sustancialmente, de forma lineal entre la aglutinación y la no aglutinación.

Ejemplo 3

En los Ejemplos 1 y 2 descritos arriba, se usa el método MTA para calcular la distancia de Mahalanobis. Además, se calcula la distancia de Mahalanobis y se determina la imagen usando el método MT, con el resultado de que cada imagen puede determinarse de la misma manera que el método MTA.

Ejemplo 4

En el método según la invención, se puede usar la técnica de aglutinación en columna (denominada, en general, “CAT”).

Según el ensayo de aglutinación, las partículas aglutinadas se separan del componente no reactivo usando el filtro para inmunoensayo. Este método usa un recipiente en el que se incorporan geles o partículas de perlas de cristal en una microcolumna junto con un reactivo, tal como anti-IgG. En la Fig. 29A se muestra un ejemplo. En la Fig. 29A se muestra una microcolumna que comprende varias columnas. Cada columna contiene los geles o partículas de perlas de cristal. En esta microcolumna, la separación centrífuga hace que la concentración de reacción se refleje en una distribución de partículas como la que se muestra en la Fig. 29A. En el extremo izquierdo de la columna se muestra una imagen de aglutinación típica con una masa de aglutinados situada en la parte superior de los geles, mientras en el extremo derecho de la columna se muestra una imagen de no aglutinación típica con las partículas de células sanguíneas acumuladas en el fondo de los geles.

Se hace una explicación más detallada con referencia a una de las columnas de esta microcolumna. Consúltense la Fig. 29B.

Las partículas con los glóbulos rojos o un aglutinante se disponen en la cámara de reacción arriba de la columna y, durante la separación centrífuga, las células sanguíneas o las partículas se mezclan con un reactivo en la columna. Una vez producida la reacción en el proceso que tiene lugar en la columna, las células sanguíneas se aglutinan parcial o totalmente y quedan capturadas por la región de perlas tras la separación centrífuga. Por otro lado, en caso de que no se produzca ninguna reacción, las células sanguíneas no aglutinadas se desplazan al fondo de la columna por la fuerza centrífuga. El resultado de la reacción puede determinarse por la distribución de las partículas obtenida en la microcolumna después de la separación centrífuga. Por ejemplo, se puede observar la reacción o no reacción visualmente y, en caso de que la reacción se produzca, la concentración de la reacción puede determinarse visualmente.

La Fig. 29B muestra una columna de la microcolumna. La columna se llena con un gel en las partes superior e inferior, y las partículas de un tamaño que puede hacer que pasen a través de los espacios del gel se desplazan hasta una

5 parte 55 del fondo por separación centrífuga en la columna. Por lo tanto, en caso de que se produzca una fuerte aglutinación, una masa de aglutinados se queda en una parte 54 sobre el gel. Dependiendo de la concentración de aglutinación, la masa de aglutinados se queda en cualquiera de entre el primer gel 51, el segundo gel 52, el tercer gel 53 o una combinación de los mismos. Por otro lado, en caso de que no se produzca ninguna aglutinación, las partículas se desplazan a la parte 55 del fondo.

Con respecto al resultado de la reacción de aglutinación realizada en este recipiente de reacción, por lo tanto, las regiones unitarias pueden establecerse y el método según la invención puede realizarse de la manera descrita arriba.

10 Concretamente, se establece una primera región como una combinación del primer gel 51 y el segundo gel 52, y una segunda región como la parte del tercer gel 53. Para una configuración distinta a esta, como en el Ejemplo 1 o 2 descritos arriba, se obtiene una imagen, se extrae la cantidad estadística y se calcula la distancia necesaria de manera que la imagen pueda determinarse por el método MT o MTA.

15 Aunque el ejemplo mencionado anteriormente incluye dos regiones unitarias, el número de regiones unitarias puede ser tres o más o uno. Como otra alternativa, la configuración de la primera y la segunda región puede cambiarse. Además, la superficie inferior de cada una de la pluralidad de columnas de una microcolumna tipo tarjeta puede ser plana, en forma de U o en forma de V.

20 **Ejemplo 5**

A continuación se describe una aplicación del Ejemplo 4. Consúltese la Fig. 29B. En la Fig. 29B, una primera región 51 de gel, una segunda región 52 de gel, una tercera región 53 de gel y una cuarta región, como combinación de las regiones primera a tercera 51 a 53 de gel se establecen como regiones unitarias. En caso de
25 que la distancia de Mahalanobis de cada una de las regiones primera a tercera 51 a 53 esté en un intervalo umbral predeterminado, la imagen se determina como una imagen normal, y la aglutinación o no aglutinación se determina por la distancia de Mahalanobis de la cuarta región. Por otro lado, en caso de que la distancia de Mahalanobis de cada una de las regiones primera a tercera 51 a 53 esté fuera del intervalo umbral predeterminado, la imagen se determina como una imagen de reacción anormal y se deja sin determinar.

30 Los expertos en la técnica deducirán otras ventajas y modificaciones de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método de determinación de un tipo de patrón de aglutinación para un patrón formado en un recipiente de reacción, que comprende:
 - (A) establecer una pluralidad de espacios de referencia basados en uno o una pluralidad de tipos de imágenes de reacción típicas;
 - (B) establecer uno o una pluralidad de tipos de regiones unitarias en cada uno de los espacios de referencia obtenidos en (A) y determinar una distancia de Mahalanobis para cada región unitaria, en donde el uno o una pluralidad de tipos de regiones unitarias comprenden una primera región unitaria que incluye una parte entera de una superficie inferior del recipiente de reacción que comprende una terraza sobre la cual se distribuyen aglutinados de una imagen de aglutinación típica y que incluye un entorno cercano de un centro en el que se acumulan no aglutinados de una imagen de no aglutinación típica, de manera que la primera región unitaria incluya una parte de la imagen de aglutinación típica o la imagen de no aglutinación típica en la que las partículas están más concentradas;
 - (C) establecer un valor umbral de cada una de las distancias de Mahalanobis obtenidas en (B);
 - (D) establecer una o una pluralidad de regiones unitarias para que una imagen de reacción sea determinada como una imagen del objeto y determinar la distancia de Mahalanobis para cada una de las regiones unitarias; y
 - (E) determinar el tipo de patrón de aglutinación para la imagen del objeto mediante la comparación del valor umbral establecido en (C) con las distancias determinadas en (D).

2. Un método de determinación de un tipo de patrón de aglutinación para un patrón formado en un recipiente de reacción, que comprende:
 - (A) establecer una pluralidad de espacios de referencia basados en uno o una pluralidad de tipos de imágenes de reacción típicas;
 - (B) establecer una o una pluralidad de regiones unitarias para cada uno de los espacios de referencia establecidos en (A) y extraer una cantidad característica para cada una de las regiones unitarias, en donde el uno o una pluralidad de tipos de regiones unitarias comprenden una primera región unitaria que incluye una parte entera de una superficie inferior del recipiente de reacción que comprende una terraza sobre la cual se distribuyen aglutinados de una imagen de aglutinación típica y que incluye un entorno cercano de un centro en el que se acumulan no aglutinados de una imagen de no aglutinación típica, de manera que la primera región unitaria incluya una parte de la imagen de aglutinación típica o la imagen de no aglutinación típica en la que las partículas están más concentradas;
 - (C) establecer un valor umbral determinando una distancia de Mahalanobis de una imagen de reacción establecida en un espacio de referencia del espacio de referencia basado en cada una de las cantidades características obtenidas en (B);
 - (D) establecer una o una pluralidad de regiones unitarias en las imágenes de reacción que determinar y extraer la cantidad característica de cada una de las regiones unitarias;
 - (E) determinar la distancia de Mahalanobis de cada imagen de reacción del espacio de referencia en base a la cantidad característica obtenida en (D); y
 - (F) determinar el tipo de patrón de aglutinación para la imagen del objeto comparando el valor umbral establecido en (C) con la distancia determinada en (E).

3. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde se establece una pluralidad de regiones unitarias en el (B) y al menos dos de dicha pluralidad de regiones unitarias tienen diferentes áreas.

4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la aglutinación se determina en base a una relación entre las distancias de Mahalanobis de la imagen de reacción prevista determinada a partir de una o una pluralidad de regiones en uno o una pluralidad de espacios de referencia comparando entre sí el valor umbral y la distancia.

5. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la aglutinación se determina en base a la distancia de Mahalanobis integrada de la imagen de reacción prevista determinada a partir de una o una pluralidad de regiones en uno o una pluralidad de espacios de referencia comparando entre sí el valor umbral y la distancia.

6. Un método de determinación de un tipo de patrón de aglutinación para un patrón formado en un recipiente de reacción, que comprende:
 - (a) seleccionar un imagen de no aglutinación para un primer espacio de referencia y una imagen de aglutinación para un segundo espacio de referencia;

- (b) establecer uno o una pluralidad de tipos de regiones unitarias para cada imagen para el primer espacio de referencia y la imagen para el segundo espacio de referencia, y extraer una cantidad estadística,
 en donde el uno o una pluralidad de tipos de regiones unitarias comprenden una primera región unitaria que incluye una parte entera de una superficie inferior del recipiente de reacción que comprende una terraza sobre la cual se distribuyen aglutinados de una imagen de aglutinación típica y que incluye un entorno cercano de un centro en el que se acumulan no aglutinados de una imagen de no aglutinación típica, de manera que la primera región unitaria incluya una parte de la imagen de aglutinación típica o la imagen de no aglutinación típica en la que las partículas están más concentradas;
- (c) determinar una distancia de Mahalanobis para el primer espacio de referencia a partir de la cantidad estadística de cada una de las regiones unitarias del primer espacio de referencia y una distancia de Mahalanobis para el segundo espacio de referencia a partir de la cantidad estadística de cada una de las regiones unitarias del segundo espacio de referencia;
- (d) establecer una o una pluralidad de tipos de regiones unitarias para una imagen del objeto y extraer la cantidad estadística para cada región unitaria;
- (e) determinar una distancia de la imagen del objeto desde el primer espacio de referencia y el segundo espacio de referencia en base a las cantidades estadísticas obtenidas en (d) y la distancia de Mahalanobis; y
- (f) determinar el tipo de patrón de aglutinación en base a la distancia obtenida en (e).
7. El método según la reivindicación 6, en donde las regiones unitarias además comprenden una segunda región para el primer y segundo espacio de referencia y la imagen del objeto.
8. El método según la reivindicación 7, en donde la determinación de (f) se efectúa en base a la relación de la primera región de la imagen del objeto con la primera región del primer espacio de referencia y la primera región del segundo espacio de referencia, y la relación de la segunda región de la imagen del objeto con la segunda región del primer espacio de referencia y la segunda región del segundo espacio de referencia.
9. El método según la reivindicación 7, en donde la determinación de (f) se efectúa en base a la relación de la distancia de Mahalanobis integrada de la primera región del primer espacio de referencia y la primera región del segundo espacio de referencia con la primera región de la imagen del objeto, y la relación de la distancia de Mahalanobis integrada de la segunda región del primer espacio de referencia y la segunda región del segundo espacio de referencia con la segunda región de la imagen del objeto.
10. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la distancia de Mahalanobis se determina seleccionado uno de un método MTA y un método MT usando un valor de brillo de cada píxel de la imagen.
11. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde un lado del recipiente de reacción está en fase sólida para formar un par de unión específico en el mismo.
12. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde al menos una de las regiones unitarias se define mediante la selección de uno de un polígono y un círculo de la imagen de reacción que contiene el centro del recipiente de reacción.
13. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en donde la primera región se define mediante la selección de uno de un polígono y un círculo de la imagen inscrita en una pared interna del recipiente, y la segunda región se define mediante la selección de uno de un polígono y un círculo concéntrico con uno seleccionado del polígono y el círculo de la primera región.
14. El método según la reivindicación 13, en donde la primera región y la segunda región están definidas por formas similares entre sí.
15. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, 13 y 14, en donde la primera región y la segunda región tienen diferentes áreas.
16. Un aparato que determina automáticamente un tipo de patrón de aglutinación para un objeto formado en un recipiente de reacción, que comprende:
 una unidad de procesamiento de datos para llevar a cabo determinaciones según un criterio basado en una distancia de Mahalanobis para un primer espacio de referencia correspondiente a, al menos, una imagen de no aglutinación típica, y una distancia de Mahalanobis para un segundo espacio de referencia correspondiente a, al menos, una imagen de aglutinación típica; y
 una unidad de adquisición de imágenes configurada para adquirir una imagen de reacción del objeto que transmitir a la unidad de procesamiento de datos,

- 5 en donde la distancia de Mahalanobis para el primer espacio de referencia se determina a partir de una o una pluralidad de tipos de regiones unitarias contenidas en el primer espacio de referencia, la distancia de Mahalanobis del segundo espacio de referencia se determina a partir de una o una pluralidad de tipos de regiones unitarias contenidas en el segundo espacio de referencia, en donde el uno o una pluralidad de tipos de regiones unitarias para el primer y el segundo espacio de referencia comprende, cada una, una primera región unitaria, incluyendo cada primera región unitaria una parte entera de una superficie inferior del recipiente de reacción que comprende una terraza sobre la cual aglutinados de una imagen de aglutinación típica están distribuidos e incluye un entorno cercano de un centro en el que se acumulan no aglutinados de una imagen de no aglutinación típica, de manera que la primera región unitaria incluye una parte de la imagen de aglutinación típica o la imagen de no aglutinación típica en la que las partículas están más concentradas, en donde la unidad de procesamiento de datos determina el tipo de patrón de aglutinación según el resultado del cómputo en base a la distancia de Mahalanobis.
- 10
- 15 17. El aparato de determinación automática según la reivindicación 16, en donde el criterio tiene una pluralidad de etapas de valores umbral que se corresponden con la distancia de Mahalanobis para el primer espacio de referencia y el segundo espacio de referencia y, en base a cada valor umbral, se clasifica el patrón de una aglutinación intermedia entre aglutinación y no aglutinación.
- 20 18. El aparato de determinación automática según la reivindicación 16 o 17, en donde el criterio tiene tal valor umbral que una aglutinación dada alejada del primer espacio de referencia y cerca del segundo espacio de referencia se clasifica como aglutinación, y una aglutinación dada cerca del primer espacio de referencia y alejada del segundo espacio de referencia se clasifica como no aglutinación.
- 25 19. El aparato de determinación automática según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, que además comprende una unidad de entrada configurada para establecer al menos uno del número y el área de la región unitaria para calcular la distancia de Mahalanobis.
- 30 20. El aparato de determinación automática según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, que además comprende una unidad de visualización configurada para visualizar un grupo de imágenes de aglutinación y un grupo de imágenes de no aglutinación que constituyen candidatos para el primer y segundo espacio de referencia, y una unidad de entrada configurada para designar al menos una seleccionada de una imagen y el número de imágenes en base al grupo de imágenes visualizado en la unidad de visualización.

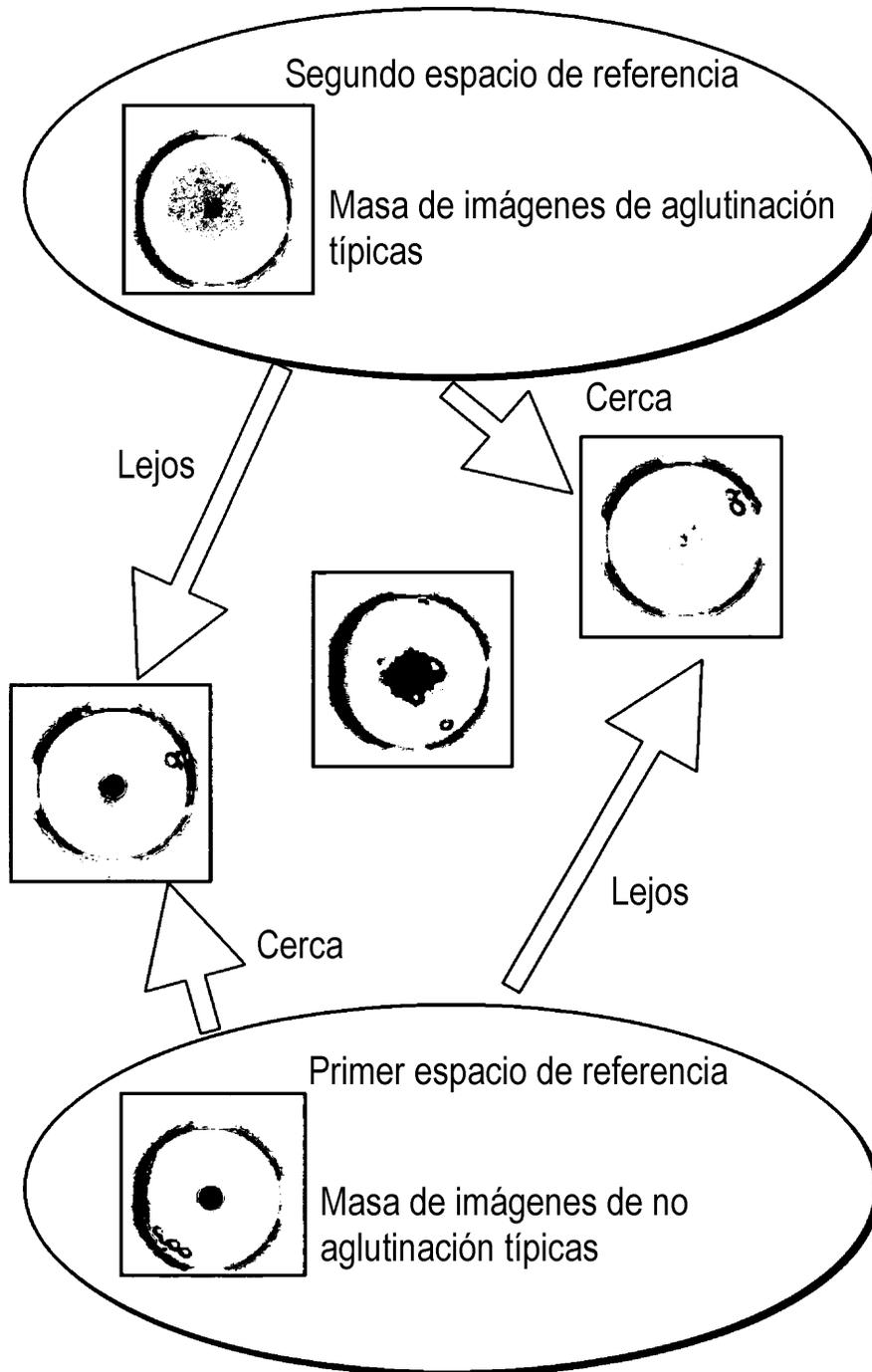


FIG. 1

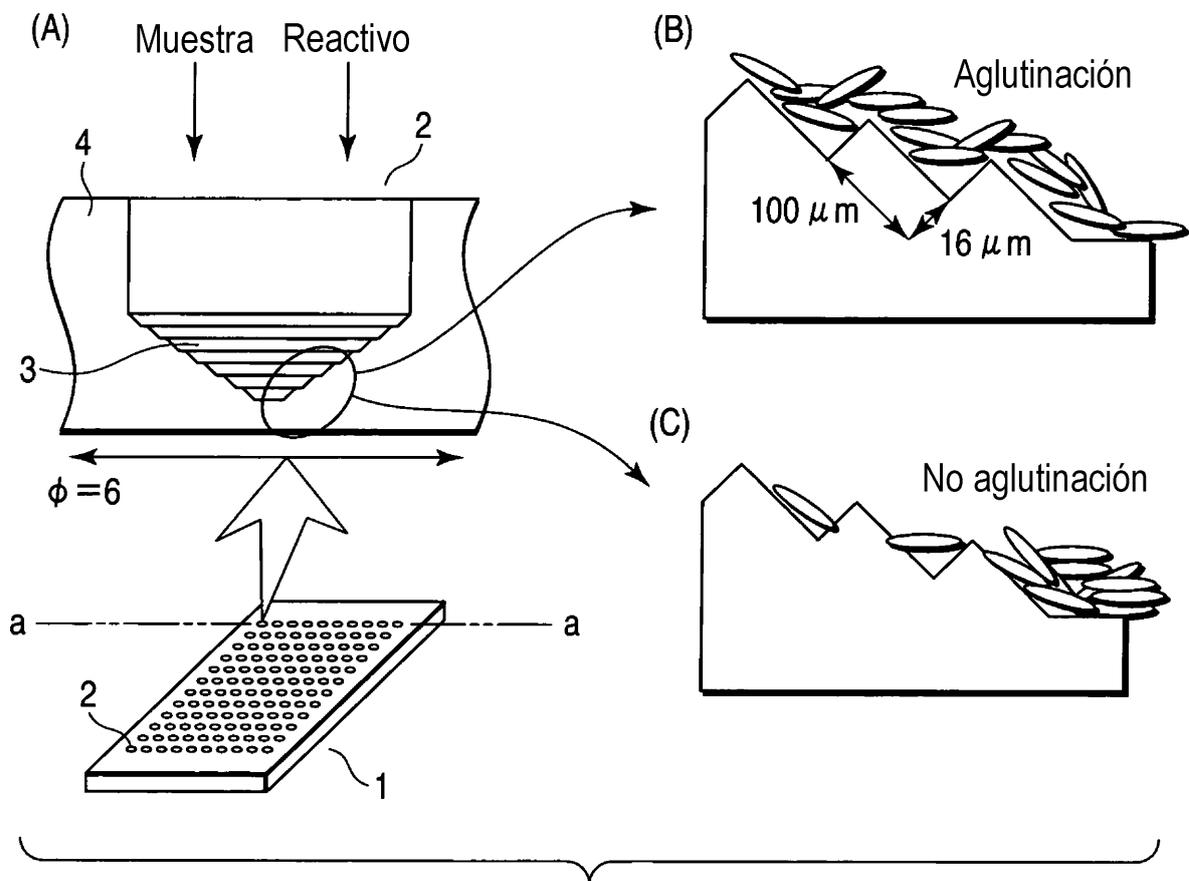
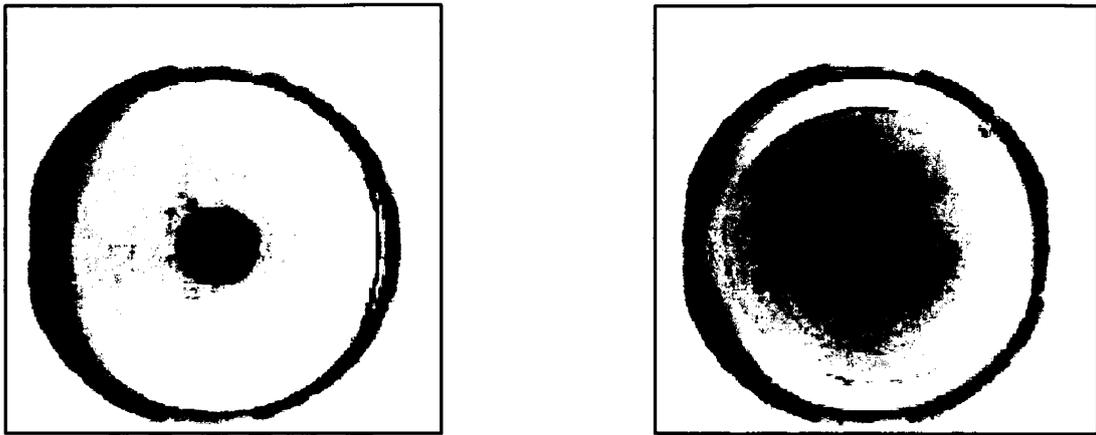


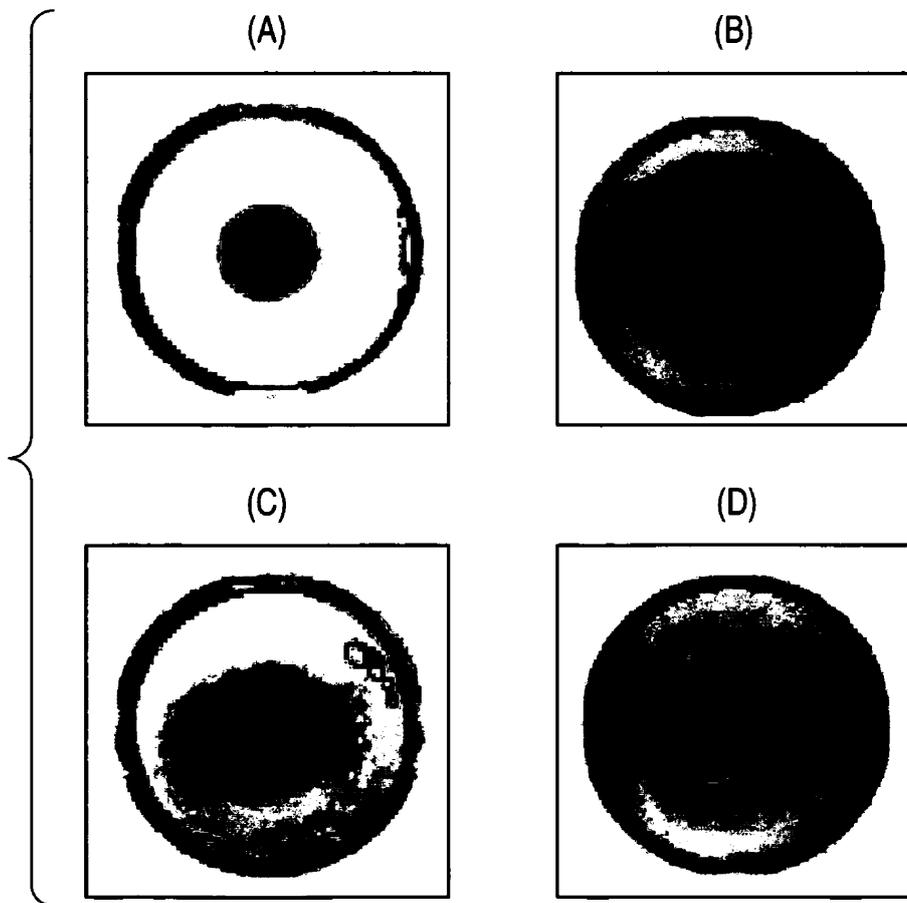
FIG. 2



(A)

(B)

FIG. 3



(A)

(B)

(C)

(D)

FIG. 4

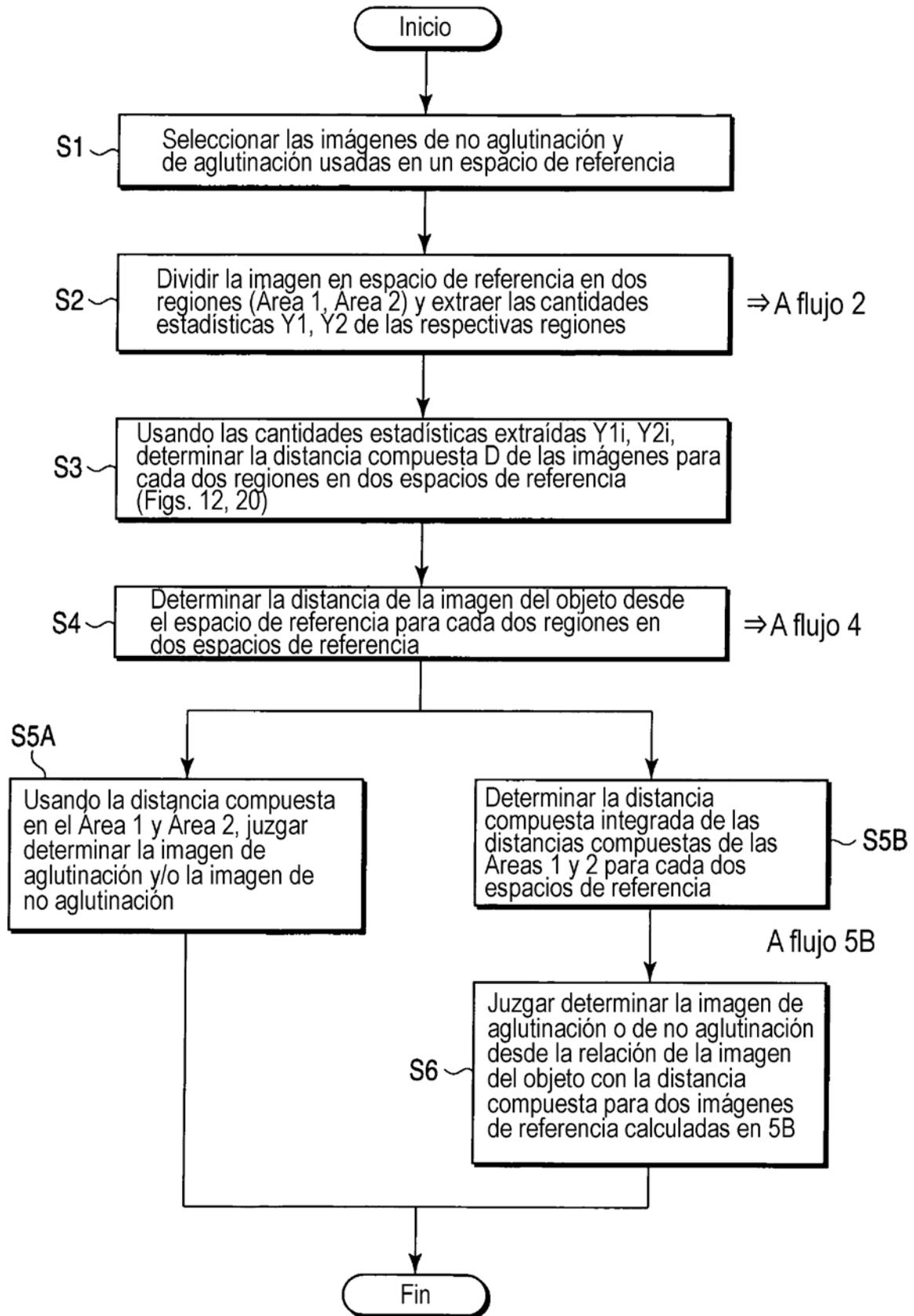


FIG. 5

Flujo 2

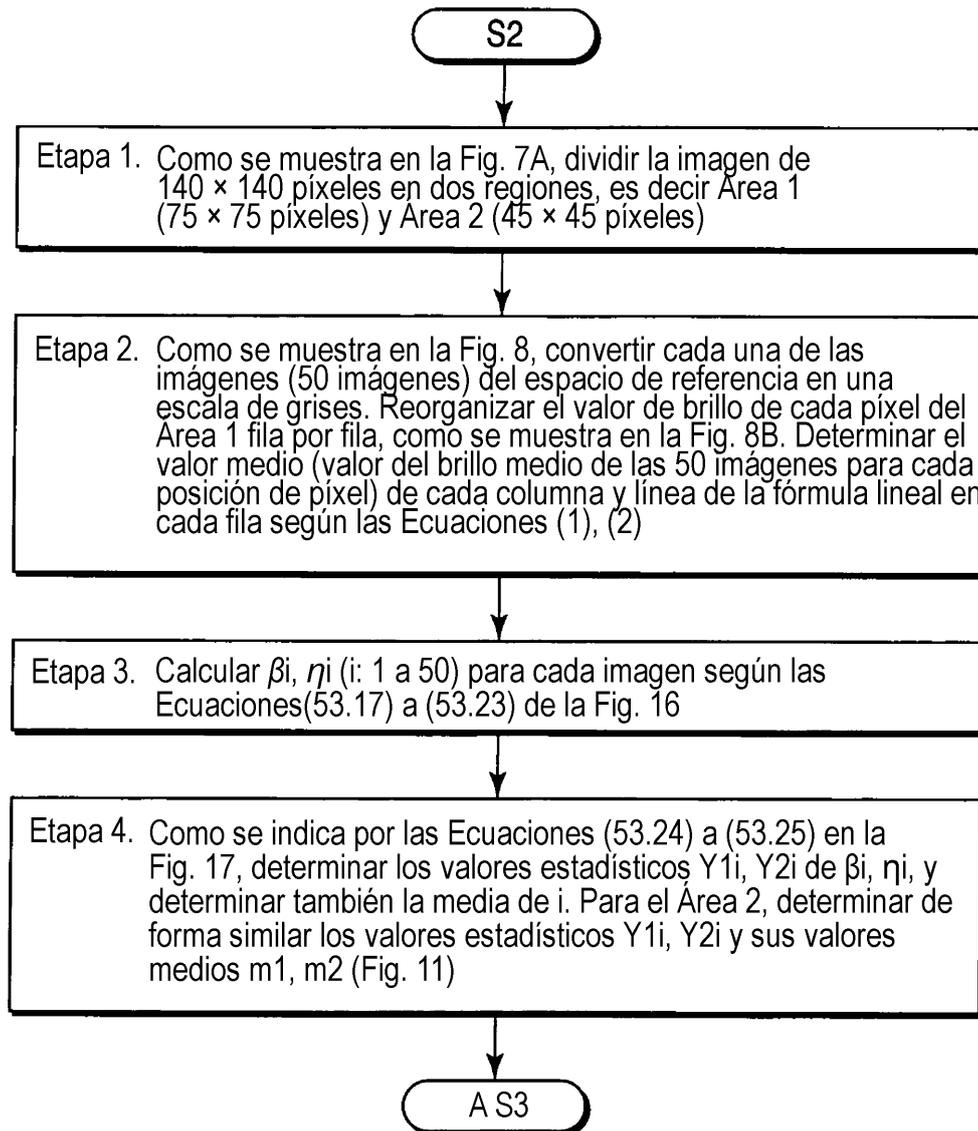


FIG. 6

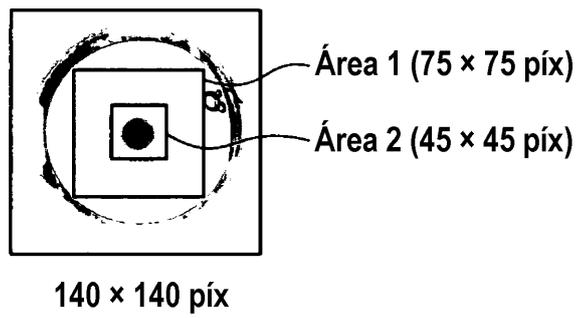


FIG. 7

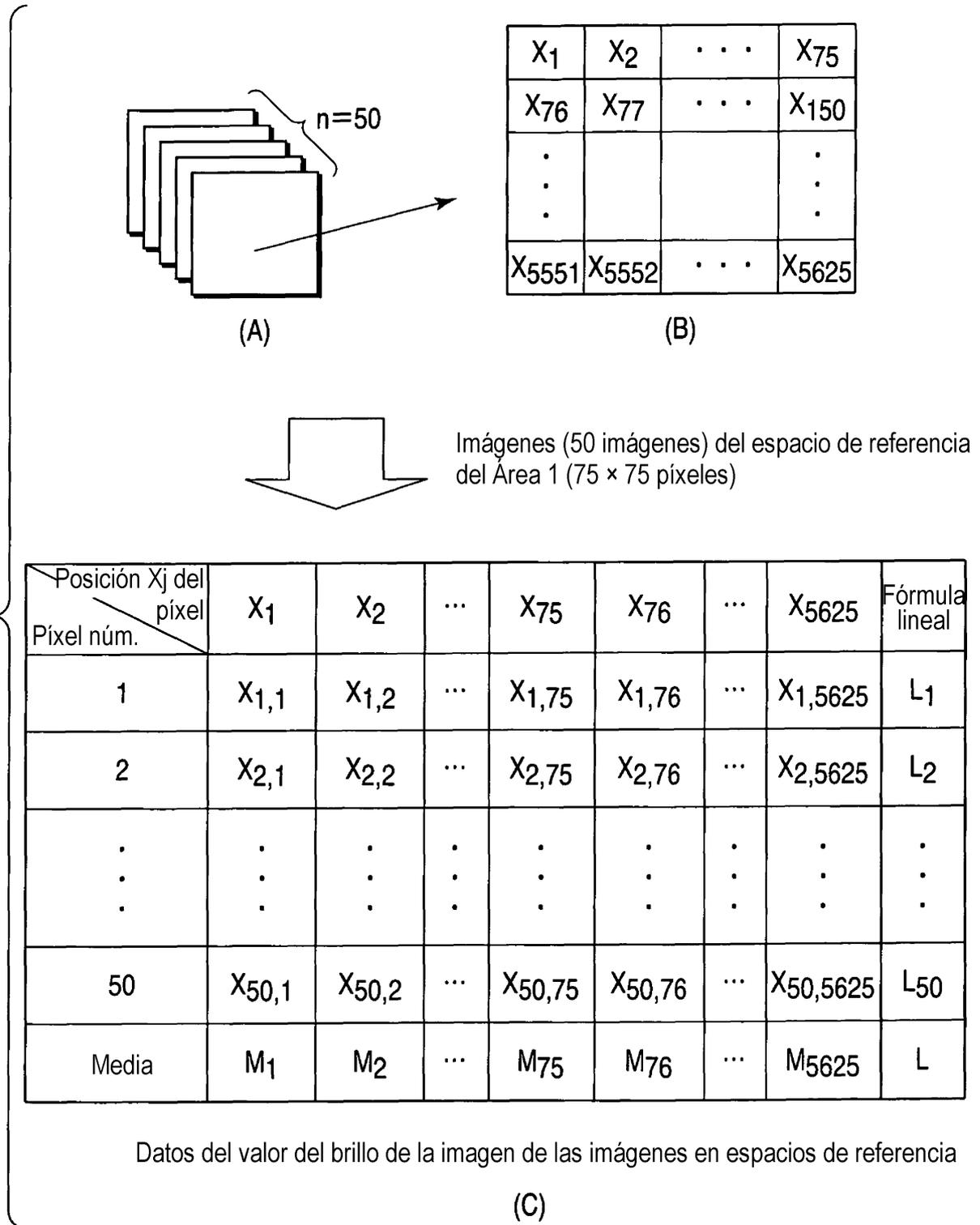


FIG. 8

Valor medio M	$M_1 = \frac{1}{50} (X_{1,1} + X_{2,1} + \dots + X_{50,1})$	} Ecuación (1)
	$M_2 = \frac{1}{50} (X_{1,2} + X_{2,2} + \dots + X_{50,2})$	
	\vdots	
	$M_{5625} = \frac{1}{50} (X_{1,5625} + X_{2,5625} + \dots + X_{50,5625})$	
Fórmula lineal L	$L_1 = M_1 X_{1,1} + M_2 X_{1,2} + \dots + M_{5625} X_{1,5625}$	} Ecuación (2)
	$L_2 = M_1 X_{2,1} + M_2 X_{2,2} + \dots + M_{5625} X_{2,5625}$	
	\vdots	
	$L_{50} = M_1 X_{50,1} + M_2 X_{50,2} + \dots + M_{5625} X_{50,5625}$	

FIG. 9

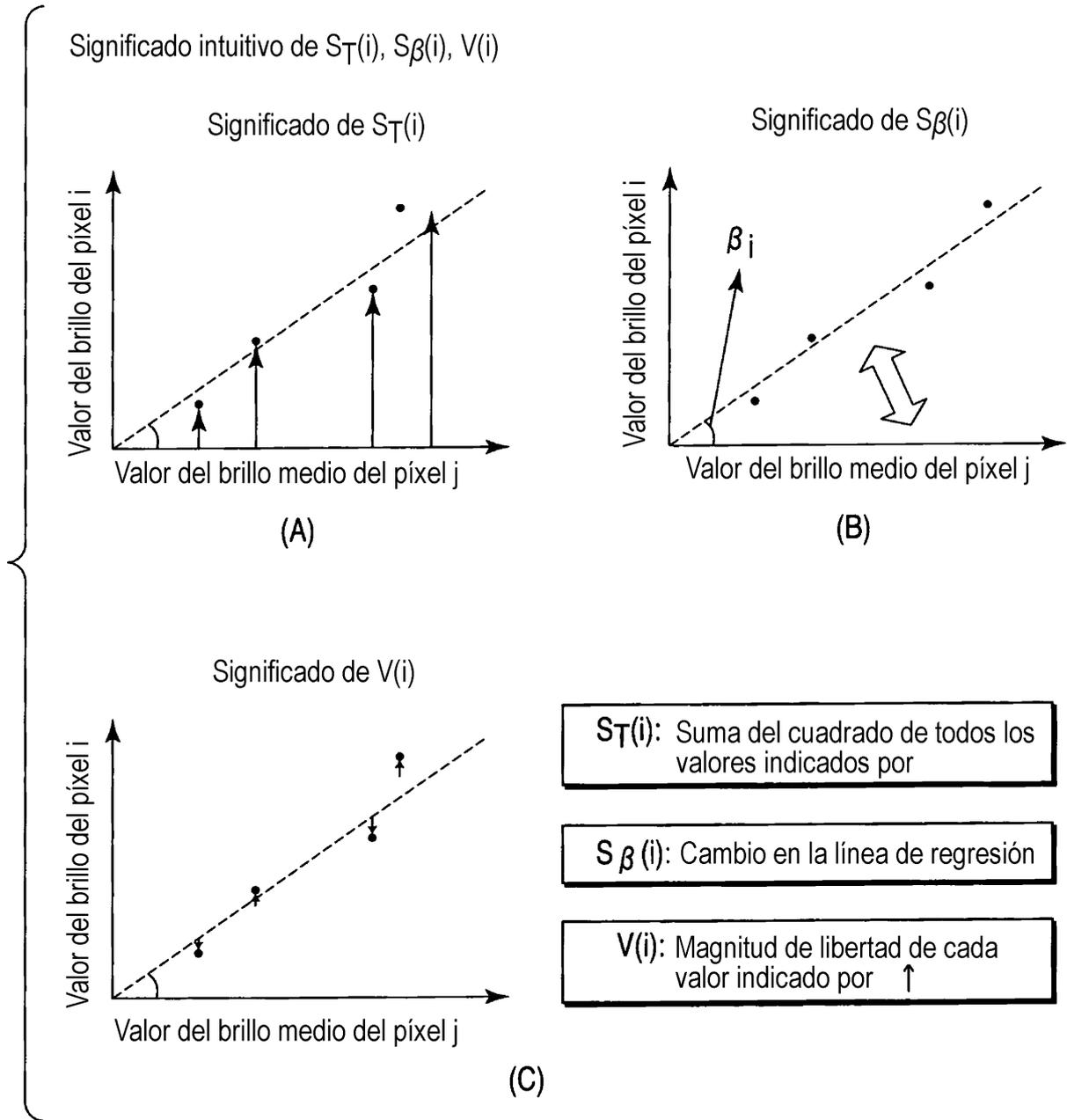


FIG. 10

	Área1		Área2	
	Y ₁	Y ₂	Y ₁	Y ₂
1	Y _{1,1}	Y _{1,2}	Y _{1,1}	Y _{1,2}
2	Y _{2,1}	Y _{2,2}	Y _{2,1}	Y _{2,2}
·	·	·	·	·
·	·	·	·	·
·	·	·	·	·
50	Y _{50,1}	Y _{50,2}	Y _{50,1}	Y _{50,2}
Media	m ₁	m ₂	m ₁	m ₂

Datos de Y₁, Y₂ en las Áreas 1 y 2

FIG. 11

	Imagen de no aglutinación		Imagen de aglutinación	
	Área1	Área2	Área1	Área2
	D ₁	D ₂	D ₁	D ₂
1	D _{1,1}	D _{2,1}	D _{1,1}	D _{1,2}
2	D _{2,2}	D _{2,2}	D _{2,1}	D _{2,2}
·	·	·	·	·
·	·	·	·	·
·	·	·	·	·
50	D _{50,2}	D _{50,2}	D _{50,1}	D _{50,2}

Cuatro distancias compuestas de las imágenes usadas en los espacios de referencia

FIG. 12

Flujo 4

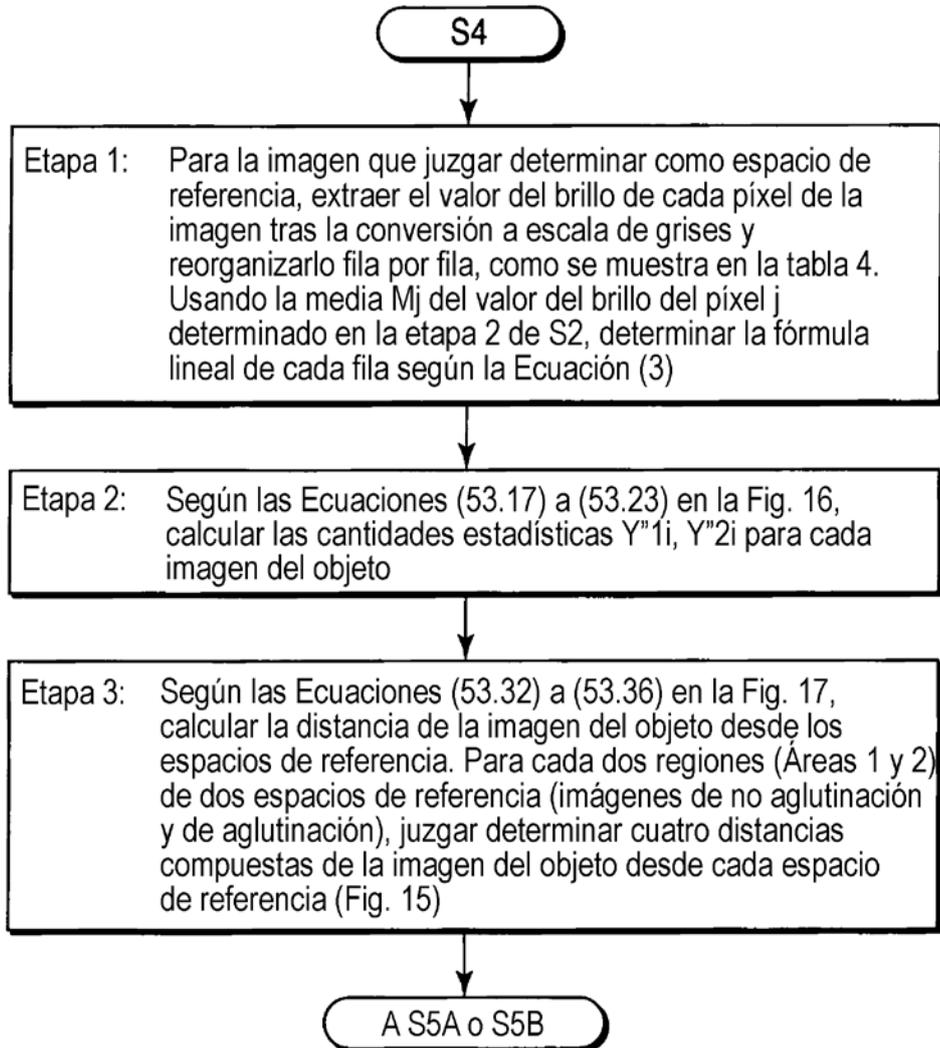


FIG. 13

Posición X'_j del píxel Píxel núm.	$X'_{1,1}$	$X'_{1,2}$...	$X'_{1,75}$	$X'_{1,76}$...	$X'_{1,5625}$	Fórmula lineal
1	$X'_{1,1}$	$X'_{1,2}$...	$X'_{1,75}$	$X'_{1,76}$...	$X'_{1,5625}$	L'_1
2	$X'_{2,1}$	$X'_{2,2}$...	$X'_{2,75}$	$X'_{2,76}$...	$X'_{2,5625}$	L'_2
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
k	$X'_{k,1}$	$X'_{k,2}$...	$X'_{k,75}$	$X'_{k,76}$...	$X'_{k,5625}$	L'_k

Datos del valor del brillo de la imagen del objeto

(A)

Fórmula
lineal L'

$$L'_1 = M_1 X'_{1,1} + M_2 X'_{1,2} + \dots + M_{5625} X'_{1,5625}$$

$$L'_2 = M_1 X'_{2,1} + M_2 X'_{2,2} + \dots + M_{5625} X'_{2,5625}$$

⋮

$$L'_k = M_1 X'_{k,1} + M_2 X'_{k,2} + \dots + M_{5625} X'_{k,5625}$$

Ecuación
(3)

(B)

FIG. 14

	Imagen de no aglutinación		Imagen de aglutinación	
	Área1	Área2	Área1	Área2
	D'1	D'2	D'1	D'2
1	D'1,1	D'1,2	D'1,1	D'1,2
2	D'2,2	D'2,2	D'2,1	D'2,2
.
.
.
k	D'k,1	D'k,2	D'k,1	D'k,2

Distancia desde los espacios de referencia

FIG. 15

La relación η_i de la señal a ruido del enésimo elemento es

$$\beta_i = \frac{L_i}{r} \quad (i=1,2,\dots,n) \quad (53.17)$$

en donde

$$\eta_i = \frac{2r}{V_i} \quad (i=1,2,\dots,n) \quad (53.18)$$

$$L_i = M_1 X_{1i} + \dots + M_k X_{ki} \quad (i=1,2,\dots,k) \quad (53.19)$$

$$r = M_1^2 + M_2^2 + \dots + M_k^2 \quad (53.20)$$

$$S_T(i) = X_{1i}^2 + X_{2i}^2 + \dots + X_{ki}^2 \quad (f=k) \quad (i=1,2,\dots,k) \quad (53.21)$$

$$S_\beta(i) = \frac{L_i^2}{r} \quad (f=1) \quad (i=1,2,\dots,k) \quad (53.22)$$

$$V_i = \frac{1}{k-1} [S_T(i) - S_\beta(i)] \quad (53.23)$$

FIG. 16

$$\left\{ \begin{array}{l} Y_{1i} = \beta_i \\ Y_{2i} = \sqrt{\frac{1}{\eta_i}} \end{array} \right. \quad (i=1,2,\dots,n) \quad (53.24)$$

$$(i=1,2,\dots,n) \quad (53.25)$$

FIG. 17

Flujo 5B

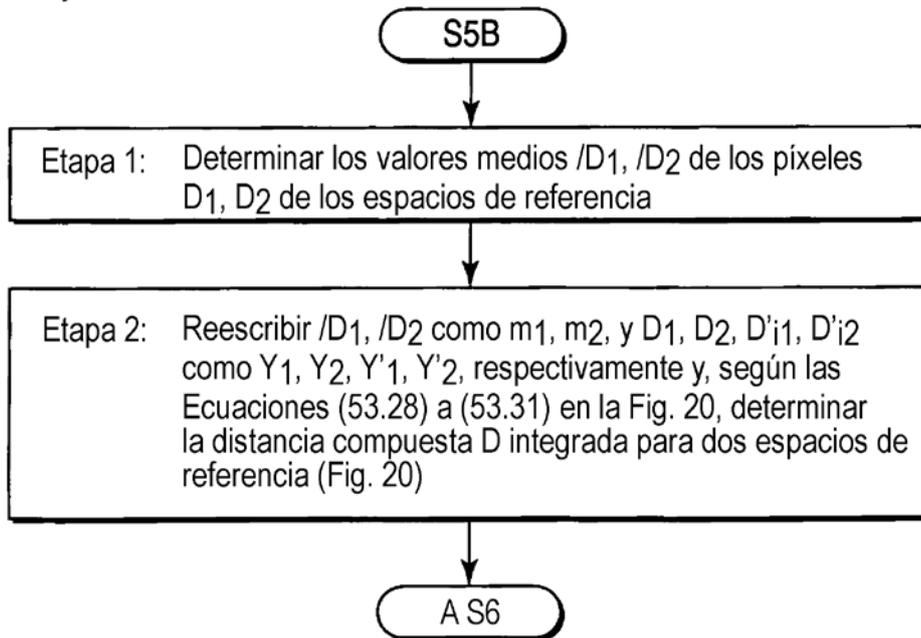


FIG. 18

	Imagen de no aglutinación			Imagen de aglutinación		
	Área1	Área2	Distancia compuesta integrada	Área1	Área2	Distancia compuesta integrada
	D ₁	D ₂	D	D ₁	D ₂	D
1	D _{1,1} D _{1,2} →		D ₁	D _{1,1} D _{1,2} →		D ₁
2	D _{2,1} D _{2,2} →		D ₂	D _{2,1} D _{2,2} →		D ₂
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
50	D _{50,1} D _{50,2} →		D ₅₀	D _{50,1} D _{50,2} →		D ₅₀

Distancia compuesta integrada para los espacios de referencia

(A)

	Imagen de no aglutinación			Imagen de aglutinación		
	Área1	Área2	Distancia compuesta integrada	Área1	Área2	Distancia compuesta integrada
	D' ₁	D' ₂	D'	D' ₁	D' ₂	D'
1	D' _{1,1} D' _{1,2} →		D' ₁	D' _{1,1} D' _{1,2} →		D' ₁
2	D' _{2,1} D' _{2,2} →		D' ₂	D' _{2,1} D' _{2,2} →		D' ₂
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
k	D' _{k,1} D' _{k,2} →		D' _k	D' _{k,1} D' _{k,2} →		D' _k

Distancia compuesta integrada para la imagen del objeto

(B)

FIG. 19

$$V = \begin{pmatrix} V_{11} & V_{12} \\ V_{21} & V_{22} \end{pmatrix} \quad (53.28)$$

en donde

$$V_{11} = \frac{1}{n-1} [(Y_{1.1} - m_1)^2 + \dots + (Y_{1.2} - m_1)^2] \quad (53.29)$$

$$V_{12} = V_{21} = \frac{1}{n-1} [(Y_{1.1} - m_1)(Y_{1.2} - m_2) + \dots + (Y_{50.1} - m_1)(Y_{50.2} - m_2)]^2$$

$$V_{22} = \frac{1}{n-1} [(Y_{1.2} - m_2)^2 + \dots + (Y_{50.2} - m_2)^2]$$

La matriz A del cofactor de la matriz fraccional V es

$$A = \begin{pmatrix} V_{22} & -V_{12} \\ -V_{21} & V_{11} \end{pmatrix} \quad (53.30)$$

Por lo tanto, a partir del método MTA, el cuadrado de la distancia D_i del elemento en el espacio de referencia se da como

$$D_i^2 = V_{22} \times (Y_{1i} - m_1)^2 - V_{12}(Y_{1i} - m_1)(Y_{2i} - m_2) - V_{21}(Y_{1i} - m_1)(Y_{2i} - m_2) + V_{11}(Y_{2i} - m_2)^2 \quad (i=1,2,\dots,n) \quad (53.31)$$

D_1, D_2, \dots, D_n son las distancias desde el punto cero (m_1, m_2)

$$\beta_i = \frac{L}{r} \quad (53.32)$$

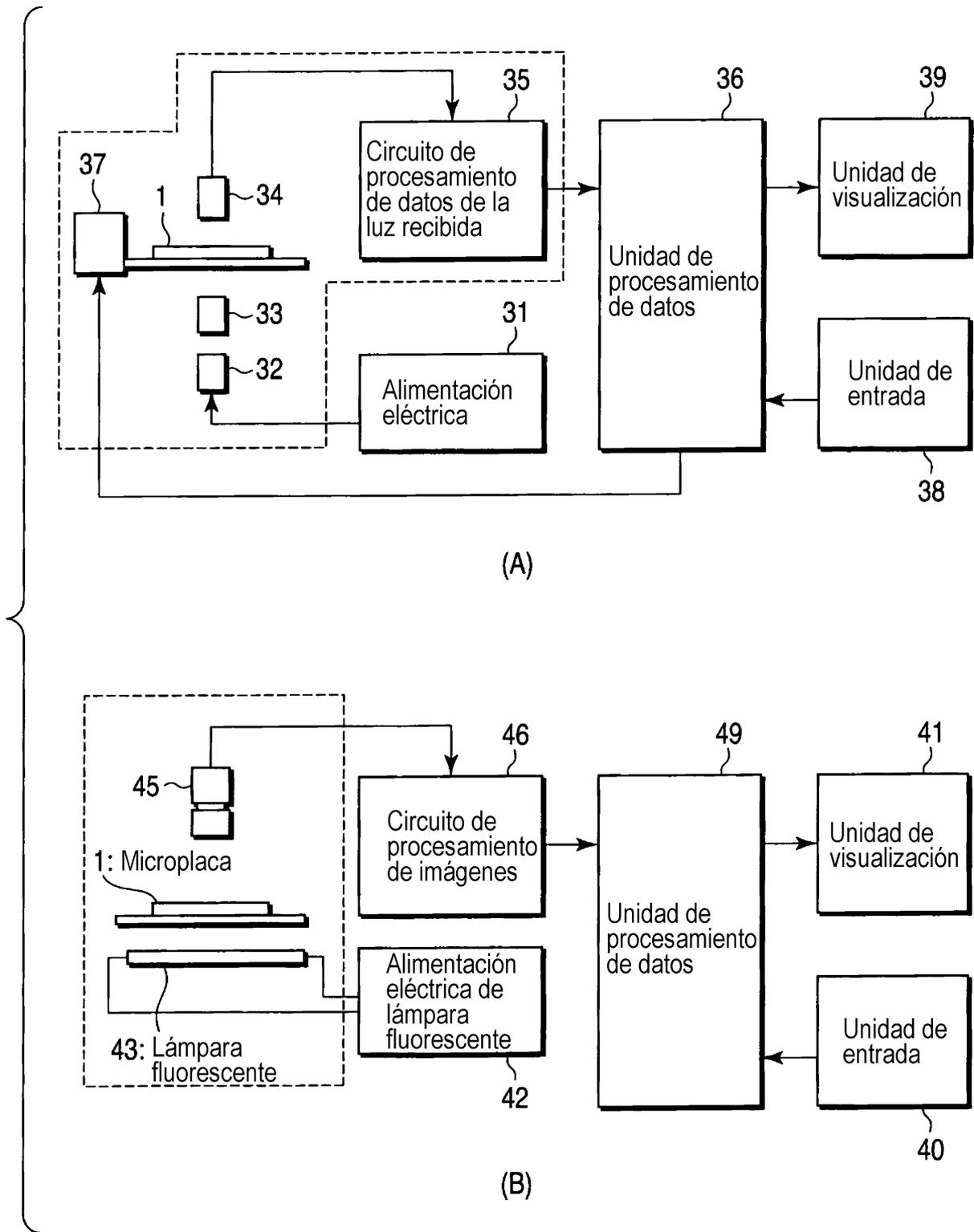
$$\eta_i = \frac{2r}{\sqrt{N}} \quad (53.33)$$

$$Y_{1i}' = \beta_i \quad (53.34)$$

$$Y_{2i}' = \sqrt{\frac{1}{\eta_i}} \quad (53.35)$$

$$D_i'^2 = V_{22}(Y'_{1i} - m_1)^2 - V_{12}(Y'_{1i} - m_1)(Y'_{2i} - m_2) - V_{21}(Y'_{1i} - m_1)(Y'_{2i} - m_2) + V_{11}(Y'_{2i} - m_2)^2 \quad (53.36)$$

FIG. 20



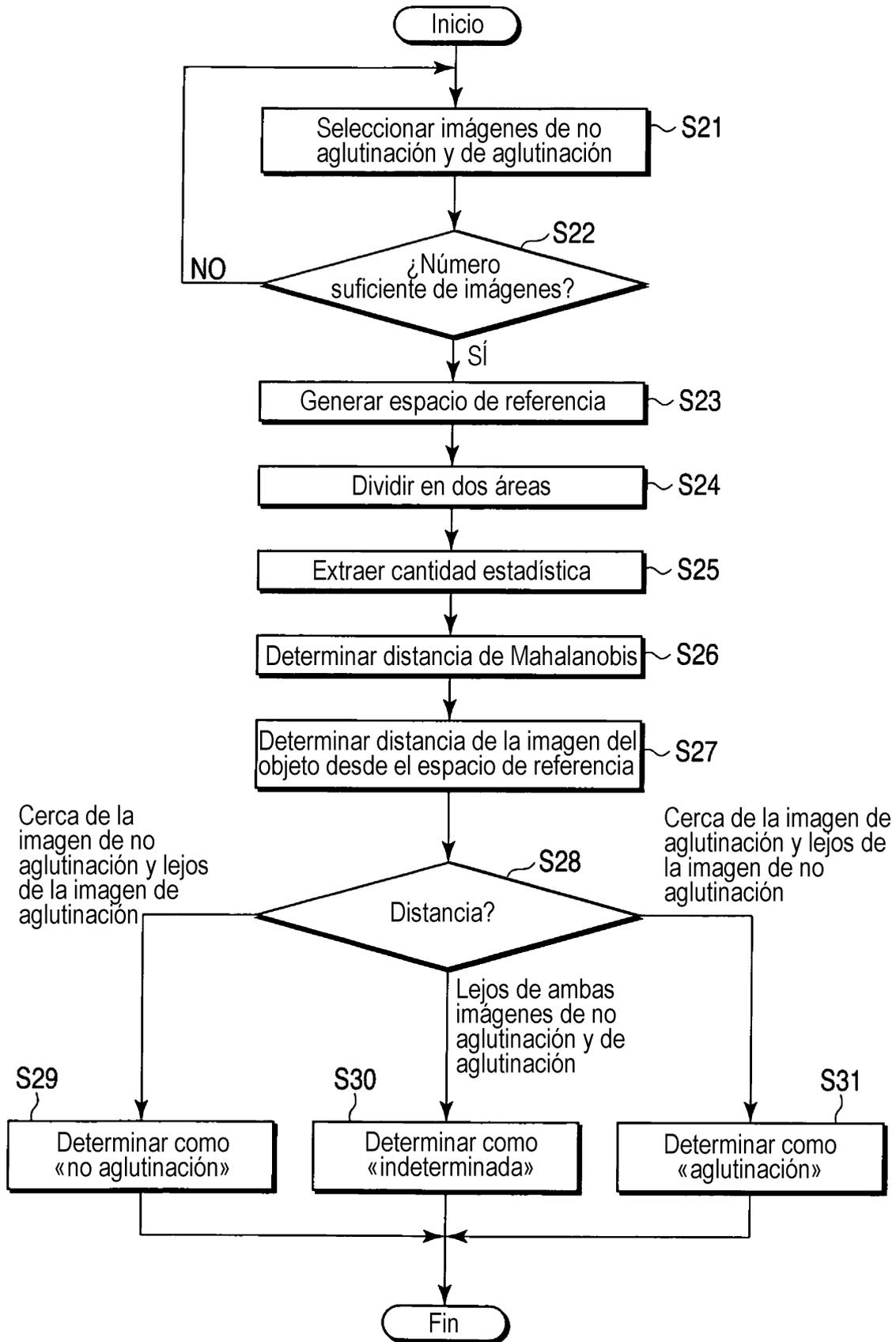


FIG. 22

Segundo espacio de referencia (imagen de aglutinación)		Primer espacio de referencia (imagen de no aglutinación)	
Aglutinación 1	1,48E-05	Aglutinación 1	2,18E-05
Aglutinación 2	2,26E-05	Aglutinación 2	2,20E-05
⋮	⋮	⋮	⋮
Aglutinación 50	1,86E-05	Aglutinación 50	3,03E-05
No aglutinación 1	5,80E-05	No aglutinación 1	7,40E-06
No aglutinación 2	5,87E-05	No aglutinación 2	6,70E-06
⋮	⋮	⋮	⋮
No aglutinación	8,34E-05	No aglutinación	2,73E-06

Distancia compuesta de la imagen en los espacios de referencia

(A)

	Segundo espacio de referencia	Primer espacio de referencia
No aglutinación	9,47E-05	1,39E-05
Aglutinación	4,01E-05	3,12E-05
Aglutinación débil	1,85E-05	3,12E-05
Fluido lechoso	4,99E-05	2,45E-05
Merma	1,08E-05	2,65E-05
Deformación	6,28E-05	3,28E-05
Materia extraña	9,06E-05	4,16E-05

Distancia compuesta de la imagen en los espacios de referencia

(B)

FIG. 23

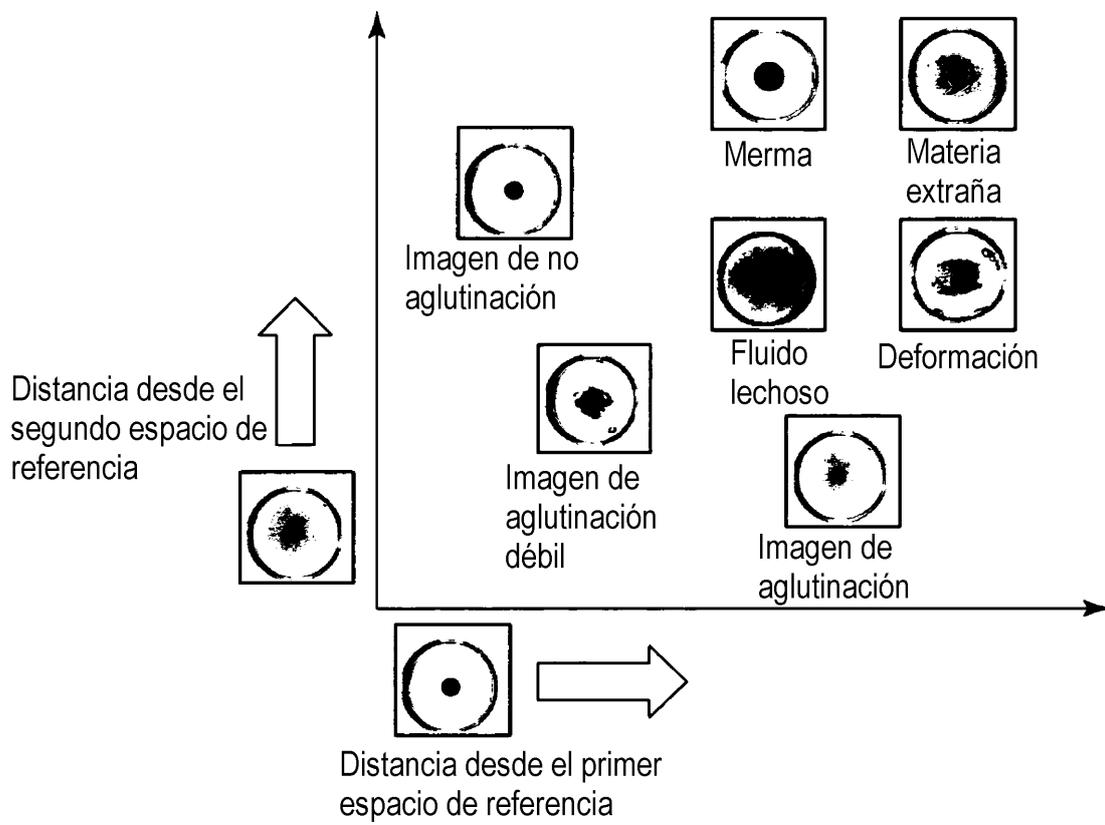


FIG. 24

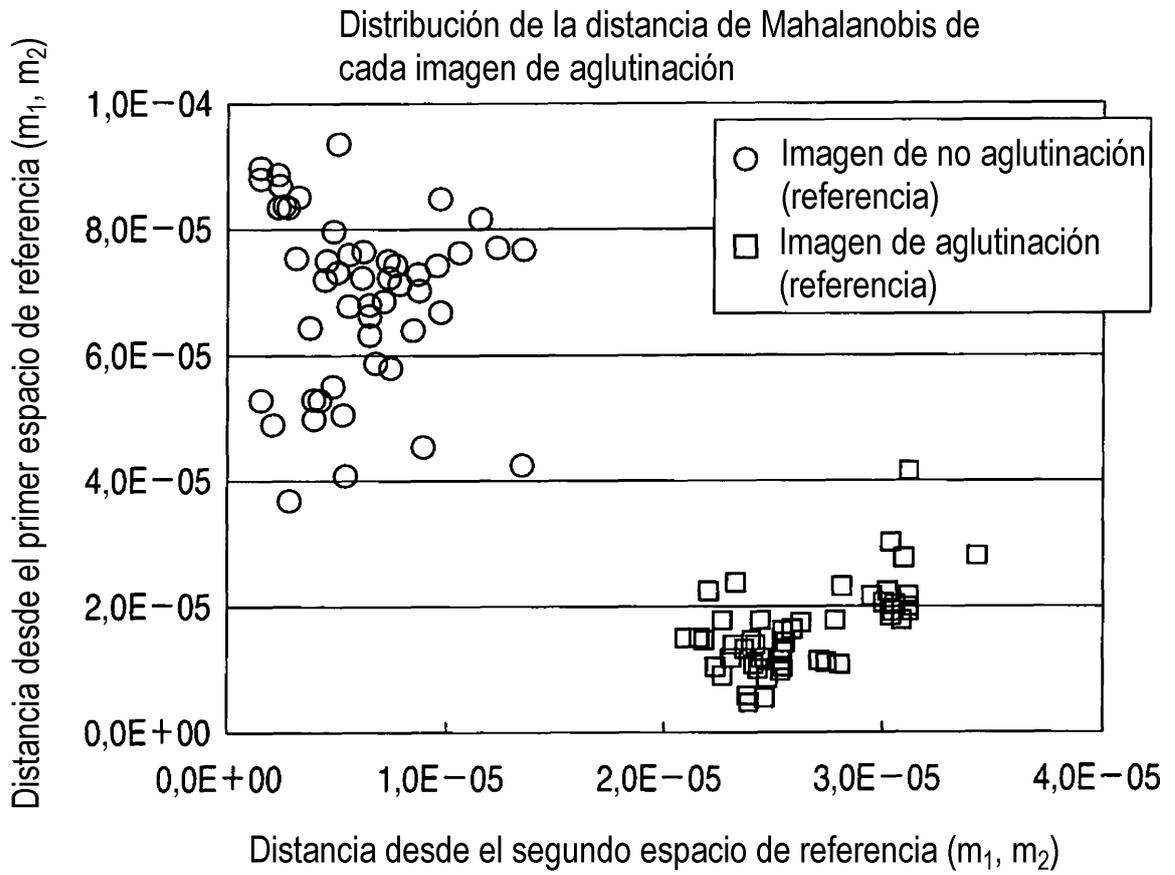


FIG. 25

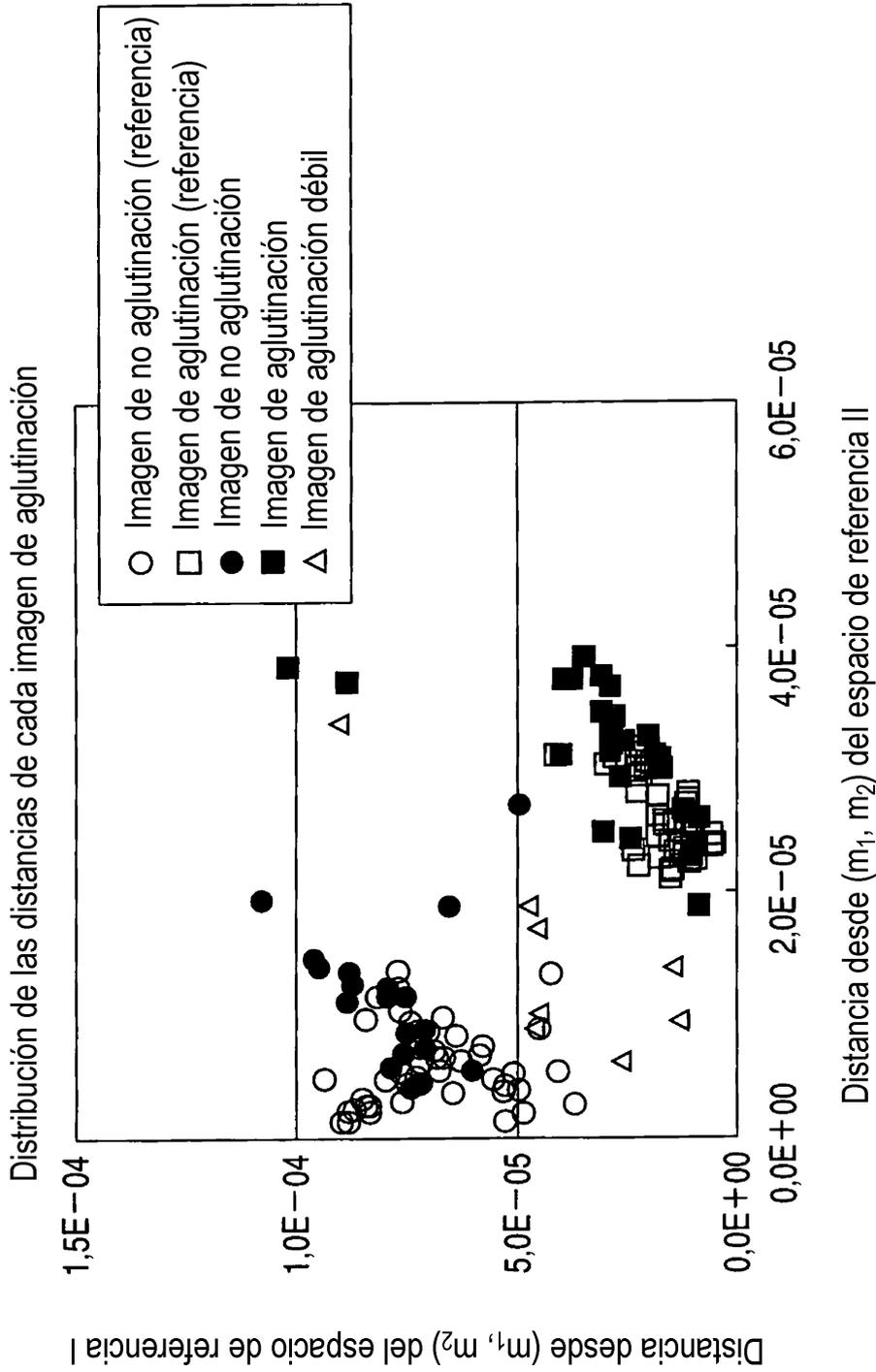


FIG. 26

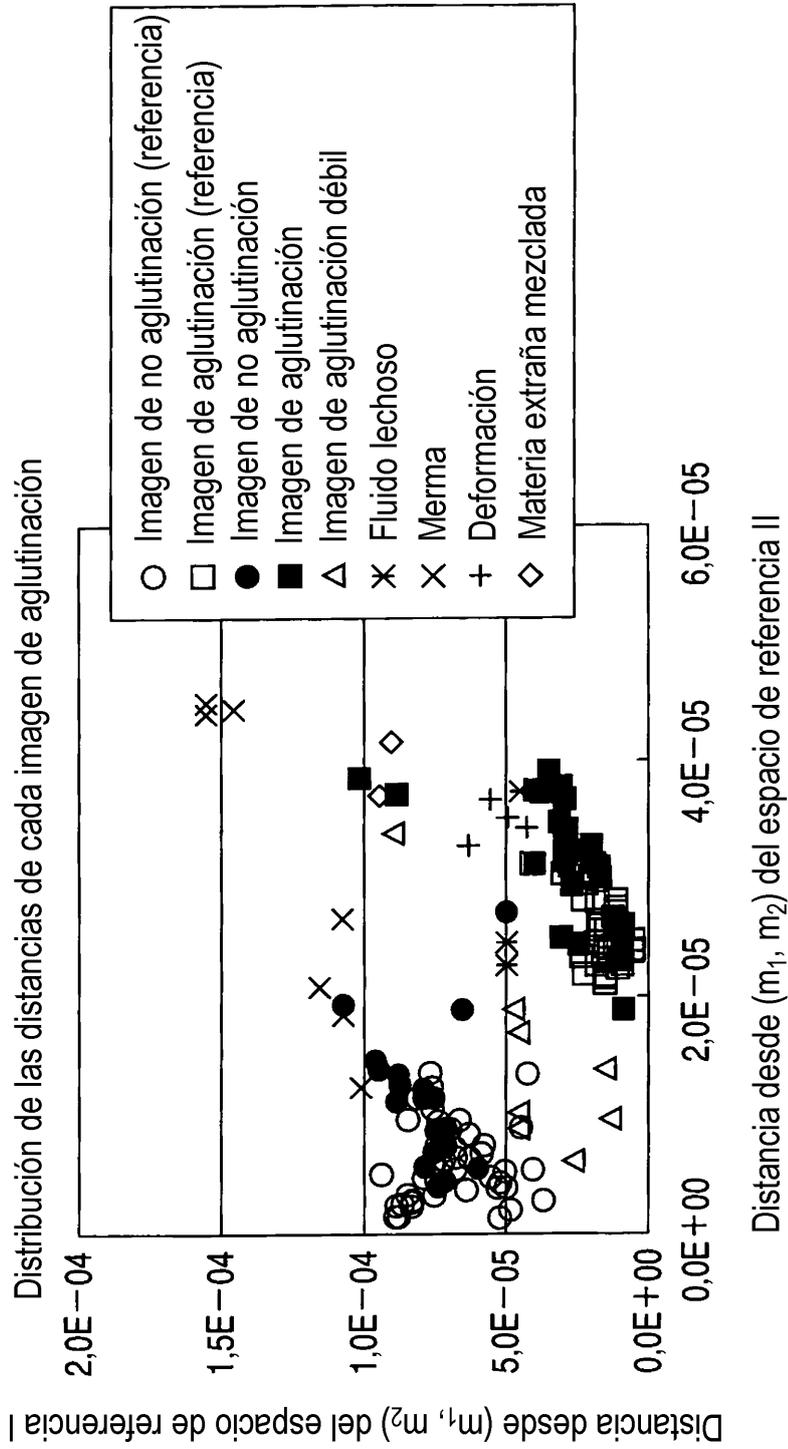


FIG. 27

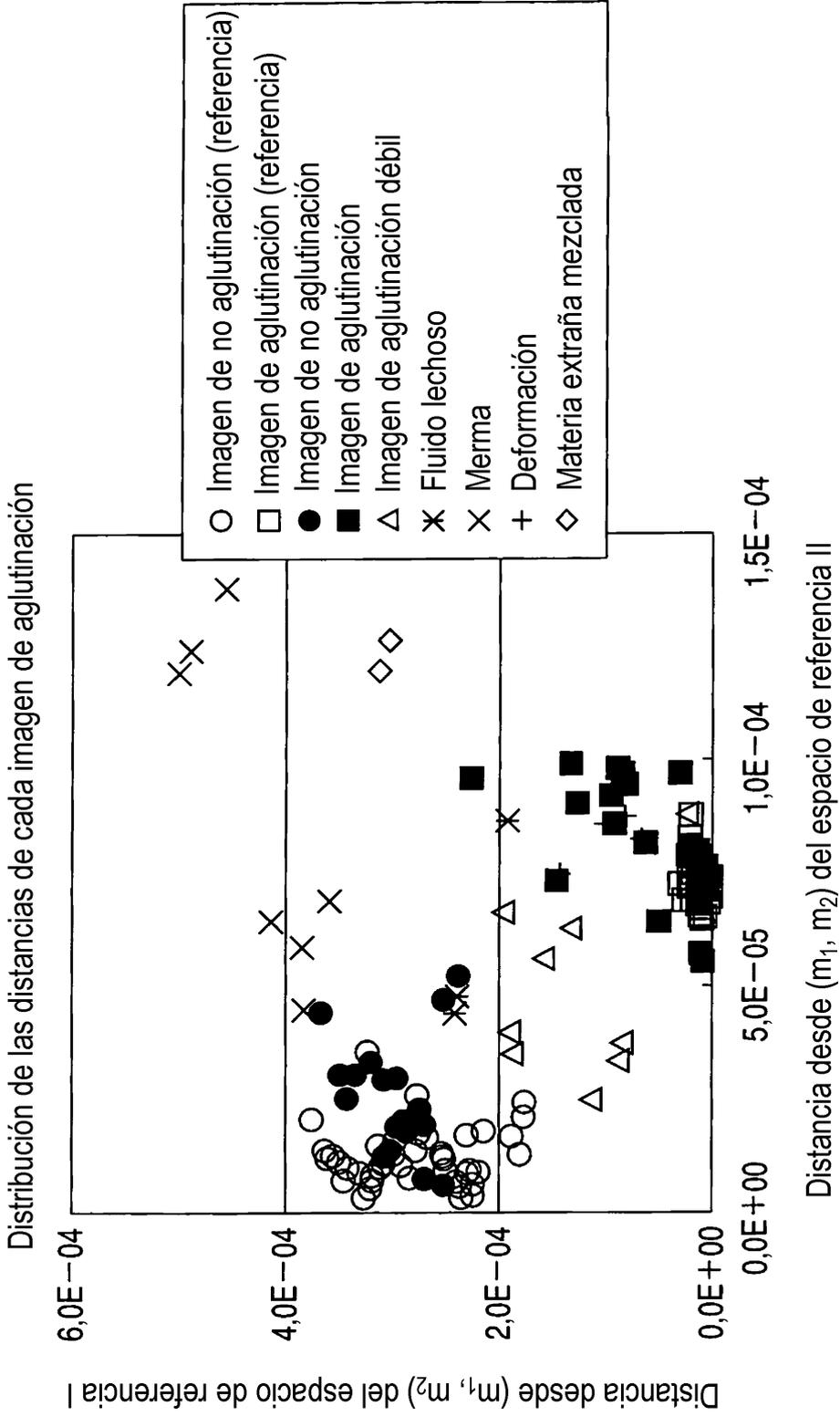
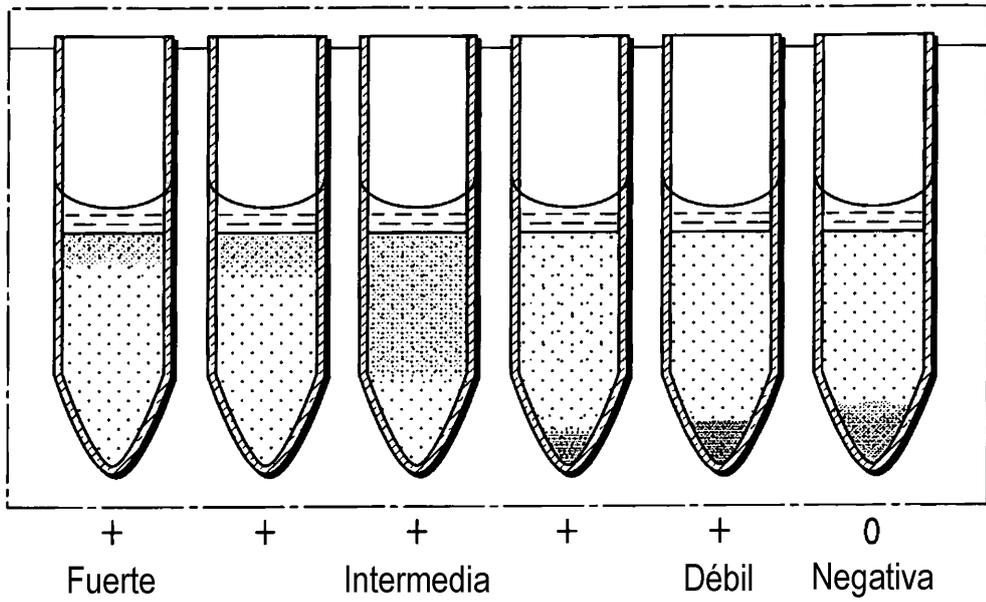
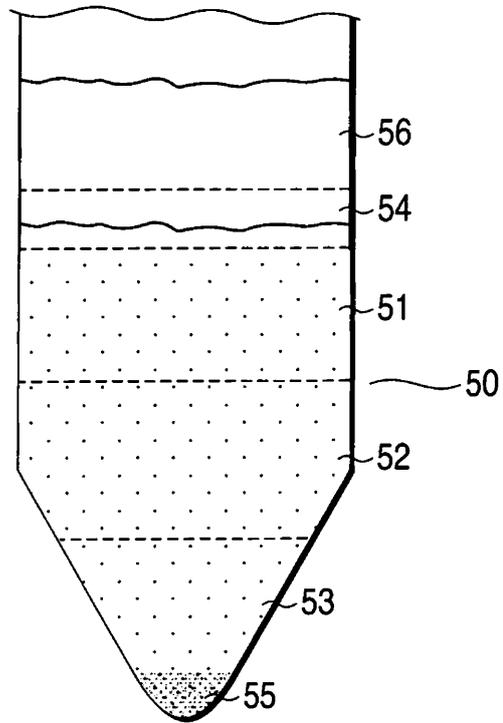


FIG. 28



(A)



(B)

FIG. 29