

Diss. ETH Nr. 8114

HOCHAUFLÖSENDE DIGITALKAMERA  
FÜR DIE ERFASSUNG VON  
QUASISTATISCHER BILDINFORMATION

ABHANDLUNG

zur Erlangung

des Titels eines Doktors der technischen Wissenschaften  
der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE  
ZÜRICH

vorgelegt von

Thomas Georg H.-R. Leemann

dipl. EL-Ing. ETH

geboren am 11. Juli 1951

von Meilen (ZH)

Angenommen auf Antrag von  
Prof. Dr. M. Anliker, Referent  
Prof. Dr. G. Guekos, Korreferent

Zürich 1986

## Zusammenfassung

Das Interesse, statische Bildszenen mit einer hohen spatialen Auflösung und einer feinen Graustufendifferenzierung analysieren zu können, gewinnt in der Medizin sowohl in der Praxis wie auch in der Forschung laufend an Bedeutung. Stellvertretend seien hier die Proteinbestimmungen mit Hilfe der zwei-dimensionalen Gel-Elektrophorese erwähnt. Die Schwierigkeit besteht dabei in der präzisen Erfassung der Position wie auch der Dichteverteilung der etwa 3000 bis 5000 'Spots', welche beim Menschen die verschiedenen Proteinmoleküle eines Zelltyps charakterisieren.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird ein versatiles, digitales Präzisionskamarasystem vorgestellt, das statische Bildszenen in bis zu 6 Millionen Bildpunkte aufzulösen vermag. Die maximale Grauwertdynamik eines einzelnen Bildpunktes überstreicht dabei einen Bereich von über 4000 Stufen.

Die Basis des optischen Systems bildet ein Hasselblad 500C/M Gehäuse, wobei das Filmmagazin durch eine Präzisionsmechanik ersetzt wird, welche einen linienförmigen Bildsensor auf einer motorisch verschiebbaren Bühne enthält, deren Repositioniergenauigkeit im Bereich von einem Mikrometer liegt.

Von besonderem Vorteil für die Motivwahl und die Bildfokussierung ist der im Hasselblad-Gehäuse integrierte Schachtsucher. Daneben profitiert der Anwender vom grossen Angebot an qualitativ hervorragenden Objektiven und Zubehörteilen des erwähnten Kamerasystems.

Der nach dem Prinzip der Ladungskopplung (CCD Technologie) arbeitende Sensor stellt 2048 lichtempfindliche Elemente zur Verfügung. Um eine möglichst hohe Bildqualität zu erreichen, wird der Sensor von seiner Umwelt durch eine Klimakammer isoliert und mit miniaturisierten Wärmepumpen (Peltier-Elemente) auf eine Betriebstemperatur von  $-10^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Die vom Sensor erzeugten Bilddaten werden im microprocessorgesteuerten Scanner Controller auf 12-Bit genau analog-zu-digital gewandelt und im integrierten Signalprocessor in Echtzeit bezüglich ihrer Offset-, Dunkelstrom- und Sensitivitätsunterschiede korrigiert und der übergeordneten Bildverarbeitungsstation zur Verfügung gestellt.

Besondere Bedeutung wurde der Bedienbarkeit des Kamerasystems beigemessen. Auf der einen Seite gewährleistet die äusserst flexible Schnittstelle der Scanner Hardware die problemlose Integration in das steuernde Computersystem. Andererseits erleichtert ein umfassender und in zwei Sprachebenen aufgegliederter Befehlssatz die Implementation der verschiedenen Funktionen des Bildscanners. Mit der einen, von der Anwendung her komplexeren Ebene, werden direkt die im System implementierten Grundfunktionen aufgerufen, wohingegen die zweite Sprachebene vorgefertigt Funktionssequenzen anbietet, die einfach zu benutzen sind, aber nicht die Flexibilität der Grundfunktionen aufweisen.

Auf der Basis eines IBM PC-AT Computersystems wurde ein digitales Bilderfassungssystem aufgebaut, das die Möglichkeiten des Bildabtastsystems voll nutzen kann. Das zu diesem Zweck entwickelte Softwaresystem erlaubt die Digitalisierung und Verarbeitung von statischen Bildszenen mit bis zu  $2048 \cdot 3000$  Bildpunkten, wobei Ausschnitte von  $1024 \cdot 1024$  Punkten mit 256 Graustufen zur Darstellung gebracht werden können.

In einer Pilotstudie wurde dieses Bildverarbeitungssystem in der Humanpathologie zur Untersuchung von histopathologischen Aspekten der männlichen Keimzelle eingesetzt. Dank der guten spatialen Auflösung wie auch der grossen Graustufendynamik wurde eine von der photographischen Schnittdokumentation her bekannte Bildqualität erreicht. Mit der Möglichkeit die Schnittdokumentation vom Pathologen instantan selbst zu erzeugen und am Bildschirm zu befunden, wird der zeitraubende und kostspielige Schritt der photographischen Auswertung und Archivierung eliminiert. Zudem kann er mit den Mitteln der digitalen Bildverarbeitung Strukturen, die vom mikroskopierenden Auge normalerweise nur schwer oder überhaupt nicht erkannt werden, sichtbar machen und in seine Diagnose mit einbeziehen.

## Summary

The interest in the possibility of analyzing images with a high spatial resolution and a very fine grey-level differentiation has become increasingly important in medical research and practice. A pressing need for better spatial and grey-level resolution exists for example in the field of two-dimensional gel electrophoresis. It is used for the identification of proteins and presents the problem of precise localization of the 3000 to 5000 spots and their optical density distribution which together characterize the various protein molecules of one cell type contained in the human plasma.

This dissertation describes a versatile digital camera which is capable of resolving up to 2048 · 3000 picture points and up to 4000 grey-levels. Its optical system is based on a Hasselblad 500C/M camera, in which the film magazine is replaced by a high-precision mechanical scanning device. It consists of a moving stage carrying a line-array image sensor and being driven by a stepping-motor. The overall positioning accuracy of the sensor stage is one micron.

The viewfinder integrated into the Hasselblad body is particularly advantageous for focussing and scene selection. In addition the vast choice of excellent lens systems and accessoires offered by Hasselblad ascertains numerous applications of the digital camera.

The image sensor is a charge-coupled device chip with 2048 light-sensitive photosites. To achieve a high image quality, the sensor is isolated from its surrounding by a climatic chamber and cooled to a working temperature of -10°C in order to improve the grey-level resolution. The analog output signal generated by each of the sensor elements is fed into a scanner controller and digitized by a 4MHz 12-bit analog-to-digital converter. With the aid of a signal processor in the controller the digitized signals are then corrected regarding their variations in offset, dark current and sensitivity.

In the design of the scanner system particular attention was given to user friendliness. To this end a highly flexible and intelligent interface was conceived which allows the controller to be connected to an image processing computer with minimal efforts. Also an integral command language was developed and implemented in order to facilitate the computer-controlled scanning operations. This command language is subdivided in two levels. One of these activates the very basic scanner functions, the other implements pre-programmed sequences of commands.

Based on an IBM PC-AT computer system, a digital image processing system has been developed, which is capable of fully exploiting the possibilities of the image scanner. The software system developed for this purpose enables the digitization and processing of quasi-static images with up

to  $6 \cdot 10^6$  pixels. Image sections of up to  $1024 \cdot 1024$  pixels with 256 grey-levels can be displayed on a special high-resolution monitor.

The described system has been tested in a pilot study in human pathology investigating the histopathological aspects of germ cells. Thanks to the spatial resolution and grey-level dynamics of the system the quality of the scanned image approached closely that of photographically generated pictures. The system enabled the pathologist to acquire and analyze the scenes 'on-line', i.e. without having to make use of a darkroom and magnification. Besides this it allowed for the visualization of image information within a grey-level interval that cannot be differentiated by human eyes.