

423402



F.C. 20-11-75

Int. Cl.: G01N

423402

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE UNA PATENTE DE INVENCION POR VEINTE AÑOS EN ES  
PAÑA A FAVOR DE CORNING GLASS WORKS, DE NACIONALI  
DAD NORTEAMERICANA, RESIDENTE EN CORNING, NEW YORK  
U.S.A.

S o b r e

APARATO AUTOMATIZADO PARA LA IDENTIFICACION DE UNA CELULA DE  
SANGRE EOSINOFILA, SOBRE UNA DIAPOSITIVA, FROTADA CON SANGRE.

423402

-2-



Esta invención se refiere a un aparato automatizado para la identificación de la célula de la sangre y, más particularmente, a la identificación de las células eosinófilas en dicho aparato.

- 5.- En el análisis de las muestras de sangre, la sangre es frotada en la diapositiva del laboratorio y a continuación se colorea el frotado. Contando los leucocitos del frotado teñido, los técnicos del laboratorio llevan a cabo lo que se denomina como diferencia de célula de sangre blanca.
- 10.- La automatización de este diferencial tiene un importante impacto económico porque la diferencia se establece con gran frecuencia en cada hospital. Una tesis de J.W. Bacus "clasificación automatizada de los leucocitos periféricos de la sangre por medio del proceso digital de la imagen", Universidad de Illinois, Chicago, 1971, describe un sistema automatizado.
- 15.-

En un sistema desarrollado se ha comprobado que, una unidad exploradora (en este caso una cámara de televisión) barre linealmente un blanco de vidición sometido a intensa iluminación que pasa a través de la diapositiva frotada. Dicho sistema se describe en la solicitud relacionada, número de serie 353.004.

20.-

De acuerdo con esta invención se identifica una célula de sangre eosinófila si el histograma de una imagen de la célula filtrada con azul es mayor que el histograma de una imagen de la célula filtrada con amarillo. Un histograma representa el número de puntos de la imagen de cada densidad óptica, Estos histogramas exhiben un número mínimo a una densidad óptica que corresponde con el umbral con la densidad óptica del citoplasma y el núcleo en una célula de sangre.

25.-

30.-



- Para otros tipos de célula de sangre, la densidad óptica de la imagen filtrada en azul es aproximadamente la misma que la de la imagen filtrada en amarillo por encima de este punto mínimo. Sin embargo se ha comprobado que la causa de que
- 5.- la célula eosinófila tiene gránulos rojos en el núcleo, el histograma de la imagen filtrada en azul por encima del mínimo exhibe una mayor densidad óptica que el histograma de la imagen filtrada en amarillo. Al comparar un histograma con el otro, es posible distinguir las células eosinófilas de las
- 10.- otras células en un frotado con sangre.

- Un microscopio de alta resolución, un sistema de filtrado óptico, una cámara de televisión y los medios de computación digital son interconectados con el fin de llevar a cabo de forma automática el análisis de acuerdo con esta
- 15.- invención.

Lo que antecede, y otros objetivos, características y ventajas de la invención se comprenderán mejor a través de la siguiente descripción más detallada y a través de las reivindicaciones unidas al presente.

- 20.- En los dibujos:

La figura 1ª muestra un diagrama esquemático del sistema automatizado para la identificación de la célula de sangre.

- 25.- La figura 2A muestra un histograma de una imagen filtrada en amarillo de una célula eosinófila.

La figura 2B muestra el histograma de una imagen filtrada en azul de una célula eosinófila.

Las figuras 3A y 3B muestran el aparato de computado digital que lleva a cabo esta invención, y

- 30.- La figura 4ª muestra una célula eosinófila.

423402



-4-

En la figura 1ª el microscopio de alta resolución 11 forma una imagen óptica de una célula de sangre sobre la diapositiva frotada con sangre 12. La óptica de detección de adquisición 13, la transmisión de la posición de la platina 14 y la transmisión del foco de la platina 15 se han provisto para enfocar el microscopio sobre una célula de sangre única. La óptica estandar 16 es seguida por un sistema óptico que incluye los separadores de haz 17 y 18 con el fin de producir un recorrido óptico partido en dos. En uno de los recorridos se encuentra situado un filtro azul 19, y en el otro recorrido hay un filtro amarillo 20.

Un detector 21, en este caso una cámara de television vidicon convierte las imágenes ópticas punto por punto en una distribución de carga electrónica explorada que representa la transmisión óptica de los puntos de cada imagen.

La salida de la cámara vidicón 21 se aplica a un analógico al convertidor digital -22- que produce las palabras digitadas que representan la densidad óptica de los puntos en cada una de las imágenes. Estas palabras digitales son almacenadas en la memoria 23.

Lo que se ha descrito hasta este momento es un sistema de identificación de célula de sangre automatizada. La solicitud relacionada, nº de serie 353.004, presentada el 20 de abril de 1973 por Douglas Gotter describe mejor un sistema semejante. El descubrimiento que se describe en dicha solicitud de patente ha sido incorporado al presente por referencia.

Las palabras digitales son transformadas en un histograma digitado que se almacena en la memoria de un ordenador digital de uso general 24, Normalmente, la manipulación de las palabras digitales será realizada sobre un computador



423402

-5-

digital de uso general 24. Sin embargo, se puede utilizar igualmente un ordenador de equipo físico para uso especial, y el aparato en cuestión será descrito con referencia a la figura 3.

- 5.- El sistema de la solicitud de patente de Cotter que se ha citado mas arriba produce palabras digitales de 12 bits. con 6 bits que representan un punto en la imagen azul y 6 bits que representan un punto en la imagen amarilla. Un gran número de puntos en cada una de las imágenes son explorados sucesivamente y las palabras digitales sucesivas representan la densidad óptica de estos puntos sucesivos.
- 10.- Como se ve en la figura 3, los 6 bits que representan la densidad óptica de un punto en la imagen amarilla han sido dispuestos dentro del registrador 25, y los 6 bits que representan la densidad óptica del punto correspondiente en la imagen azul han sido dispuestos en el registro 26. Estas palabras digitales son decodificadas de acuerdo con el nivel de densidad óptica del punto representado por la palabra. La palabra digital en el registro 25 es decodificada por 64 decodificadores . Solamente se muestran los decodificadores 27-29. Los 6 bits procedentes del registro 25 son aplicados al decodificador 27. Si la densidad óptica del punto que se está decodificando es completamente blanca, habrá un impulso de salida del decodificador 27. Si la palabra que se decodifica es el siguiente nivel de gris, habrá una salida del decodificador 28. Si la densidad óptica es completamente negra, habrá un impulso de salida del decodificador 29.
- 15.-
- 20.-
- 25.-

30.- Las salidas de impulso procedente de cada uno de los decodificadores son suministradas a los contadores designados con los números contador # 1 hasta contador # 64. La figura

423402



3B muestra un circuito similar para convertir las palabras de seis bits en cuentas del número de puntos que tiene distintos niveles de densidad óptica. Sesenta y cuatro decodificadores, incluyendo los decodificadores 30-32, producen unos impulsos de salida para cada punto que tenga uno de los sesenta y cuatro niveles de densidad. Los contadores # 1 - # 64 cuentan los impulsos que les llegan de cada uno de los decodificadores.

La figura 2A es un histograma contenido en forma digital en los contadores # 1 - # 64 de la figura 3A. Los números del contador se encuentran a lo largo de la abcisa, mientras que la cuenta de cada contador es la abcisa. La cuenta es el número de puntos en cada imagen que tiene cada uno de los sesenta y cuatro niveles detectados distintos de densidad óptica. Igualmente, la figura 2B es un histograma que representa las salidas de los contadores # 1 - # 64 de la figura 3B. La figura 2B es un histograma de la imagen de color azul.

Se ha comprobado que un indicador importante de la célula eosinófila es una imagen muy densa producida a través del filtro azul. La figura 4 muestra una célula eosinófila. El número de referencia 33 indica el fondo, el número de referencia 34 es el citoplasma de la célula y el número de referencia 35 es el núcleo de la célula. El citoplasma tiene gránulos rojos y el núcleo es oscuro y está segmentado. A causa de esto, la imagen azul en el histograma por encima del punto mínimo 36 (figura 2B) es mucho más densa que la del histograma filtrado en amarillo. El punto mínimo 36 corresponde por lo general al umbral de densidad óptica del citoplasma y el núcleo. A la izquierda del punto 36, se representa

423402



5.- por lo general, el número de puntos de densidad óptica más clara del fondo. Se ha comprobado que en la células eosinófilas la densidad óptica por encima de este punto mínimo es significativamente mayor para la imagen azul que para la imagen amarilla. El número de puntos en el histograma amarillo que tiene una densidad óptica mayor de  $T_y$  se denomina  $N_y$  y se puede describir como:

$$N_y = \sum_{i = T_y}^n f_y (i)$$

10.-

en la que  $f_y (i)$  es el número de puntos que tienen una densidad óptica determinada,  $i$  es el índice de los niveles de densidad óptica, y  $N$  es el número total de niveles de densidad ópticas que son detectados. En el ejemplo arriba citado

15.-  $N = 64$ . Igualmente, para la imagen azul:

$$N_b = \sum_{i = T_b}^n f_b (i)$$

20.- La relación de las imágenes de color  $R = \frac{N_b}{N_y}$  se encuentra en la gama de 1.5 - 2.5 para los eosinófilos. Para otros tipos de células (que no tienen gránulos teñidos de rojo) la relación  $R$  es de aproximadamente 0.9 - 1.2.

25.- La relación ofrece una detección consistente de la presencia eosinófila en un teñido de frotado de sangre periférico con teñido de Wright. El circuito de las figuras 3A y 3B determina esta relación. El comparador 37 sirve para comparar la cuenta de cada uno de los contadores desde el #1 hasta el #64, con el fin de determinar cual de los contadores es el que tiene la cuenta mínima. Por ejemplo, supongamos que

30.- el contador # 34 tiene el valor más bajo. La dirección del

423402

-8-



contador # 34 es entregada al sumador 38 y el sumador 38 suma el contenido de los contadores # 34 hasta el # 64. La salida del contador # 38 es la suma de la imagen amarilla  $N_y$ .

En una forma similar, el comparador 38 determina la cuenta mínima en los contadores para la imagen azul. Suponiendo que el contador # 22 tiene la cuenta mínima, la dirección del contador # 22 es entregada al sumador 39 que forma una suma de las cuentas de los contadores desde el # 22 hasta el # 64.

10.- Esto forma la suma  $N_b$  de la imagen azul que es aplicada al divisor 40. El divisor 40 produce la relación de la suma  $N_b$  de la imagen azul y la suma  $N_y$  de la imagen amarilla.

La señal de relación estará normalmente en la gama 1.5 - 2.5 para una célula eosinófila. Será de aproximadamente uno para todas las demás células. El comparador de salida 41 determina si la señal de relación excede del umbral de 1.5. Si lo hace, produce una salida que indica una célula eosinófila.

Aún cuando se ha descrito una realización determinada y ésta ha sido mostrada, diversas modificaciones se encuentran dentro del auténtico espíritu y alcance de la invención. En consecuencia, las reivindicaciones que se adjuntan pretenden cubrir dichas modificaciones.

N O T A

25.- En resumen, la presente solicitud recaerá sobre las siguientes reivindicaciones.

1ª.- Aparato automatizado para la identificación de una célula de sangre eosinófila, sobre una diapositiva frota-da con sangre, caracterizado porque comprende un microscopio de alta resolución que forma una imagen óptica de una célula

423402

-9-



- de sangre colocada sobre la diapositiva citada, dos filtros que tienen distintas características en cuanto al color, un sistema óptico que tiene un paso óptico de distribución doble, con uno de estos filtros colocado en cada paso, produciendo la célula eosinófila distintas imágenes en cuanto a
- 5.- la densidad óptica a partir de los dos filtros antes citados, un detector para convertir las imágenes ópticas de cada paso en señales eléctricas, un analógico para el convertidor digital que produce palabras digitadas que representan la densidad óptica de los puntos de cada imagen, medios para generar
- 10.- un histograma de densidad óptica de las dos imágenes desde los dos filtros distintos que se han citado más arriba, un comparador para comparar un histograma con el otro, y medios para producir una salida que indique una célula eosinófila,
- 15.- si uno de los histogramas es más denso ópticamente que el otro.

- 2ª.- Aparato automatizado para la identificación de una célula de sangre eosinófila, sobre una diapositiva frotada con sangre, según la reivindicación primera, caracterizado porque los medios para la generación de histogramas de densidad óptica comprenden, contadores para hacer la cuenta del número de puntos de cada una de las imágenes que tengan una densidad óptica determinada. produciendo dichos contadores un histograma que exhibe un número mínimo que representa una
- 20.- densidad óptica correspondiente por lo general al umbral del citoplasma y al núcleo de la célula eosinófila antes citada, un comparador determinante mínimo, siendo aplicadas las salidas del contador al comparador determinante del mínimo, y circuito de relación que forma la relación de la suma de las
- 25.- cuentas en los contadores por encima del mínimo en cada uno de los
- 30.-

423402

-10-



histogramas, siendo estos medios para producir una indicación de salida respondientes a la salida del circuito de relación cuando la salida es mayor de uno.

- 3ª.- Aparato automatizado para la identificación
- 5.- de una célula de sangre eosinófila, sobre una diapositiva fro-  
tada con sangre según la reivindicación primera, caracteriza-  
do porque uno de los filtros, es un filtro azul que produce  
una imagen filtrada azul y el otro filtro es un filtro ama-  
rillo que produce una imagen filtrada amarilla, teniendo la  
10.- célula eosinófila gránulos rojos en el núcleo que, cuando se  
reflejan sobre estos filtros proyectan una imagen ópticamen-  
te más brillante a través del filtro amarillo que la que se  
proyecta a través del filtro azul.

- 4ª.- Aparato automatizado para la identificación
- 15.- de una célula de sangre eosinófila, sobre una diapositiva fro-  
tada con sangre, según la reivindicación tercera, caracteri-  
zado porque el medio para generar histogramas de densidad óp-  
tica, comprende, medios de decodificación, siendo aplicada ca-  
da una de las palabras digitadas antes citadas al medio de  
20.- decodificación que produce distintas salidas de acuerdo con  
la densidad óptica representada por cada una de las palabras  
digitales, y primeros y segundos juegos de contadores, sien-  
do aplicadas las salidas de los decodificadores: para la ima-  
gen filtrada en azul a un juego de contadores, y siendo apli-  
25.- cadas las salidas de los medios de decodificación para la i-  
magen filtrada en amarillo, al otro juego de contadores, pro-  
duciendo estos contadores las cuentas que representan el nú-  
mero de las palabras digitadas de cada una de las imágenes  
que representa una densidad óptica con un nivel determinado

- 30.- 5ª.- Aparato automatizado para la identificación

423402

-11-



- de una célula de sangre eoxinófila, sobre una diapositiva fro-  
tada consangre, según la reivindicación cuarta, caracteriza-  
do porque los medios de comparación comprenden, un compara-  
dor de cuenta mínima que compara todas las cuentas de un jue-  
go con el fin de determinar un mínimo, primero y segundo me-  
dio de sumado, siendo aplicadas todas las cuentas que se en-  
cuentren por encima del mínimo en un juego de contadores al  
primer medio de sumado con el fin de formar una suma de fil-  
trado azul, y siendo aplicadas todas las cuentas que se en-  
cuentren por encima de éste mínimo en el segundo juego de con-  
tadores al segundo medio de sumado con el fin de formar una  
suma de filtrado amarillo, un divisor, siendo aplicada la su-  
ma del filtrado azul y la suma del filtrado amarillo al divi-  
sor para producir una señal de relación, y un comparador de  
salida, siendo aplicada la relación a dicho comparador de sa-  
lida, produciendo éste comparador de salida una indicación  
de salida si la señal de relación está por encima de uno.

- 6<sup>a</sup>.- APARATO AUTOMATIZADO PARA LA IDENTIFICACION  
DE UNA CELULA DE SANGRE EOSINOFILA, SOBRE UNA DIAPOSITIVA  
FROTADA CON SANGRE.

Según se describe en la presente memoria que consta  
de once hojas escritas a máquina por una sola cara, y dibujos

Madrid a 19 de Febrero de 1.974



423402

423402

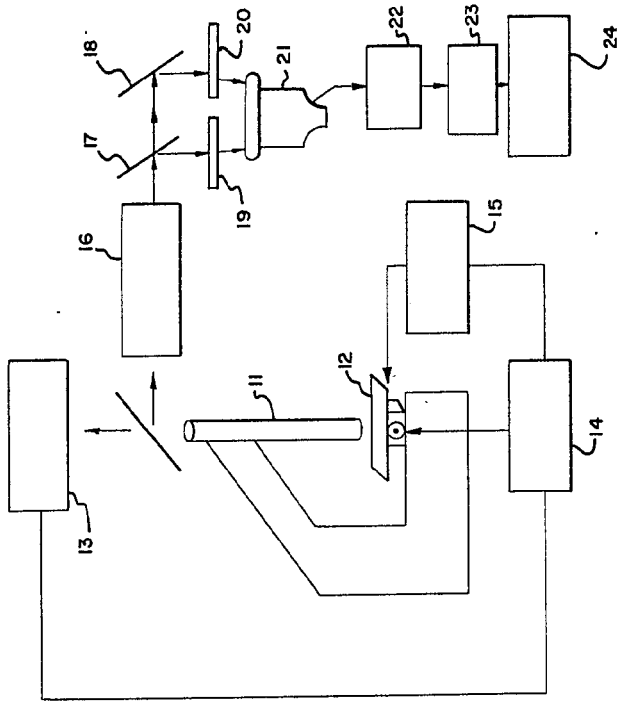


Fig. 1

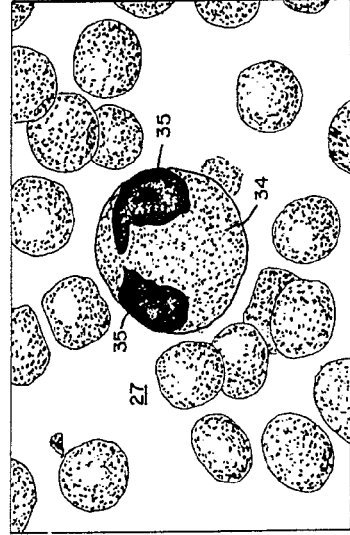
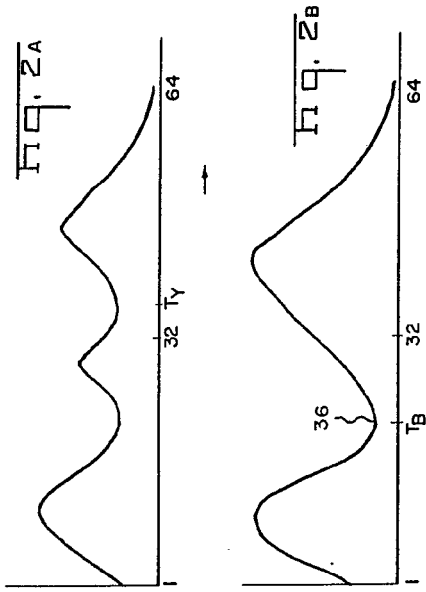


Fig. 2C

ESCALA VARIABLE  
Madrid, de 19 FEB 1976 19

*[Handwritten signature]*

423402

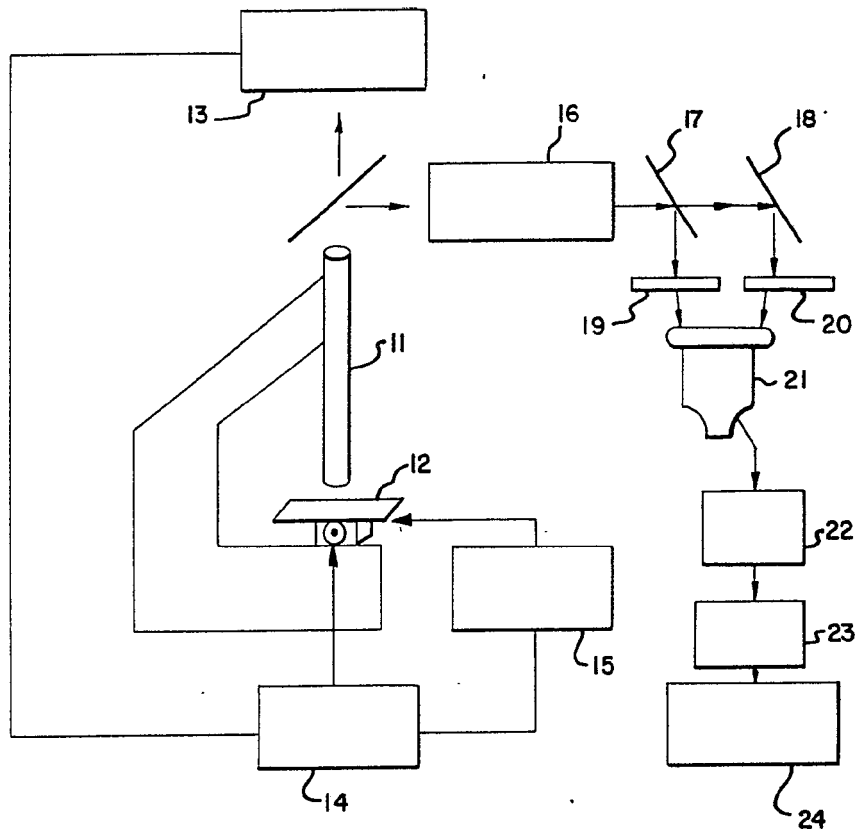
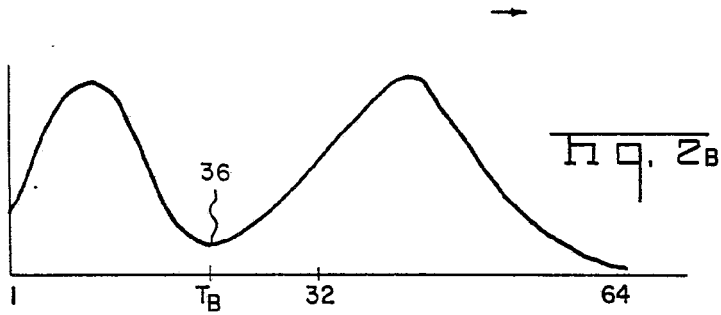
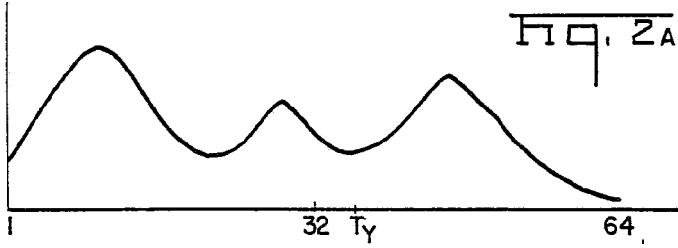


Fig. 1

423402



3  
20

22

23

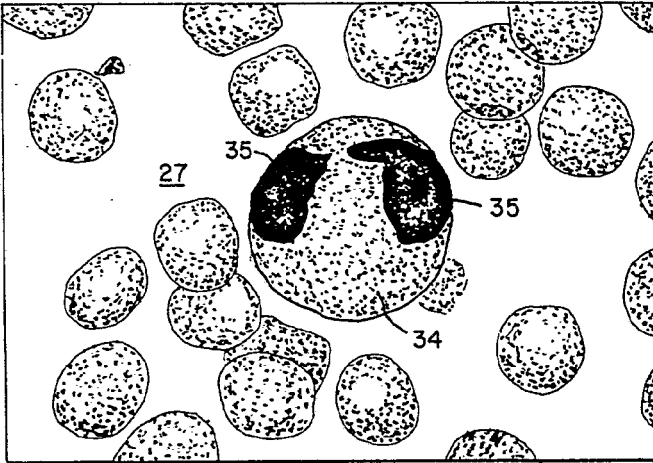
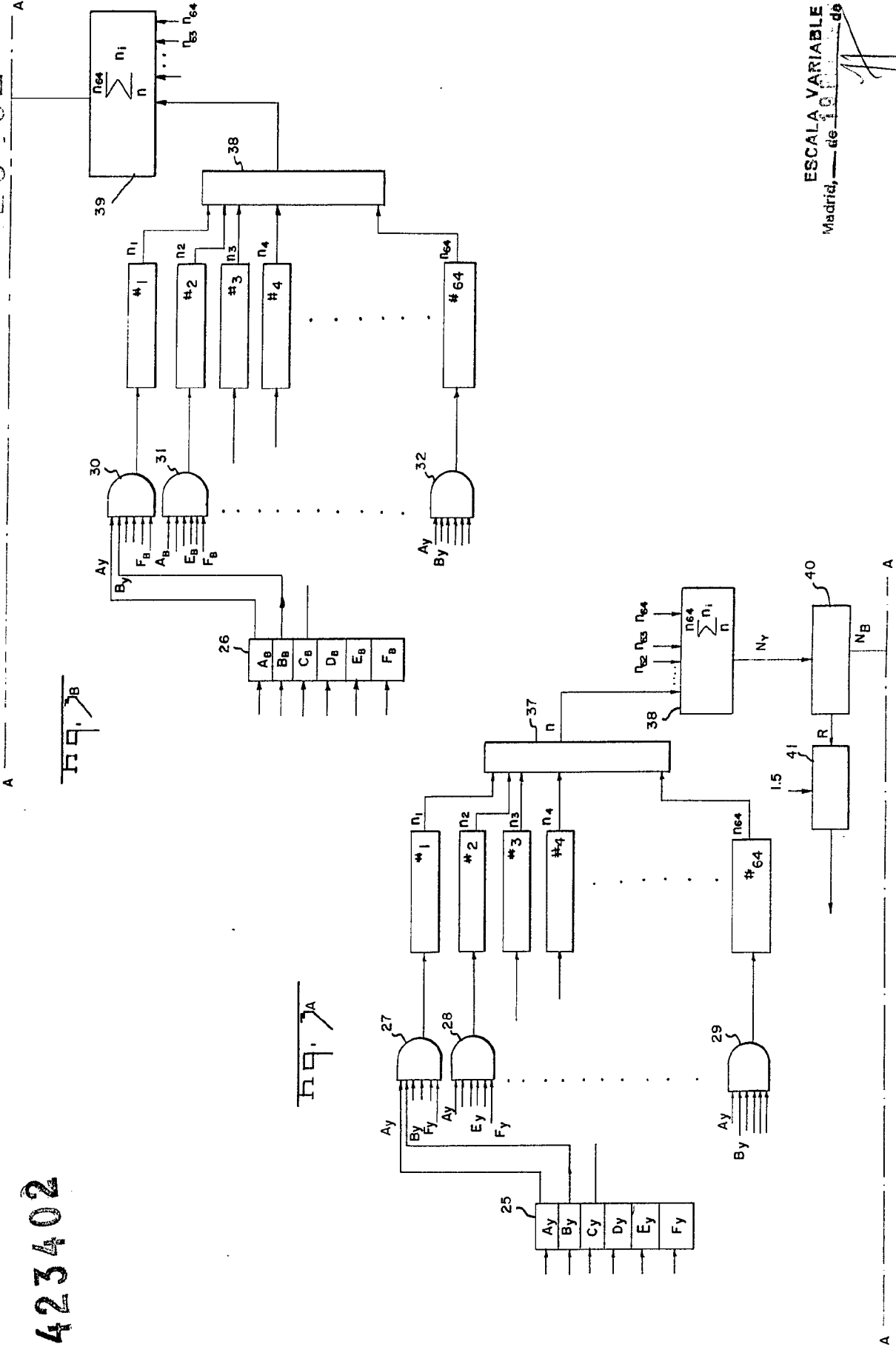


Fig. 4

ESCALA VARIABLE  
Madrid, de 19 FEB 1976 de 19

423402

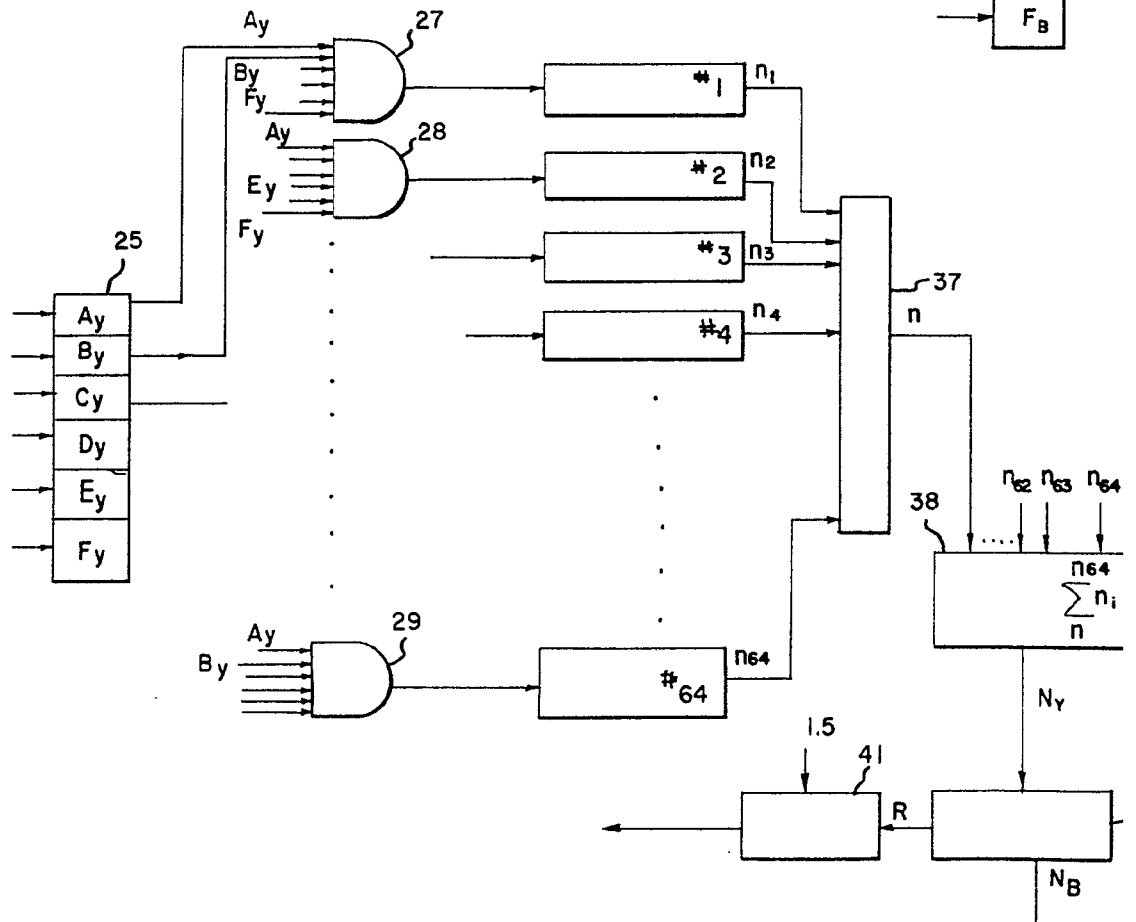
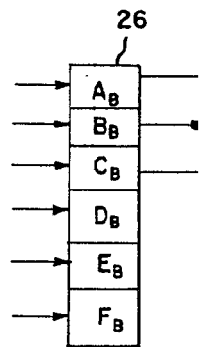
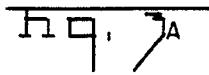
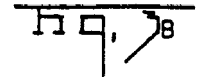
A23402



ESCALA VARIABLE  
Madrid, de 10 de 19...

423402

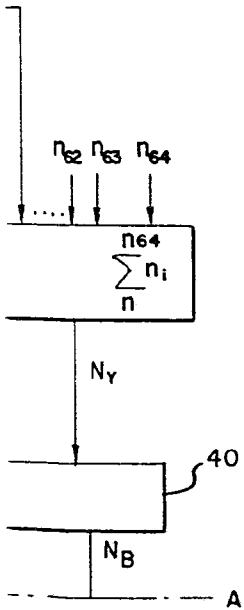
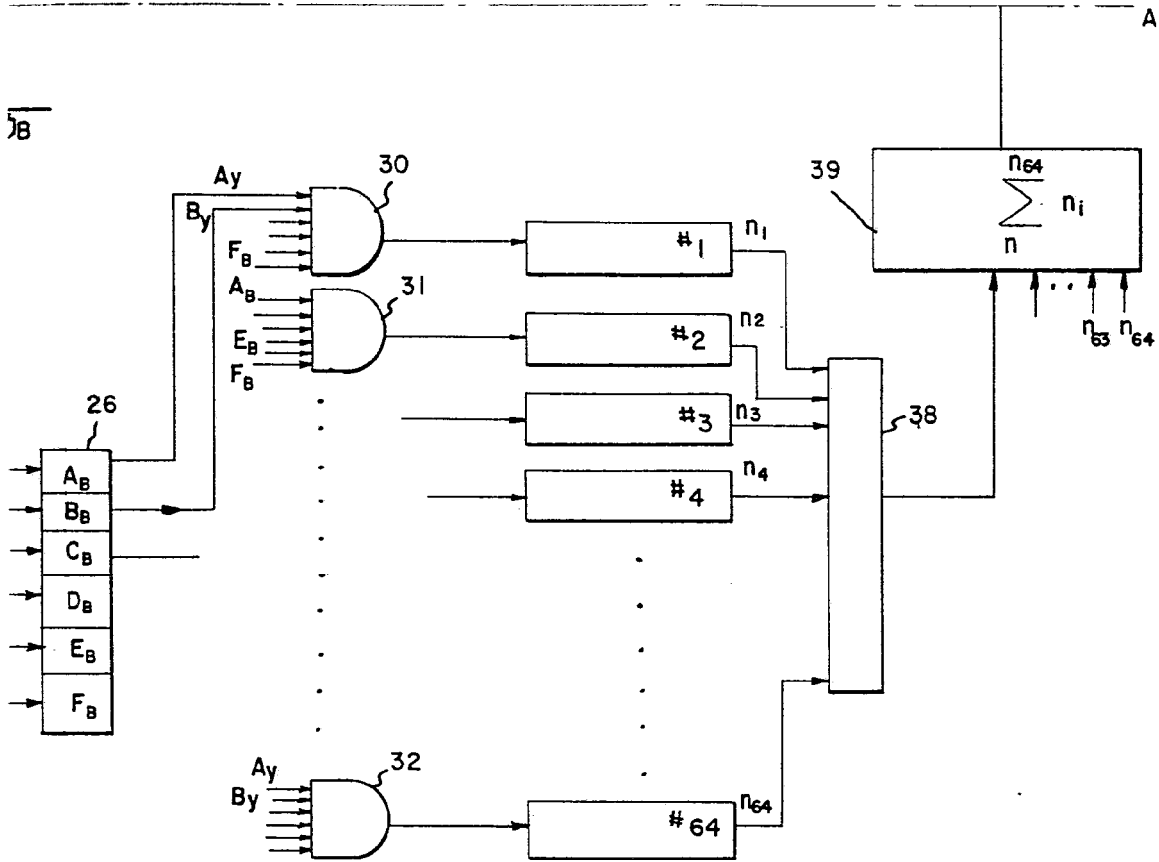
A \_\_\_\_\_



A \_\_\_\_\_



423402



ESCALA VARIABLE  
Madrid, de 19 Feb 1971 de 19