



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년08월28일
 (11) 등록번호 10-1979287
 (24) 등록일자 2019년05월10일

- | | |
|--|--|
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.) G01N 15/14 (2006.01) G01N 21/64 (2006.01) G06T 7/00 (2017.01) G16C 10/00 (2019.01) (21) 출원번호 10-2014-7013263 (22) 출원일자(국제) 2012년10월17일 심사청구일자 2017년09월28일 (85) 번역문제출일자 2014년05월16일 (65) 공개번호 10-2014-0084206 (43) 공개일자 2014년07월04일 (86) 국제출원번호 PCT/US2012/060639 (87) 국제공개번호 WO 2013/059338 국제공개일자 2013년04월25일 (30) 우선권주장 61/627,851 2011년10월18일 미국(US) (56) 선행기술조사문헌 JP2002344978 A KR1020080051176 A US20110045993 A1 US20110316998 A1 | (73) 특허권자 루미넥스 코퍼레이션 미합중국 텍사스주 78727-6115 오스틴시 테크놀로지 불리버드가 12212 (72) 발명자 피셔, 매튜 미합중국, 78757 텍사스, 오스틴, 쇼케트 드라이브 1408 (74) 대리인 특허법인오리진 |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 17 항

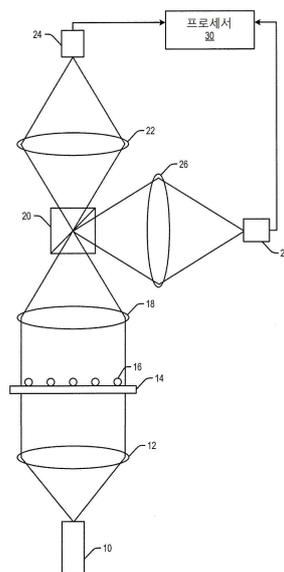
심사관 : 인치현

(54) 발명의 명칭 **이미지 데이터를 처리하기 위한 방법 및 시스템**

(57) 요약

컴퓨터로 구현되는 방법, 저장 매체 및 시스템의 실시에는 제1 입자 이미지에서 입자의 위치를 결정하도록 구성될 수 있다. 이 입자는 연관된 형광 물질을 구비할 수 있다. 실시에는 변환 파라미터를 계산하는 단계를 포함할 수 있고, 변환 파라미터는 제1 입자 이미지 및 제2 입자 이미지 사이에서 입자의 위치의 추정된 움직임을 한정할 수 있다. 실시에는 제1 이미지 내 입자의 위치에 변환 파라미터를 적용하여 제2 이미지 내 입자의 움직임 위치를 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

대표도 - 도1



명세서

청구범위

청구항 1

컴퓨터로 구현되는 방법으로서,

제1 입자 이미지에서, 연관된 형광 물질을 구비하는 입자의 위치를 결정하는 단계;

상기 제1 입자 이미지 및 제2 입자 이미지 사이에서 상기 입자의 위치의 추정된 변위를 한정하는 변환 파라미터를 계산하는 단계로서, 상기 변환 파라미터는 방사방향 성분(radial component) 및 상수 성분(constant component)을 포함하고, 상기 방사방향 성분은 상기 제1 입자 이미지 내 입자의 위치와 상기 제1 입자 이미지의 중심 사이의 거리에 비례하는, 변환 파라미터를 계산하는 단계; 및

상기 제1 입자 이미지 내 상기 입자의 위치에 상기 변환 파라미터를 적용하여, 상기 제2 입자 이미지 내 입자의 움직임 위치를 결정하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 변환 파라미터를 계산하는 단계는,

상기 제2 입자 이미지에서 입자의 추정된 위치를 추정하는 단계; 및

상기 제1 입자 이미지 내 입자의 위치 및 상기 제2 입자 이미지 내 입자의 추정된 위치에 기초하여 잠재적인 변환 파라미터들을 계산하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 변환 파라미터를 계산하는 단계는, 상기 잠재적인 변환 파라미터들을 이용하여 어느 한 변환 파라미터를 계산하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 5

제3항에 있어서,

상기 제2 입자 이미지에서 입자의 추정된 위치를 추정하는 단계는, 상기 제1 입자 이미지 내 입자의 위치와 상기 제2 입자 이미지에 기초하여 최대 적분 위치를 결정하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 어느 한 변환 파라미터를 계산하는 단계는, 허프 변환(Hough transform)을 계산하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

입자들 사이의 힘에 기초하여 에러 성분을 계산하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 8

프로세서에 의해 실행가능한 프로그램 명령을 포함하는 저장 매체로서, 상기 프로그램 명령은,

제1 입자 이미지에서, 연관된 형광 물질을 구비하는 입자의 위치를 결정하는 동작;

상기 제1 입자 이미지 및 제2 입자 이미지 사이에서 입자의 위치의 추정된 움직임을 한정하는 변환 파라미터를 계산하는 동작으로서, 상기 변환 파라미터는 방사방향 성분 및 상수 성분을 포함하고, 상기 방사방향 성분은 상기 제1 입자 이미지 내 입자의 위치와 상기 제1 입자 이미지의 중심 사이의 거리에 비례하는, 변환 파라미터를 계산하는 동작; 및

상기 제1 입자 이미지 내 입자의 위치에 상기 변환 파라미터를 적용하여, 상기 제2 입자 이미지 내 입자의 움직임 위치를 결정하는 동작;을 수행하는 것을 특징으로 하는 저장 매체.

청구항 9

삭제

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 변환 파라미터를 계산하는 동작은,

상기 제2 입자 이미지에서, 입자의 추정된 위치를 추정하는 동작;

상기 제1 입자 이미지 내 입자의 위치와 상기 제2 입자 이미지 내 입자의 추정된 위치에 기초하여 잠재적인 변환 파라미터들을 계산하는 동작을 포함하는 것을 특징으로 하는 저장 매체.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 변환 파라미터를 계산하는 동작은, 상기 잠재적인 변환 파라미터들을 이용하여 어느 한 변환 파라미터를 계산하는 동작을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 저장 매체.

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 제2 입자 이미지에서 입자의 추정된 위치를 추정하는 동작은, 상기 제1 입자 이미지 내 입자의 위치 및 상기 제2 입자 이미지에 기초하여 최대 적분 위치를 결정하는 동작을 포함하는 것을 특징으로 하는 저장 매체.

청구항 13

제11항에 있어서,

상기 어느 한 변환 파라미터를 계산하는 동작은, 허프 변환을 계산하는 동작을 포함하는 것을 특징으로 하는 저장 매체.

청구항 14

제8항에 있어서,

입자들 사이의 힘에 기초하여 에러 성분을 계산하는 동작을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 저장 매체.

청구항 15

이미지 데이터를 획득하고 처리하도록 구성된 시스템으로서,

이미징 서브 시스템 내에 배치된 입자를 상이한 파장 대역에서 이미징하도록 구성된 이미징 서브 시스템; 및 프로세서에 의해 실행가능한 프로그램 명령을 포함하는 저장 매체를 포함하며, 상기 프로그램 명령은,

상이한 과정 대역에 각각 대응하는 다수의 입자 이미지에 대해 획득된 데이터를 저장하는 동작;

제1 입자 이미지에서, 연관된 형광 물질을 구비하는 입자의 위치를 결정하는 동작;

상기 제1 입자 이미지와 제2 입자 이미지 사이에서 상기 입자의 위치의 추정된 움직임을 한정하는 변환 파라미터를 계산하는 동작으로서, 상기 변환 파라미터는 방사방향 성분과 상수 성분을 포함하고, 상기 방사방향 성분은 상기 제1 입자 이미지 내 입자의 위치와 상기 제1 입자 이미지의 중심 사이의 거리에 비례하는, 변환 파라미터를 계산하는 동작; 및

상기 제1 입자 이미지 내 입자의 위치에 상기 변환 파라미터를 적용하여, 상기 제2 입자 이미지 내 입자의 움직임 위치를 결정하는 동작;을 수행하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 16

삭제

청구항 17

제15항에 있어서,

상기 변환 파라미터를 계산하는 동작은,

상기 제2 입자 이미지에서 입자의 추정된 위치를 추정하는 동작;

상기 제1 입자 이미지 내 입자의 위치와 상기 제2 입자 이미지 내 입자의 추정된 위치에 기초하여 잠재적인 변환 파라미터들을 계산하는 동작을 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 변환 파라미터를 계산하는 동작은, 상기 잠재적인 변환 파라미터들을 이용하여 어느 한 변환 파라미터를 계산하는 동작을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 19

제17항에 있어서,

상기 제2 입자 이미지에서 입자의 추정된 위치를 추정하는 단계는, 상기 제1 입자 이미지 내 입자의 위치 및 상기 제2 입자 이미지에 기초하여 최대 적분 위치를 결정하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 20

제18항에 있어서,

상기 어느 한 변환 파라미터를 계산하는 동작은 허프 변환을 계산하는 동작을 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 우선권 주장

[0002] 본 출원은 2011년 10월 18일에 출원된 발명의 명칭이 "Methods and Systems for Image Data Processing"인 미국 가특허 출원 61/627,851에 대한 우선권의 이익을 주장한다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 이미지 데이터 처리 방법 및 시스템에 관한 것이다. 특정 실시예는 다수의 입자 이미지를 처리하여 이미지들 사이에 입자의 움직임을 설명하는(account for) 하나 이상의 단계를 수행하는 방법 및 시스템에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 이하 상세한 설명 및 예시는 본 란 내에 포함된 것이라는 이유로 종래 기술인 것으로 인정되는 것은 아니다.
- [0006] 전하 결합 소자(charged coupled device: CCD) 검출기와 같은 검출기를 사용하여 이미징하는 것은 생물공학 응용기술분야에서 현재 여러 이용가능한 기구에서 사용된다. 이러한 생물공학 응용기술에서는 다수의 입자 이미지를 촬영할 것을 요구할 수 있다. 다수의 입자 이미지에서, 입자는 이동하는 것으로 보일 수 있다. 시간적으로 근접하여 (또는 아마도 동시에) 촬영된 입자 이미지에서, 입자는 변위 또는 이동하는 것으로 보일 수 있다. 따라서, 입자 이미지를 데이터 처리하여 이미지들 사이에 입자의 움직임을 설명하는 방법 및 시스템을 개발하는 것이 요구될 수 있다.

발명의 내용

- [0007] 진술된 문제는 입자 이미지의 데이터 처리하는 것과 연관된 하나 이상의 단계를 수행하는 컴퓨터로 구현되는 방법, 저장 매체, 및 시스템에 의해 대부분 처리될 수 있다. 이하는 컴퓨터로 구현되는 방법, 저장 매체, 및 시스템의 단지 예시적인 실시예이므로 청구범위의 주제를 한정하는 것으로 해석되어서는 아니된다.
- [0008] 컴퓨터로 구현되는 방법, 저장 매체, 및 시스템의 실시예는, 제1 입자 이미지에서 연관된 형광 물질을 구비하는 입자의 위치를 결정하고; 제1 입자 이미지 및 제2 입자 이미지 사이에 입자 위치의 추정된 움직임을 한정하는 변환 파라미터를 계산하며; 제1 이미지에서 입자의 위치에 변환 파라미터를 적용하여 제2 이미지에서 입자의 움직임 위치를 결정하도록 구성될 수 있다.
- [0009] 방법, 저장 매체, 및 시스템의 일부 실시예에서, 변환 파라미터는 방사방향 성분(radial component) 및 상수 성분(constant component)을 포함한다. 방사방향 성분은 제1 이미지 내 입자의 위치와 제1 이미지의 중심 사이의 거리에 비례할 수 있다.
- [0010] 방법, 저장 매체, 및 시스템의 일부 실시예에서, 변환 파라미터를 계산하는 것은 제2 이미지 내 입자의 추정된 위치를 추정하는 단계 및 제1 이미지 내 입자의 위치 및 제2 이미지 내 입자의 추정된 위치에 기초하여 잠재적인 변환 파라미터를 계산하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 변환 파라미터를 계산하는 단계는 잠재적인 변환 파라미터에 기초하여 최적 변환 파라미터를 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0011] 방법, 저장 매체, 및 시스템의 일부 실시예에서, 제2 이미지 내 입자의 추정된 위치를 추정하는 단계는 제2 이미지 및 제1 이미지 내 입자의 위치에 기초하여 최대 적분 위치를 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 더욱이, 일부 실시예에서, 최적 변환 파라미터를 결정하는 단계는 허프 변환(Hough transform)을 사용하는 단계를 포함한다.
- [0012] 방법, 저장 매체, 및 시스템의 일부 실시예는 입자들 사이의 힘에 기초하여 에러 성분을 계산하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0013] 단수 용어는, 본 명세서에서 명시적으로 달리 언급되는 한, 하나 이상인 것으로 정의된다.
- [0014] "실질적으로"라는 용어와 그 변형어는 이 기술 분야에 통상의 지식을 가진 자라면 이해하는 바와 같이 언급된 것이 대부분 그러하나 반드시 전부 그러한 것은 아닌 것으로 정의되고, 하나의 비제한적인 실시예에서 "실질적으로"라는 용어는 언급된 것의 10% 내, 바람직하게는 5% 내, 보다 바람직하게는 1% 내, 가장 바람직하게는 0.5% 내의 범위를 말한다.
- [0015] "포함하는" (및 "포함하는" 및 "포함하고 있는"과 같은 포함하는 것을 의미하는 임의의 형태), "가지는" (및 "가지는" 및 "가지고 있는"과 같은 가지는 것을 의미하는 임의의 형태), "구비하는" (및 "구비하는" 및 "구비하고 있는"과 같은 구비하는 것을 의미하는 임의의 형태) 및 "함유하는" (및 "함유하는" 및 "함유하고 있는"과 같은 함유하는 것을 의미하는 임의의 형태)라는 용어는 개방형 연결 어구이다. 그 결과, 하나 이상의 단계 또는 요소를 "포함하는", "가지는", "구비하는", 또는 "함유하는" 방법 또는 디바이스는 이 하나 이상의 단계 또는 요소를 소유하지만, 이 하나 이상의 요소만을 소유하는 것으로 제한되는 것은 아니다. 마찬가지로, 하나 이상의 특징을 "포함하는", "가지는", "구비하는", 또는 "함유하는" 방법 단계 또는 디바이스 요소는 이 하나 이상의 특징을 소유하지만, 이 하나 이상의 특징만을 소유하는 것으로 제한되는 것은 아니다. 나아가, 특정 방식으로 구성된 디바이스 또는 구조물은 적어도 이 방식으로 구성되지만, 열거되지 않은 방식으로 구성될 수도 있다.
- [0016] 다른 특징 및 연관된 잇점은 첨부 도면과 함께 특정 실시예의 이하 상세한 설명을 참조하면 보다 분명해질 것이

다.

도면의 간단한 설명

[0017] 이하 도면은 본 명세서의 일부를 형성하고 본 발명의 특정 측면을 더 예시하기 위해 포함된다. 본 발명은 본 명세서에 제시된 특정 실시예의 상세한 설명과 조합하여 이들 도면 중 하나 이상을 참조하면 더 잘 이해될 수 있을 것이다.

도 1은 입자 이미지를 획득하고 처리하도록 구성된 시스템의 일 실시예의 단면도를 도시하는 개략도;

도 2는 입자 이미지를 처리하는 방법을 약술하는 흐름도;

도 3은 제1 입자 이미지 및 제2 입자 이미지 사이에 잠재적인 그리드 왜곡(grid distortion)을 도시하는 도면;

도 4는 입자의 프리바디 다이어그램(free body diagram)을 도시하는 도면;

도 5는 최대 적분 위치를 결정하는 특정 실시예를 도시하는 도면;

도 6은 최적 변환 파라미터를 결정하는데 사용되는 투표 공간(vote space)을 도시하는 도면;

도 7은 입자의 추가적인 프리바디 다이어그램을 도시하는 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본 실시예는 본 명세서에서 입자에 대해 설명되어 있으나, 본 명세서에 설명된 시스템 및 방법은 마이크로구(microsphere), 폴리스티렌 비드(bead), 마이크로입자, 금 나노입자(gold nanoparticle), 양자 도트(quantum dot), 나노도트, 나노입자, 나노셸(nanoshell), 비드, 마이크로비드, 라텍스 입자(latex particle), 라텍스 비드, 형광 비드, 형광 입자, 컬러 입자, 컬러 비드, 조직, 세포, 미생물, 유기물, 비유기물, 또는 이 기술 분야 알려진 임의의 다른 이산 물질과 함께 사용될 수 있는 것으로 이해된다. 이 입자는 분자 반응을 위한 매체(vehicle)로 기능을 할 수 있다. 적절한 입자의 예로는, 본 명세서에 완전히 개시된 것처럼 본 명세서에 참조 문헌으로 병합된, 미국 특허 번호 5,736,330(발명자 : Fulton), 미국 특허 번호 5,981,180(발명자 : Chandler 등), 미국 특허 번호 6,057,107(발명자 : Fulton), 미국 특허 번호 6,268,222(발명자 : Chandler 등), 미국 특허 번호 6,449,562(발명자 : Chandler 등), 미국 특허 번호 6,514,295(발명자 : Chandler 등), 미국 특허 번호 6,524,793(발명자 : Chandler 등) 및 미국 특허 번호 6,528,165(발명자 : Chandler)에 도시되고 설명되어 있다. 본 명세서에 설명된 시스템 및 방법은 이들 특허 문헌에 설명된 입자들 중 어느 것과 함께 사용될 수 있다. 나아가, 본 명세서에 설명된 방법 및 시스템 실시예에 사용하기 위한 입자는 텍사스 주, 오스틴(Austin) 소재 루미넥스사(Luminex Corporation)와 같은 제조사로부터 획득될 수 있다. "입자" 및 "마이크로구" 및 "비드"라는 용어는 본 명세서에서 상호 교환가능하게 사용된다.

[0019] 나아가, 본 명세서에 설명된 시스템 및 방법에 따른 입자의 유형은 입자의 표면에 부착되거나 이 표면과 연관된 형광 물질을 갖는 입자를 포함한다. 형광 염료 또는 형광 입자가 입자의 표면에 직접 부착되어 분류 형광(즉, 입자 또는 입자가 속하는 부분 집합의 신원(identity)을 결정하기 위해 측정되고 사용되는 형광 방출)을 제공하는 입자의 유형은, 본 명세서에 완전히 개시된 것처럼 본 명세서에 참조 문헌으로 병합된, 미국 특허 번호 6,268,222(발명자 : Chandler 등) 및 미국 특허 번호 6,649,414(발명자 : Chandler 등)에 도시되고 설명되어 있다. 본 명세서에 설명된 방법 및 시스템에 사용될 수 있는 입자의 유형은 입자의 코어에 병합된 하나 이상의 형광 색소 또는 형광 염료를 구비하는 입자를 더 포함한다.

[0020] 본 명세서에 설명된 방법 및 시스템에 사용될 수 있는 입자는 하나 이상의 적절한 광원에 노출될 때 하나 이상의 형광 신호를 나타내는 입자를 더 포함한다. 나아가, 입자는 여기서 입자가 다수의 형광 신호를 나타내도록 제조될 수 있고, 각 형광 신호는 개별적으로 또는 조합으로 사용되어 입자의 신원을 결정할 수 있다. 아래에 설명된 바와 같이, 이미지 데이터 처리는 다수의 분해물질 유체에서 입자를 분류하는 것 뿐만 아니라 특히 입자에 바운드된 분해물질(analyte)의 양을 결정하는 것을 포함할 수 있다. 입자에 바운드된 분해물질의 양을 나타낼 수 있는 리포터 신호(reporter signal)는 일반적으로 동작 동안 알려져 있지 않으므로, 분류 과정(들) 또는 과정 대역(들)의 형광 및 리포터 과정 또는 과정 대역의 형광을 방출하는 특별히 염색된 입자를 본 명세서에 설명된 시스템과 함께 사용할 수 있다.

[0021] 본 명세서에 설명된 방법은 일반적으로 입자 이미지를 분석하고 이미지로부터 측정된 데이터를 처리하여 이미지 내 입자의 위치를 결정하는 단계를 포함한다. 입자의 하나 이상의 특성을 후속적으로 처리하는 것은, 본 명세서

에 완전히 개시된 것처럼 본 명세서에 참조 문헌으로 병합된, 미국 특허 번호 5,736,330(발명자 : Fulton), 미국 특허 번호 5,981,180(발명자 : Chandler 등), 미국 특허 번호 6,449,562(발명자 : Chandler 등), 미국 특허 번호 6,524,793(발명자 : Chandler 등), 미국 특허 번호 6,592,822(발명자 : Chandler), 및 미국 특허 번호 6,939,720(발명자 : Chandler 등) 및 미국 특허 출원 번호 11/534,166(발명자 : Roth 등)에 도시되고 설명된 방법에 따라 수행될 수 있다.

[0022] 이제 도면을 참조하면, 도 1은 축척에 맞게 그려진 것이 아니다. 구체적으로, 이 도면의 요소의 일부의 축척은 요소의 특성을 강조하기 위하여 크게 과장되어 있다. 시스템의 일부 요소는 명료함을 위해 도면에 포함되어 있지 않다.

[0023] 입자 이미지를 생성, 획득, 또는 공급하고 본 명세서에 설명된 방법의 실시예에 따라 이미지를 처리하도록 구성된 시스템의 일 실시예는 도 1에 도시되어 있다. 도 1에 도시된 시스템은 입자의 다수의 분해물질 측정과 같은 응용에 사용될 수 있다. 시스템은 광원(10)을 포함하는 이미징 서브 시스템을 포함한다. 광원(10)은 발광 다이오드(LED), 레이저, 아크 램프, 백열 램프, 또는 이 기술 분야 알려진 임의의 다른 적절한 광원과 같은 하나 이상의 광원을 포함할 수 있다. 나아가, 또는 대안적으로, 광원은 하나를 초과하는 광원(미도시)을 포함할 수 있고, 각 광원은 상이한 파장 또는 상이한 파장 대역의 광을 생성하도록 구성된다. 도 1에 도시된 시스템에 사용하기 위한 광원의 적절한 조합의 일례는 2개 이상의 LED를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 하나를 초과하는 광원으로부터의 광은 광원으로부터의 광이 동시에 입자로 향할 수 있도록 빔 스플리터(미도시) 또는 이 기술 분야 알려진 임의의 다른 적절한 광학 요소에 의해 공통 조명 경로로 조합될 수 있다. 대안적으로, 이미징 서브 시스템은 입자를 조명하는데 어느 광원이 사용되는지에 따라 광학 요소를 조명 경로 안으로 이동시키거나 조명 경로 밖으로 이동시키도록 구성된 반사 미러 및 디바이스(미도시)와 같은 광학 요소(미도시)를 포함할 수 있다. 이런 방식으로, 광원은 상이한 파장 또는 파장 대역의 광을 입자에 순차적으로 조명하는데 사용될 수 있다. 광원(들)은 기관(미도시) 아래로부터가 아니라 기관 위로부터 조명할 수 있다.

[0024] 광원(들)은 입자 또는 이 입자에 부착된 물질이 형광을 방출하도록 하는 파장(들) 또는 파장 대역(들)의 광을 제공하도록 선택될 수 있다. 예를 들어, 파장(들) 또는 파장 대역(들)은 입자에 포함되거나 및/또는 입자의 표면에 결합된 형광 염료 또는 다른 형광 물질을 여기시키도록 선택될 수 있다. 이런 방식으로, 파장(들) 또는 파장 대역(들)은 입자를 분류하는데 사용되는 형광을 입자가 방출하도록 선택될 수 있다. 나아가, 파장(들) 또는 파장 대역(들)은 입자의 표면에 있는 반응물(reagent)을 통해 입자에 결합된 형광 염료 또는 다른 형광 물질을 여기시키도록 선택될 수 있다. 그리하여, 파장(들) 또는 파장 대역(들)은 입자의 표면에서 일어난 반응(들)을 검출하거나 및/또는 정량화(quantify)하는데 사용되는 형광을 입자가 방출하도록 선택될 수 있다.

[0025] 도 1에 도시된 바와 같이, 이미징 서브 시스템은 광원(10)으로부터의 광을 입자(16)가 고정되어 있는 기관(14)으로 향하게 하도록 구성된 광학 요소(12)를 포함할 수 있다. 일례에서, 광학 요소(12)는 시준 렌즈(collimating lens)일 수 있다. 그러나, 광학 요소(12)는 광원(10)으로부터의 광을 기관(14)으로 이미징하는데 사용될 수 있는 임의의 다른 적절한 광학 요소를 포함할 수 있다. 나아가, 광학 요소가 도 1에서 단일 광학 요소로 도시되어 있으나, 광학 요소(12)는 하나를 초과하는 굴절 요소를 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 나아가, 광학 요소(12)가 도 1에서 굴절 광학 요소로 도시되어 있으나, 하나 이상의 반사 광학 요소가 (하나 이상의 굴절 광학 요소와 조합하여) 광원(10)으로부터의 광을 기관(14)으로 이미징하는데 사용될 수 있는 것으로 이해된다.

[0026] 입자(16)는 전술된 입자 중 어느 것을 포함할 수 있다. 기관(14)은 이 기술 분야 알려진 임의의 적절한 기관을 포함할 수 있다. 기관(14)에 고정된 입자는 이미징 서브 시스템에 대해 기관(14) 및 이 기관 위에 고정된 입자(16)의 위치를 유지하기 위해 이미징 챔버(미도시) 또는 임의의 다른 디바이스에 배치될 수 있다. 기관(14)의 위치를 유지하기 위한 디바이스는 이미징 전에 (예를 들어, 이미징 서브 시스템을 기관으로 포커싱하는데) 기관의 위치를 변경하도록 더 구성될 수 있다. 기관에 입자를 고정하는 것은 자기 인력(magnetic attraction), 진공 필터판, 또는 이 기술 분야 알려진 임의의 다른 적절한 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 이미징을 위한 마이크 로구를 위치시키는 방법 및 시스템의 예로는, 본 명세서에 완전히 개시된 것처럼 본 명세서에 참조 문헌으로 병합된, 2005년 11월 9일에 출원된 미국 특허 출원 일련 번호 11 /270,786(발명자 : Pempsell)에 설명되어 있다. 입자 고정 방법 그 자체는 본 명세서에 설명된 방법 및 시스템에 중요한 것은 아니다. 그러나, 입자는 입자가 다수 초 만큼 길 수 있는 검출기 적분 기간 동안 지각가능하게 이동되지 않도록 고정되는 것이 바람직하다.

[0027] 도 1에 도시된 바와 같이, 이미징 서브 시스템은 광학 요소(18) 및 빔 스플리터(20)를 포함할 수 있다. 광학 요소(18)는 기관(14) 및 이 기관 위에 고정된 입자(16)로부터 광을 빔 스플리터(20)에 포커싱하도록 구성된다. 광

학 요소(18)는 광학 요소(12)에 대해 전술된 바와 같이 더 구성될 수 있다. 빔 스플리터(20)는 이 기술 분야에 알려진 임의의 적절한 빔 스플리터를 포함할 수 있다. 빔 스플리터(20)는 광학 요소(18)로부터의 광을 광의 파장에 기초하여 상이한 검출기로 향하게 하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 제1 파장 또는 파장 대역을 구비하는 광은 빔 스플리터(20)에 의해 전송될 수 있고, 제1 파장과는 상이한 제2 파장이나 파장 대역을 가지는 광은 빔 스플리터(20)에 의해 반사될 수 있다. 이미징 서브 시스템은 광학 요소(22) 및 검출기(24)를 더 포함할 수 있다. 빔 스플리터(20)에 의해 전송된 광은 광학 요소(22)로 향할 수 있다. 광학 요소(22)는 빔 스플리터에 의해 전송된 광을 검출기(24)로 포커싱하도록 구성된다. 이미징 서브 시스템은 광학 요소(26) 및 검출기(28)를 더 포함할 수 있다. 빔 스플리터(20)에 의해 반사된 광은 광학 요소(26)로 향할 수 있다. 광학 요소(26)는 빔 스플리터에 의해 반사된 광을 검출기(28)로 포커싱하도록 구성된다. 광학 요소(22 및 26)는 광학 요소(12)에 대해 전술된 바와 같이 구성될 수 있다.

[0028] 검출기(24 및 28)는 예를 들어, 전하 결합 소자(CCD) 검출기 또는 이 기술 분야에 알려진 임의의 다른 적절한 이미징 검출기, 예를 들어 CMOS 검출기, 감광성 요소의 2차원 어레이, 시간 지연 적분(time delay integration: TDI) 검출기 등을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 2차원 CCD 이미징 어레이와 같은 검출기는 실질적으로 전체 기관 또는 이 기관에 고정된 모든 입자의 이미지를 동시에 획득하는데 사용될 수 있다. 이런 방식으로, 기관의 조명된 영역으로부터 모든 광자(photon)는 동시에 수집되어 광전증배관(photomultiplier tube: PMT) 및 스캐닝 디바이스를 포함하는 다른 현재 이용가능한 시스템에 사용된 샘플링 애퍼처(sampling aperture)로 인해 에러를 제거할 수 있다. 나아가, 시스템에 포함된 검출기의 수는 해당 파장이나 파장 대역의 수와 동일하여 각 검출기는 해당 파장이나 파장 대역 중 하나에서 이미지를 생성하는데 사용될 수 있다.

[0029] 검출기에 의해 생성된 이미지 각각은 빔 스플리터로부터 검출기로의 광 경로에 배치된 이 기술 분야에 알려진 광학 대역통과 요소(미도시) 또는 임의의 다른 적절한 광학 요소를 사용하여 스펙트럼이 필터링될 수 있다. 각 캡처된 이미지에 대해 상이한 필터 "대역"이 사용될 수 있다. 이미지가 획득되는 각 파장 또는 파장 대역의 검출 파장 중심 및 폭은 입자 분류에 사용되던지 또는 리포터 신호에 사용되던지 간에 해당 형광 방출(emission)과 매칭될 수 있다. 이런 방식으로, 도 1에 도시된 시스템의 이미징 서브 시스템은 동시에 상이한 파장 또는 파장 대역에서 다수의 이미지를 생성하도록 구성될 수 있다. 도 1에 도시된 시스템은 2개의 검출기를 포함하고 있으나, 이 시스템은 2개를 초과하는 검출기(예를 들어, 3개의 검출기, 4개의 검출기 등)를 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 전술된 바와 같이, 각 검출기는 상이한 파장 또는 파장 대역의 광을 상이한 검출기로 동시에 및/또는 순차적으로 향하게 하는 하나 이상의 광학 요소를 포함하는 것에 의해 상이한 파장 또는 파장 대역에서 동시에 및/또는 순차적으로 이미지를 생성하도록 구성될 수 있다.

[0030] 나아가, 시스템이 도 1에서 다수의 검출기를 포함하는 것으로 도시되어 있으나, 시스템은 단일 검출기를 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 단일 검출기는 순차적으로 다수의 파장 또는 파장 대역에서 다수의 이미지를 생성하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 상이한 파장 또는 파장 대역의 광은 순차적으로 기관으로 향할 수 있고, 상이한 이미지는 각 상이한 파장 또는 파장 대역을 기관에 조명하는 동안 생성될 수 있다. 다른 예에서, 단일 검출기로 향하는 광의 파장 또는 파장 대역을 선택하는 상이한 필터는 (예를 들어, 상이한 필터를 이미징 경로 안으로 이동시키거나 이미징 경로로부터 밖으로 이동시키는 것에 의해) 변경되어 순차적으로 상이한 파장 또는 파장 대역에서 이미지를 생성할 수 있다.

[0031] 그리하여, 도 1에 도시된 이미징 서브 시스템은, 해당 여러 파장에서 입자(16)의 형광 방출(emission)을 나타내는 복수의 또는 시리즈의 이미지를 생성하도록 구성된다. 나아가, 시스템은 입자의 형광 방출(emission)을 나타내는 복수의 또는 시리즈의 디지털 이미지를 프로세서(즉, 처리 엔진)에 공급하도록 구성될 수 있다. 이러한 일례에서, 시스템은 프로세서(30)를 포함할 수 있다. 프로세서(30)는 검출기(24 및 28)로부터 이미지 데이터를 획득(예를 들어, 수신)하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 프로세서(30)는 이 기술 분야에 알려진 임의의 적절한 방식으로 (예를 들어, 전송 매체(미도시)를 통해) 검출기(24 및 28)에 연결될 수 있다(각 전송 매체는 검출기 중 하나를 아날로그-디지털 컨버터와 같은 하나 이상의 전자 성분(미도시)을 통해 프로세서에 연결하고, 각각은 검출기 중 하나와 프로세서 등 사이에 연결된다). 바람직하게는, 프로세서(30)는 이미지를 처리하고 분석하여 입자(16)의 하나 이상의 특성, 예를 들어 입자의 분류 및 이 입자의 표면에서 일어난 반응에 대한 정보를 결정하도록 적어도 구성된다. 하나 이상의 특성은 각 파장에 대한 각 입자의 형광 크기에 대한 엔트리(entry)를 갖는 데이터 어레이와 같은 임의의 적절한 포맷으로 프로세서에 의해 출력될 수 있다. 구체적으로, 프로세서는 이미지를 처리하여 분석하는 본 명세서에 설명된 방법 실시예의 하나 이상의 단계를 수행하도록 (예를 들어 대안적으로 또는 추가적으로) 더 구성될 수 있다.

[0032] 프로세서(30)는 일반적인 퍼스널 컴퓨터, 메인프레임 컴퓨터 시스템, 워크스테이션 등에 일반적으로 포함된 것

과 같은 프로세서일 수 있다. 일반적으로, "컴퓨터 시스템"이라는 용어는 메모리 매체로부터 명령을 실행하는 하나 이상의 프로세서를 가지는 임의의 디바이스를 포함하도록 넓게 정의될 수 있다. 프로세서는 임의의 다른 적절한 기능적인 하드웨어를 사용하여 구현될 수 있다. 예를 들어, 프로세서는 펌웨어로 고정된 프로그램을 가지는 디지털 신호 프로세서(DSP), 전계 프로그래밍가능한 게이트 어레이(FPGA), 또는 초고속 집적 회로(very high speed integrated circuit: VHSIC) 하드웨어 기술 언어(VHSIC hardware description language: VHDL)와 같은 하이 레벨 프로그래밍 언어로 "기록된" 순차 로직을 사용하는 다른 프로그래밍가능한 논리 디바이스(programmable logic device: PLD)를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 프로세서(30)에 실행되어 본 명세서에 설명된 컴퓨터로 구현되는 방법의 하나 이상의 단계를 수행하는 프로그램 명령(미도시)은, 원하는 대로, 적절하게는 C++ 부분을 갖는 C#, ActiveX controls, JavaBeans, 마이크로소프트 파운데이션 클래스(Foundation Class: "MFC") 또는 다른 기술 또는 방법과 같은 하이 레벨 언어에서 코딩될 수 있다. 프로그램 명령은 다른 것 중에서 특히 절차 기반 기술(procedure-based technique), 성분-기반 기술(component-based technique), 및/또는 객체 지향 기술(object-oriented technique)을 포함하는 여러 방식 중 어느 것으로 구현될 수 있다.

[0033] 본 명세서에 설명된 것과 같은 방법을 구현하는 프로그램 명령은 저장 매체를 통해 전송되거나 이 저장 매체에 저장될 수 있다. 저장 매체는 판독 전용 메모리, 랜덤 액세스 메모리, 자기 또는 광학 디스크, 또는 자기 테이프를 포함할 수 있거나 이들로 제한되지 않는다. 각 이미지에서, 각 식별된 입자에 대해 결정된 모든 위치된 입자 및 값 및/또는 통계값은 저장 매체 내에 메모리 매체에 저장될 수 있다. 본 명세서에 설명된 이미지 처리 방법은 하나 이상의 알고리즘을 사용하여 수행될 수 있다. 아래에서 보다 상세히 설명된 바와 같이, 알고리즘은 복잡하여, 컴퓨터(예를 들어, 처리 디바이스)를 통해 최상으로 구현될 수 있다. 그리하여, 본 명세서에 설명된 방법은 특히 도 2를 참조하여 "컴퓨터로 구현되는 방법"이라고 언급될 수 있고, 그리하여, "방법" 및 "컴퓨터-구현되는 방법"은 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 본 명세서에 설명된 시스템의 컴퓨터로 구현되는 방법 및 프로그램 명령은, 일부 경우에, 본 명세서에 설명된 방법과 연관된 것과 다른 프로세스를 수행하도록 구성될 수 있고, 그리하여, 본 명세서에 설명된 시스템의 컴퓨터로 구현되는 방법 및 프로그램 명령은 도면에 도시된 것으로 제한되는 것은 아닌 것으로 이해된다.

[0034] 일 실시예에 따라, 이미지 데이터를 처리하기 위한 컴퓨터로 구현되는 방법은 이하 단계(즉, 하이 레벨 동작), 즉 제1 이미지에서 입자의 위치를 결정하는 단계, 변환 파라미터를 계산하는 단계, 및 제1 이미지 내 입자의 위치에 변환 파라미터를 적용하여 제2 이미지 내 입자의 움직임 위치를 결정하는 단계 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시예에서, 이들 단계는 전술된 순서로 순차적으로 수행될 수 있다.

[0035] 도 2는 이미지를 처리하는 단계의 예시적인 시퀀스를 도시하는 방법(200)을 도시한다. 도시된 바와 같이, 방법(200)은 연관된 형광 물질을 가지는 다수의 입자 이미지에 대해 데이터를 획득하는 단계(202)를 포함할 수 있고, 다수의 이미지 각각은 상이한 파장 대역에 대응한다. 일부 경우에, 데이터는 이미징 시스템으로부터 직접 획득될 수 있으나, 다른 경우에, 데이터는 저장 매체로부터 획득될 수 있다. 어느 경우이든, 데이터는 전술된 상이한 파장에서 촬영된 다수의 이미지를 나타낼 수 있다. 사용될 수 있는 예시적인 파장은 예를 들어 분류 채널 1에 대해 적색, 분류 채널 2에 대해 적색(예를 들어, 동일한 또는 상이한 적색 파장), 리포터 채널에 대해 녹색을 포함하나 이들로 제한되지 않는 상이한 컬러 채널에 대응할 수 있다. 나아가 전술된 바와 같이, 각 컬러 채널을 수용하기 위하여, 본 명세서에 설명된 방법에 사용되는 입자는 모든 파장에서 또는 해당 모든 파장 대역에서 방출하도록 특별히 염색될 수 있다. 특히, 다수의 이미지 내 분류 신호와 리포터 신호를 측정하기 위하여, 본 명세서에 설명된 방법은 분류 파장(들) 또는 파장 대역(들)에서 뿐만 아니라, 리포터 파장 또는 파장 대역에서 형광을 방출하는 특별히 염색된 입자를 사용하여 수행될 수 있다.

[0036] 일부 실시예에서, 제1 대역폭으로 촬영된 이미지는 "제1 이미지"라고 언급될 수 있고, 동일한 또는 상이한 대역폭에서 순차적으로/동시에 촬영된 이미지는 "제2 이미지"라고 언급될 수 있다. 바람직한 실시예에서, 제1 이미지는 분류 채널(예를 들어, CL1 또는 CL2)과 관련될 수 있고, 제2 이미지는 리포터 채널(RP)과 관련될 수 있다. 전술된 바와 같이, 제1 이미지 및 제2 이미지는 연속적으로(임의의 순차로) 또는 동시에 촬영될 수 있다.

[0037] 도 1에 대해 설명된 서브 시스템의 실시예에서, 하나 이상의 이미지를 통해 볼 때 입자는 이동하는 것으로 보일 수 있다. 이미지들 사이에 입자의 움직임은 렌즈 왜곡 및/또는 색수차에 의해 적어도 야기될 수 있다. 즉, 입자는 실제로 다수의 이미지들 사이에 변위 또는 이동하는 것은 아닐 수 있으나, 이들 입자는 렌즈 왜곡 및 또는 색수차에서 기초하여 이동하는 것으로 보일 수 있다. 도 1에 대해, 렌즈 왜곡 및/또는 색수차는 필터(예를 들어, 필터 휠), 광원(10), 및/또는 하나 이상의 광학 요소(12, 18, 22 및 26)의 결과일 수 있다. 도 3(a), (b), 및 (c)는 그리드 왜곡에 의해 야기될 수 있는 움직임을 도시한다. 도 3(a)는 렌즈 왜곡으로 인해 분류 채널 이미지(예를 들어, 제1 이미지)에서 그리드 왜곡을 도시한다. 이 도면에 도시된 바와 같이, 이미지에서 최대

왜곡은 코너에서 발생한다. 도 3(b)은 리포터 채널 이미지(예를 들어, 제2 이미지)에서 그리드 왜곡을 도시한다. 이 도면에 도시된 바와 같이, 이미지에서 최대 왜곡은 코너에서 발생한다. 도 3(c)은 분류 채널 이미지 및 리포터 채널 이미지의 하나의 코어의 중첩(overlay)을 도시한다. 도시된 바와 같이, 도 3(c)은 분류 채널 이미지로부터 리포터 채널 이미지로 이미지의 중심 쪽으로 분명한 움직임을 도시한다. 따라서, 렌즈 왜곡 및 색수차의 결과, 입자는 분류 채널 이미지 및 리포터 채널 이미지 사이에서 움직이는 것으로 보일 수 있다. 도 3에 도시된 바와 같이, 렌즈 왜곡은 방사방향 움직임에 기여한다. 임의의 유리(예를 들어, 광학 요소, 챔버 등)를 통과하는 광은 프리즘과 같이 상이한 파장을 상이하게 굴절시킬 수 있다. 챔버(예를 들어, 상판) 또는 다른 광학 요소에 변동이 있으면 색수차도 또한 변할 수 있다.

[0038] 다수의 (예를 들어, 적어도 2개의) 이미지에 대한 데이터를 획득(202)한 후, 본 방법(200)은 제1 입자 이미지에서 입자의 위치를 결정하는 것에 의해 진행할 수 있다. 전체에 걸쳐 설명된 바와 같이, 입자는 연관된 형광-물질을 구비할 수 있다. 나아가, 실시예에서, "제1 이미지"는 구체적으로 분류 채널 이미지를 나타낼 수 있다. 이 기술 분야에 통상의 지식을 가진 자라면 피크 검색 및 유사한 방법을 포함하는 분류 채널 이미지에서 입자 위치를 결정하는 여러 이미지 처리 기법을 인식할 수 있을 것이다. 예를 들어, 여러 방법은 미국 특허 출원 번호 11/534,166(발명자 : Roth 등)에 설명되어 있다.

[0039] 일부 실시예에서, 분류 채널 이미지에서 입자의 위치를 결정하는 단계는 리포터 채널 이미지에서 입자의 위치를 결정하는 것보다 더 용이할 수 있다. 전술된 바와 같이, 분류 채널 이미지는 입자 자체를 조명하도록 구성될 수 있는 반면, 리포터 채널 이미지는 입자에 바운드된 물질(예를 들어, 분해물질)을 조명하도록 구성될 수 있다. 그리하여, 분류 채널 이미지에서 피크 검색(또는 유사한 알고리즘)은 입자의 위치를 정밀하게 드러낼 수 있다. 동시에, 피크 검색(또는 유사한 알고리즘)은 입자의 위치와 상관되거나 상관되지 않을 수 있는 분해물질의 위치를 드러낼 수 있다. 오히려, 일부 경우에, 이러한 알고리즘은 입자 또는 심지어 상이한 입자의 에지에서 분해물질의 위치를 드러낼 수 있다.

[0040] 본 방법(200)의 일부 실시예에서, 본 방법은 변환 파라미터를 계산하는 단계(206)를 포함할 수 있다. 변환 파라미터는 제1 입자 이미지 및 제2 입자 이미지 사이에 입자의 위치의 추정된 움직임을 한정한다. 변환 파라미터를 사용하면 제1 이미지 내 입자의 위치의 함수로 제2 이미지 내 입자의 위치를 결정할 수 있다.

[0041] 특정 실시예에서, 변환 파라미터는 방사방향 성분 및 상수 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 도 4는 변환 파라미터를 한정하는데 사용될 수 있는 방사방향 움직임 및 상수 움직임을 일 실시예를 도시한다. 상수 움직임은 필터 휠의 광학 효과에 의해 유도될 수 있다. 도 4에 도시된 바와 같이, p_0 는 제1 이미지에서 입자의 위치를 도시하고, 유사하게 p_1 은 제2 이미지에서 입자의 위치를 도시한다. 움직임은 2개의 성분, 즉 (1) 상수 움직임을 벡터 s , 및 (2) 방사방향 움직임 a 의 조합으로 한정될 수 있다. 방사방향 성분은 제1 이미지 내 입자의 위치와 이미지의 중심 O 사이의 거리에 비례할 수 있다. 그리하여, p_1 의 위치는 수식 1을 사용하여 결정될 수 있다 :

[0042]
$$p_1 = T(p_0) = p_0 + s + a(O - p_0) \quad (1)$$

[0043] 수식 1 및 변환 파라미터(예를 들어, a 및 s 에 의해 한정된)를 사용하여, 제1 이미지에서 입자의 위치는 결정될 수 있다. 전술된 바와 같이, 수식 1(성분 a 및 s 을 사용하여)은 개시된 방법의 특정 실시예를 반영한다. 변환 파라미터는 단일 성분 또는 심지어 다수의 성분을 포함할 수 있다. p_0 및 p_1 사이의 관계는 반드시 선형일 필요가 없어서 심지어 비선형일 수 있다.

[0044] 일부 실시예에서, 변환 파라미터를 계산하는 단계(206)는 제2 이미지에서 입자의 추정된 위치를 추정하는 단계(208)를 포함할 수 있다. 전술된 바와 같이, 피크 검색 알고리즘과 같은 알고리즘은 제2 이미지에서 입자의 위치를 찾을 수도 있고 찾지 못할 수도 있다. 이러한 알고리즘은 제2 이미지에서 입자의 위치를 추정하는데 사용될 수 있다. "최대 적분 위치"라고 언급되는 다른 방법은 아래에 보다 상세히 설명된다.

[0045] 추정된 위치 중 하나 이상에 기초하여, 잠재적인 변환 파라미터가 계산될 수 있다(210). 예를 들어, 단일 포인트 쌍(예를 들어, p_0 및 추정된 p_1)은 하나 이상의 잠재적인 변환 파라미터를 한정하는데 사용될 수 있다. 그러나, 일 실시예에서, 하나를 초과하는 성분을 포함하는 변환 파라미터는 잠재적인 변환 파라미터를 결정하는데 하나를 초과하는 포인트 쌍을 요구할 수 있다. 하나를 초과하는 포인트 쌍은 잠재적인 변환 파라미터의 세트를 한정하는데 사용될 수 있고, 여기서 각 쌍은 단일 잠재적인 변환 파라미터를 한정할 수 있다. 일부 실시예에서, 잠재적인 변환 파라미터 세트를 분석하는 것에 의해, 최적 변환 파라미터가 결정될 수 있다(212). 간단한 실시

예에서, 최적 변환 파라미터를 결정하는 단계는 잠재적인 변환 파라미터의 세트의 평균(average), 산술평균(mean), 최빈값(mode) 등을 취하는 단계를 포함할 수 있다. 허프 변환을 사용하는 다른 방법은 아래에 보다 상세히 설명된다.

[0046] 일부 실시예에서, 제2 이미지에서 입자의 위치를 추정하는 단계(208)는 제2 이미지 및 제1 이미지 내 입자의 위치에 기초하여 최대 적분 위치를 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 도 5(a)는 최대 적분 위치(예를 들어, 추정된 p_1)를 찾는 일 실시예를 도시한다. 최대 적분 위치를 찾는 단계는 제1 이미지에서 p_0 의 위치에 기초하여 제2 이미지에서 p_1 의 위치를 추정하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 최대 적분 위치를 찾는 단계는 제2 이미지에서 포인트 p_0 의 위치를 찾는 것을 포함한다. 입자 p_0 의 원래의 위치는 도 5(a)에 도시된다. 최대 적분 위치를 찾는 단계는 p_0 주위에서 특정 거리에 이미지를 분석하는 단계를 더 포함할 수 있다. p_0 주위에서 이 특정 거리는 분석될 영역을 한정할 수 있다. 도 5(a)에서, 정사각형 내에 포함된 이미지의 일부분이 분석될 수 있다. 보다 구체적으로, 이 도면에서, 정사각형은 p_0 로부터 각 방향으로 3개의 픽셀에 의해 한정된다. 여러 실시예에서 이 거리는 임의의 개수의 픽셀 또는 다른 메트릭일 수 있다. 일부 실시예에서, p_0 주위에서 특정 거리는 (예를 들어, 반경에 기초하여) p_0 주위에서 원으로 한정될 수 있다.

[0047] 최대 적분 위치를 찾는 단계는 영역 내 하나 이상의 포인트 q 에 대해 q 에 중심을 둔 적분된 강도를 연산하는 것을 더 포함할 수 있다. 이 도면에 도시된 바와 같이, 분석될 영역(예를 들어, 정사각형 박스) 내 픽셀의 세트는 포인트 q 의 세트를 한정할 수 있다. 각 포인트 q 에 대해, 적분된 강도는 연산된다. 이 도면의 특정 실시예에서, 적분될 영역은 원(예를 들어, 2.5 픽셀의 반경을 갖는)으로 한정된다. 다른 실시예에서, 적분될 영역은 정사각형(예를 들어, 2.5 픽셀의 측면 길이의 절반을 갖는)으로 한정될 수 있다. 일부 실시예에서, 적분 강도를 최대화하는 q 의 값은 제2 이미지에서 입자의 위치(예를 들어, p_1)인 것으로 추정된다.

[0048] 도 5(a)에 도시된 바와 같이, 이 특정 실시예에서, 최대 적분 위치 방법은 제2 이미지에서 입자의 위치(예를 들어, p_1)를 정확히 식별한다. 대조적으로, 도 5(b)에서, 최대 적분 위치 방법은 제2 이미지에서 입자의 위치를 정확히 식별하지 않는다. 이 도면에서, 제2 이미지에는 "암(dim)" 입자 및 "명(bright)" 입자가 모두 있다. 제1 이미지에서 암 입자의 위치 p_0 가 주어지면, 제2 이미지에서 입자의 실제 위치는 이 도면에서 "정확한 비드 중심"으로 식별된다. 그러나, 인접한 입자와의 간섭하는 것으로 인해, 포인트 p_1 은 최대 적분 위치로 발견된다. 도 5(b)에 도시된 입자의 추정된 위치는 외부에 있는 것(outlier)이다. 도 5(a)에 있는 포인트(p_0 및 p_1) 쌍을 사용하여 "정확한" 변환 파라미터를 계산할 수 있었으나, 도 5(b)에 있는 포인트 쌍은 "부정확한" 변환 파라미터를 초래할 수 있다.

[0049] 도 5에 대해 진술된 방법 단계는 수식 2 및 수식 3에 대해 특정 실시예에서 설명된다. 수식 2는 적분 반경(r)을 갖는 포인트(p)에 대해 제2 이미지(예를 들어, RP) 내 픽셀의 합으로 $f(p)$ 를 정의한다. 수식 3은 p_0 에서 거리 (m) 미만의 모든 점(p_1)에 있는 제2 이미지(예를 들어, RP)의 적분된 강도의 세트로 $K(p_0, m)$ 를 정의한다.

[0050]
$$f(p) = \sum_{\{q: \|q-p\| < r\}} RP(q) \quad (2)$$

[0051]
$$K(p_0, m) = \{f(p_1) : \forall p_1; \|p_1 - p_0\| < m\} \quad (3)$$

[0052] 제1 이미지에서 입자 p_0 의 중심이 주어지면, 제2 이미지에서 이 입자의 최대 적분 위치는 (이 특정 실시예에서) 위치 p_1 으로 정의될 수 있고, 여기서 $f(p_1)$ 는 $K(p_0, m)$ 의 최대값이다. 여기서, m 은 제1 이미지로부터 제2 이미지로 입자의 최대 검출가능한 움직임이다.

[0053] 제2 이미지에서 입자의 위치를 추정하는 단계(208) 후, 잠재적인 변환 파라미터 세트는 계산될 수 있고, 이 변환 파라미터의 세트는 최적 변환 파라미터를 결정하는데 사용될 수 있다. 도 5에 대해 설명된 바와 같이, 포인트 쌍의 일부(예를 들어, p_0 및 추정된 p_1)는 "정확"할 수 있다. 즉, 추정된 p_1 은 제2 이미지 내 입자의 실제 위치에 대응한다. 마찬가지로, 포인트 쌍의 일부는 "부정확"할 수 있다. 포인트 쌍의 많은 것은 옳을 수 있으므로 (예를 들어, 모든 쌍의 세트에서 p_1 이 정확히 추정된 것이 아닐 수 있어서), 세트의 분석은 최적 변환 파라미터

를 드러낼 수 있다.

[0054] 특정 실시예에서, 잠재적인 변환 파라미터는 각 포인트 쌍에 기초하여 계산될 수 있다. 나아가, 변환(예를 들어, 허프 변환)이 사용될 수 있고, 여기서 각 포인트 쌍은 잠재적인 변환 파라미터를 "투표(vote)"한다. 따라서, 최적 변환 파라미터는 대부분 전체 투표를 취한 잠재적인 변환 파라미터일 수 있다. 사용될 수 있는 대안적인 알고리즘은 1) p_0, p_1 쌍의 랜덤 샘플 일치(random sample consensus)(RANSAC) 및 2) 제일 먼저 구체적으로 p_0, p_1 을 0에 가까이 선택하여 변수를 제거하여 a 의 효과를 제거하고, s 에 대해 풀어서, s 및 나머지 p_0, p_1 쌍을 사용하여 a 에 대해 푸는 것을 포함할 수 있다.

[0055] 잠재적인 변환 파라미터를 계산하는 단계(210) 및 최적 변환 파라미터를 결정하는 단계(212)의 특정 실시예는 수식 4 및 수식 5에 대해 아래에 설명된다. 이 실시예는 수식 1에 의해 한정된 방사방향 및 상수 성분을 갖는 변환 파라미터를 사용한다. 수식 4는 s 에 대해 수식 1을 풀고, 수식 5는 a 에 대해 수식 1을 푼다.

[0056]
$$s = p_1 - p_0 - a \cdot (0 - p_2) \tag{4}$$

[0057]
$$a = \frac{(0 - p_0)^T (p_1 - p_0 - s)}{\|0 - p_0\|^2} \tag{5}$$

[0058] 아래 의사 코드(pseudo code)는 파라미터 V (예를 들어, 허프 공간 또는 투표 공간)를 도입한다.

[0059] 1) 어레이 V 를 0으로 초기화한다

[0060] 2) A 내 각 값 a 에 대해 다음을 수행한다

[0061] 각 쌍 p_0, p_1 에 대해, 다음을 수행한다

[0062] $s(p_0, p_1, a)$ 를 연산한다

[0063] s 를 S 에서 가장 가까운 양자화된 값 s' 으로 근사화(Coerce)한다

[0064] $V[s'] [a]$ 를 증분한다

[0065] 3) S 내 각 값 s 에 대해 다음을 수행한다

[0066] 각 쌍 p_0, p_1 에 대해 다음을 수행한다

[0067] $a(p_0, p_1, s)$ 를 연산한다

[0068] a 를 A 에서 가장 가까운 양자화된 값 a' 으로 근사화한다

[0069] $V[s] [a']$ 를 증분한다

[0070] 특정 실시예에서, 벡터 s 는 S 의 세트에서 변할 수 있다. 예를 들어, 세트 S 는 $\langle -3, -3 \rangle$ 로부터 $\langle 3, 3 \rangle$ 로 변하도록 한정될 수 있고, S 는 매 1/5 픽셀마다 양자화될 수 있다. S 의 이러한 세트는 30개의 가능한 변동을 양산할 수 있다. 이 기술 분야에 통상의 지식을 가진 자라면 세트 S 는 S 의 범위를 증가/감소시키거나 양자화 팩터를 변화시키는 것에 의해 더 크거나 더 작게 한정될 수 있다는 것을 인식할 수 있을 것이다. 스칼라 a 는 A 의 세트에서 변할 수 있다. 예를 들어, 세트 A 는 -0.0004 로부터 0.0004 로 변하도록 정의될 수 있고 매 0.0001 단계마다 양자화될 수 있다. A 의 이러한 세트는 80의 사이즈를 구비한다. 이미지가 2048×2048 개의 픽셀을 구비하는 실시예에서, a 에서 매 0.001 변화마다 이미지 바운더리에서 방사방향 움직임의 대략 1픽셀에 대응한다(0 으로부터 이미지의 에지까지의 거리는 1024 개의 픽셀이므로). -0.004 내지 0.004 의 범위는 방사방향 움직임에서 대략 4개의 픽셀을 검출할 수 있다. 이 기술 분야에 통상의 지식을 가진 자라면 세트 A 는 양자화 범위를 변화시키는 것에 의해 변화될 수 있다는 것을 인식할 수 있을 것이다. S 또는 A 의 범위를 증가시키면 방사방향 및 스칼라 움직임이 더 큰 성분을 검출할 수 있다. 나아가, 더 정밀한 양자화를 사용하면 최적 변환 파라미터를 더 정밀하게 결정할 수 있다.

[0071] 도 6은 어레이 V 의 일부의 특정 예시를 도시한다. s 는 2차원 벡터이므로, 이는 x 축과 y 축에 표시된다. 도시된 바와 같이, S 는 두 축을 따라 -3 으로부터 3 으로 변환한다. 성분 a 은 z 축에 (수직으로) 표시되고, A 는 -0.004 로부터 0.004 로 변환한다. 도면 (a), (b), (c), 및 (d) 각각은 어레이 V 의 슬라이스를 표시한다. 도시된 바와 같이,

도 6(c)은 투표 공간에서 최고 피크를 표시한다. 이 피크는 양자화된 위치 $a=0.0009$, $s=<-0.4, 0.4>$ 에서 발생한다. 그러나, 양자화된 위치는 "최적 변환 파라미터"가 아닐 수 있다. 일부 실시예에서, 피크 위치에 대해 투표 공간의 볼륨 내 질량 중심을 연산하면 최적 변환 파라미터, 즉 $a^*=9.07 \times 10^{-4}$ 및 $s^*=<-0.3684, 0.3800>$ 를 양산한다.

[0072] 일부 실시예에서, 본 방법(200)은 제2 이미지에 변환 파라미터를 적용하는 단계(214)를 더 포함할 수 있다. 이 실시예에서, 계산된 변환 파라미터(예를 들어, 최적 변환 파라미터)는 제1 이미지 내 입자의 위치에 기초하여 제2 이미지 내 입자의 위치를 결정하도록 사용될 수 있다. 예를 들어, 수식 1을 사용하여 최적 변환 파라미터 값 a 및 s 은 각 입자의 움직임 결정하는데 사용될 수 있다.

[0073] 일부 실시예에서, 제2 이미지에 변환 파라미터를 적용하는 단계(214) 전에, 에러 벡터가 계산될 수 있다. 따라서, 에러 벡터는 변환 파라미터를 계산할 때 적어도 하나의 에러 소스를 설명할 수 있다. 구체적으로, 에러 벡터는 이웃 입자의 영향을 고려할 수 있다. 나아가, 이웃 입자는 주어진 입자에 힘을 적용하여 주어진 입자가 시간에 따라 이동하게 할 수 있다. 에러 벡터는 수식 6에 한정된다.

[0074]
$$\varepsilon = p_1 - T(p_0; a^*; s^*) = p_1 - p_0 - s^* - a^*(O - p_0) \quad (6)$$

[0075] 도 7에 도시된 바와 같이, 각 입자 q 는 p_0 에 힘을 가할 수 있다. 보다 구체적으로, 이 힘은 입자들 사이에 자기력을 포함할 수 있다. 입자 q 에 의해 가해지는 힘은 수식 7에 한정된 방향을 구비할 수 있고, 입자 q 에 의해 가해지는 힘은 수식 8에 의해 한정된 크기를 구비할 수 있다. 입자 q 에 의해 가해지는 힘의 크기는 q 에서 p_0 까지의 거리의 제곱에 반비례한다. q 와 p_0 사이의 거리의 제곱을 계산하는 것에 더하여, 수식 8은 변수 g 를 도입한다. 모든 이웃 비드 q 에 의해 p_0 에 가해지는 힘을 결합한 총 에러 벡터는 수식 9에서 서로 합산된다.

[0076]
$$\text{방향} = \pm(q - p_0) \quad (7)$$

[0077]
$$\text{크기} = \frac{g}{\|q - p_0\|^2} \quad (8)$$

[0078]
$$\varepsilon = g \sum_{q \in Q} \frac{(q - p_0)}{\|q - p_0\|^2} \quad (9)$$

[0079] g 의 최적값이 발견되면, 수식 1은 에러 벡터를 설명하도록 수정될 수 있다. 아래 수식 10은 방사방향 성분, 상수 성분 및 에러 성분을 설명한다:

[0080]
$$p_1 = T(p_0) = p_0 + s + a(O - p_0) + g \sum_{q \in Q} \frac{(q - p_0)}{\|q - p_0\|^2} \quad (10)$$

[0081] 최적 변환 파라미터의 계산과 유사하게, 에러 성분은 에러 성분에 대해 잠재적인 값의 세트를 추정하고 에러 성분의 최적값을 계산하는 것에 의해 결정될 수 있다. 수식 11은 주어진 점 p 에 대해 주어진 반경 내에 있는 입자 q 로 둘러싸여 세트 Q 를 형성하는 g 를 계산하는 방법을 도시한다.

[0082]
$$W = \sum_{q \in Q} \frac{(q - p_0)}{\|q - p_0\|^2}$$
 라 하면

[0083]
$$g = \frac{W^T \varepsilon}{\|W\|^2} \quad (11)$$

[0084] g 의 최적값은 다음 의사 코드를 사용하여 계산될 수 있다:

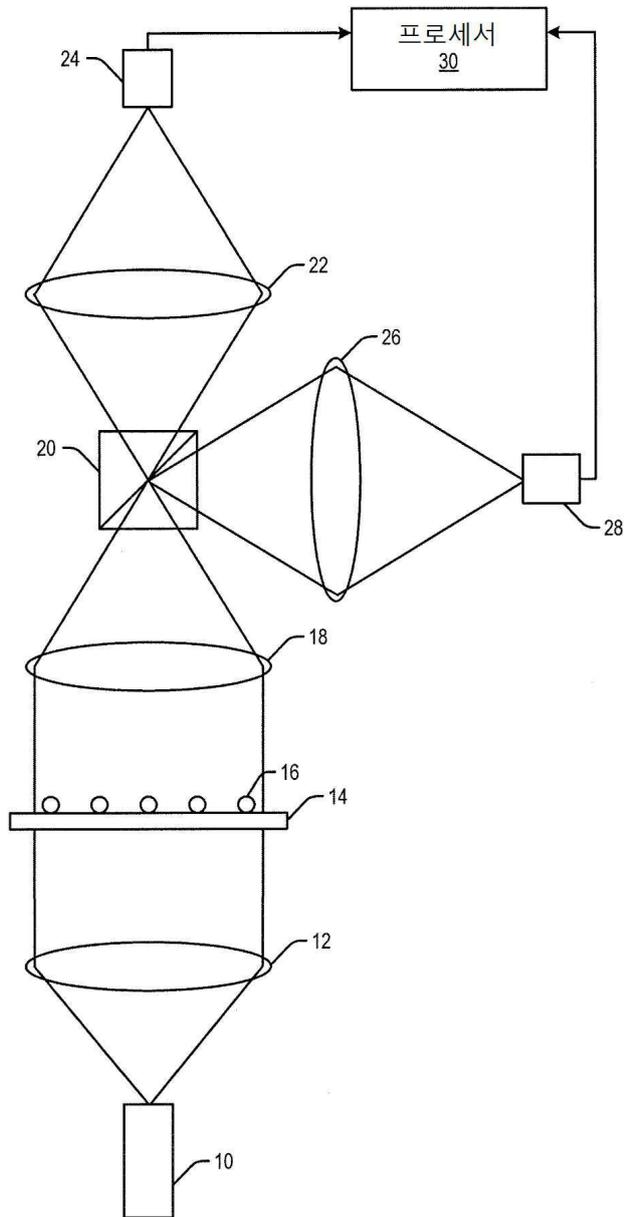
[0085] 1) 각 p_0, p_1 쌍에 대해 다음을 수행한다

[0086] ε 을 연산한다

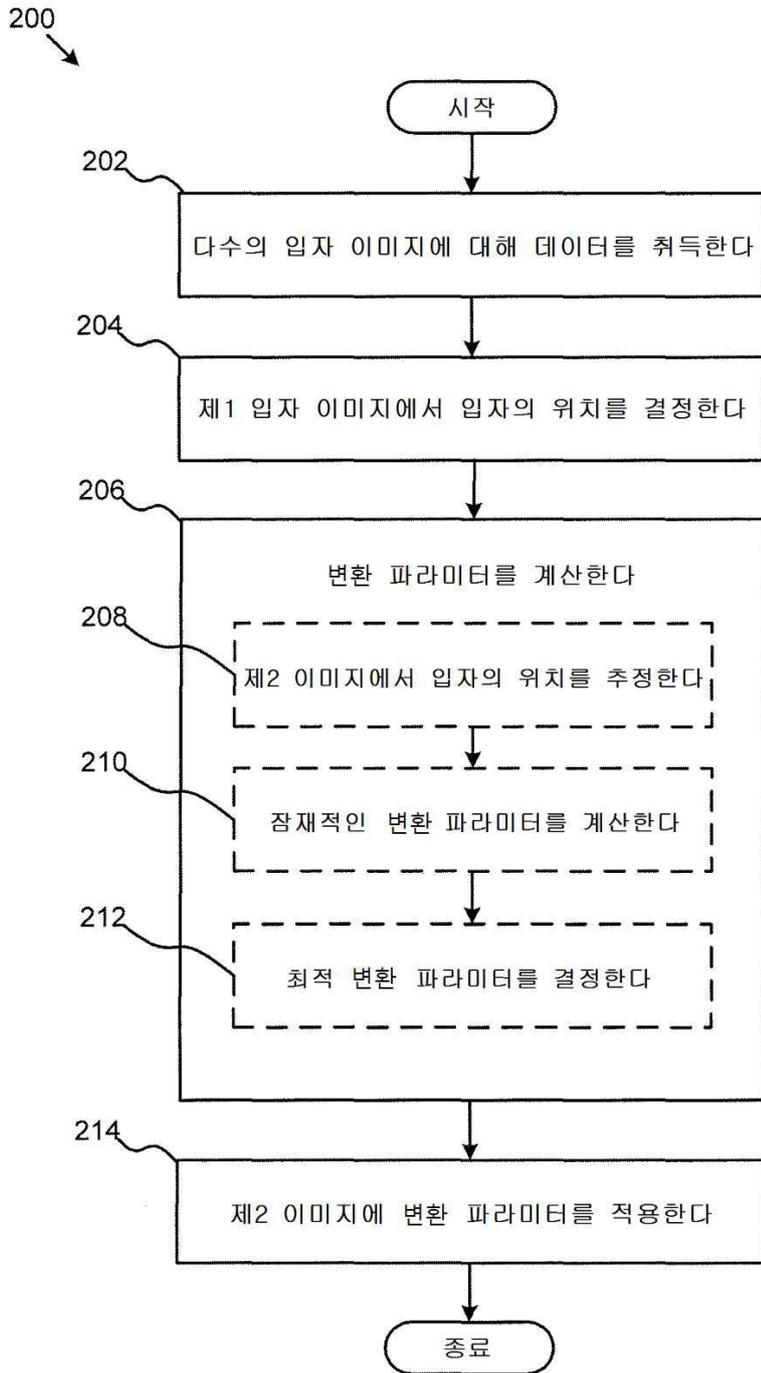
- [0087] Q를 p0에 "가까운" 이웃 입자로 정의한다
- [0088] W를 연산한다
- [0089] g를 연산한다
- [0090] g가 지정된 바운드(예를 들어, -20 내지 0) 내에 있으면, G에 레코드하고 G로부터 최적값 g^* 를 선택한다
- [0091] 전술된 바와 같이, a , s , 및 g 의 최적값은 제1 이미지와 제2 이미지 사이에 입자의 움직임을 결정하는데 사용될 수 있다.
- [0092] 이 본 발명의 잇점을 가지는 이 기술 분야에 통상의 지식을 가진 자라면 본 발명이 이미지 데이터를 처리하는 컴퓨터로 구현되는 방법, 저장 매체 및 시스템을 제공하는 것에 사용될 수 있다는 것을 인식할 수 있을 것이다. 본 발명의 여러 측면의 추가적인 변형과 대안적인 실시예는 본 상세한 설명을 고려하면 이 기술 분야에 통상의 지식을 가진 자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 상세한 설명은 단지 예시를 위한 것이고 이 기술 분야에 통상의 지식을 가진 자에 본 발명을 수행하는 일반적인 방식을 교시하기 위한 것으로 해석되어야 한다. 본 명세서에 설명되고 도시된 본 발명의 형태는 현재 시점에서 바람직한 실시예로 취해진 것으로 이해된다. 여러 요소 및 물질이 본 명세서에 설명되고 도시된 것 대신에 사용될 수 있고, 부분과 공정은 역전될 수 있고, 본 발명의 특정 특징은 본 발명의 상세한 설명의 잇점을 가진 후 이 기술 분야에 통상의 지식을 가진 자에게 명백할 수 있는 바와 같이 독립적으로 사용될 수 있다. 이하 청구범위에 설명된 본 발명의 사상과 범위를 벗어남이 없이 본 명세서에 설명된 요소에 여러 변형이 이루어질 수 있다.

도면

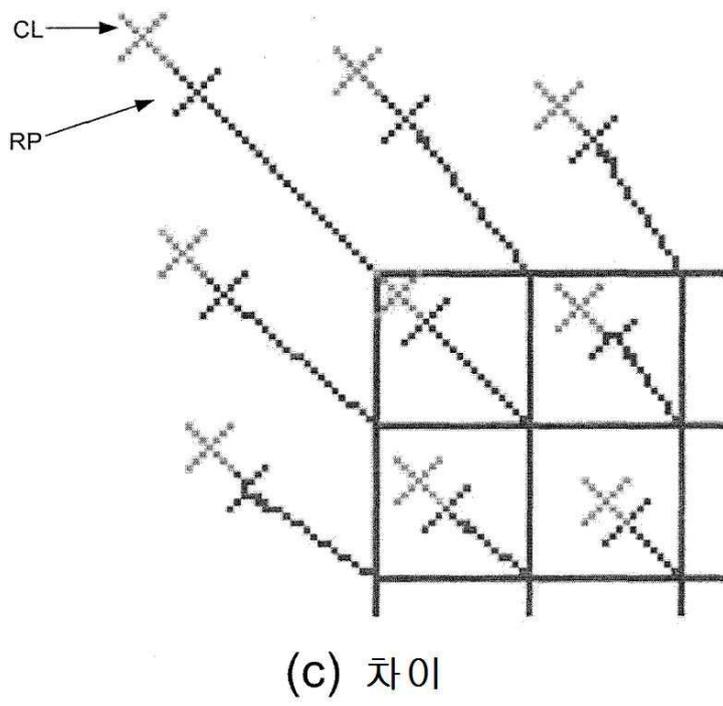
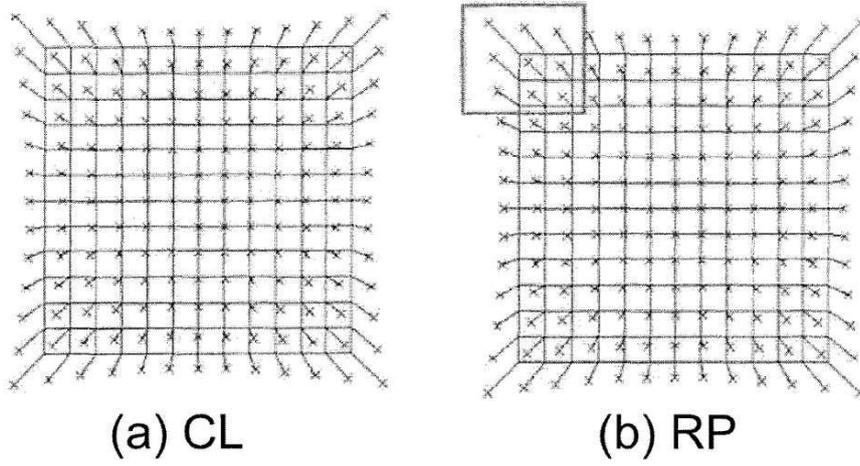
도면1



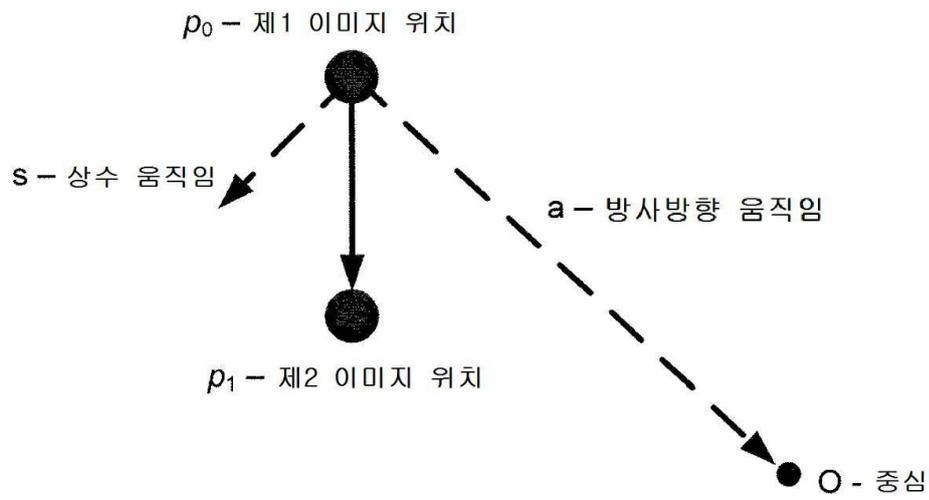
도면2



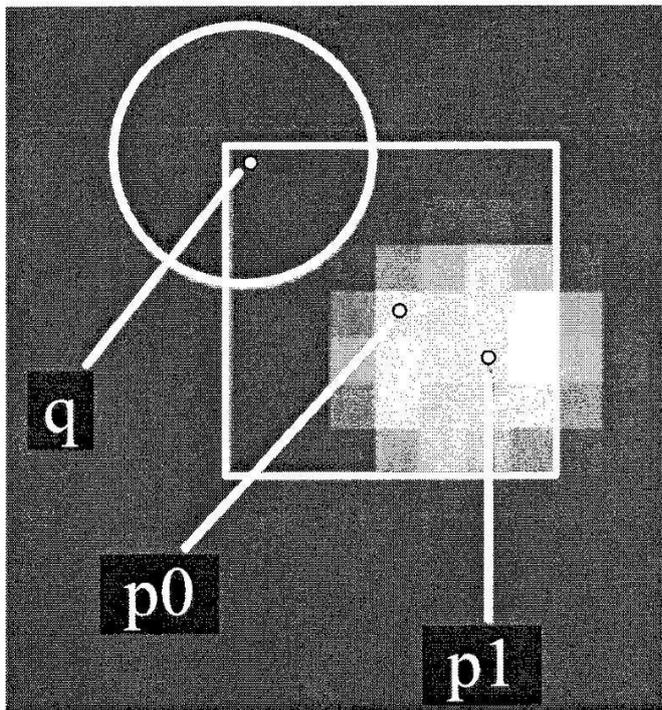
도면3



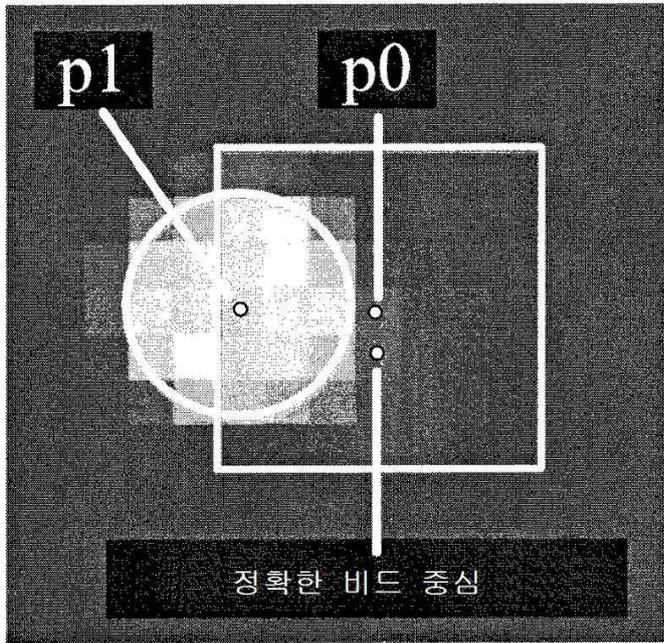
도면4



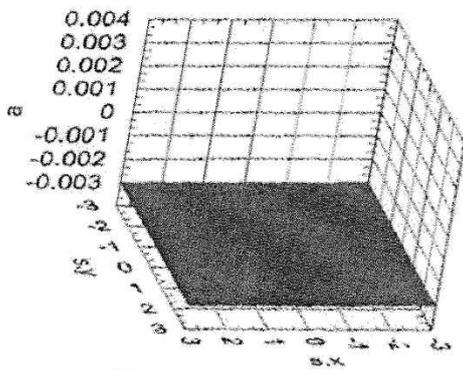
도면5a



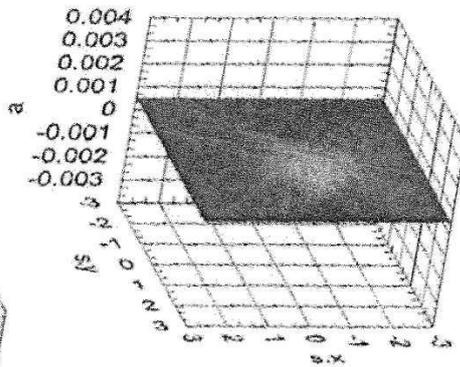
도면5b



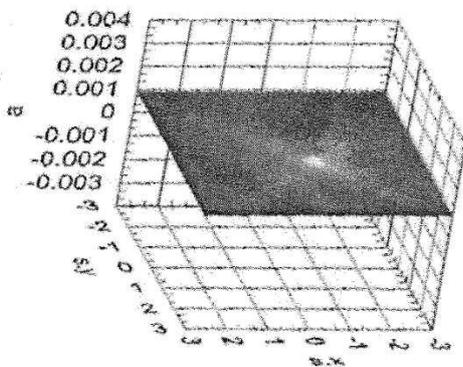
도면6



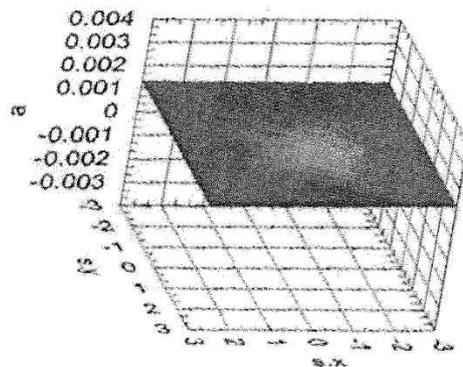
(a) $a = -0.0030$



(b) $a = .0005$

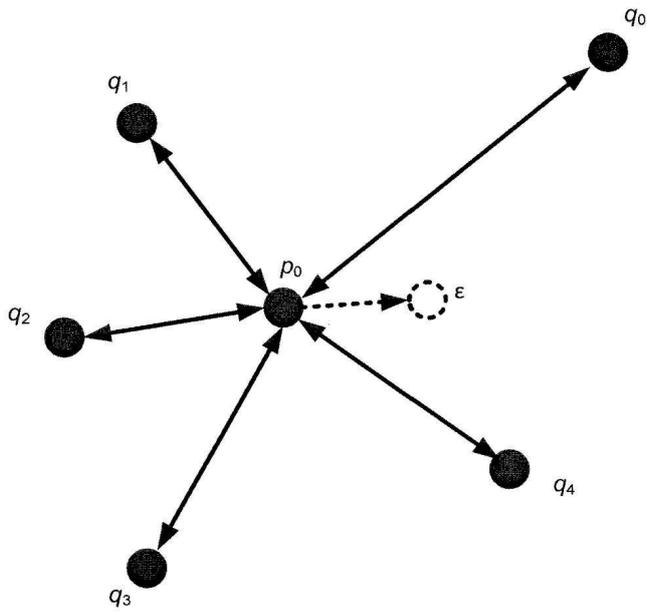


(c) $a = .0009$



(d) $a = .0013$

도면7



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 1

【변경전】

상기 제2 이미지

【변경후】

상기 제2 입자 이미지