

영역분할 기법을 이용한 염색체 표본 자동추출

o 염상희, *전계록, 이권순, 장용훈, 이상렬

(동아대학교 전기공학과, * 부산대학교 병원 의공학과)

Automated Chromosome Samples Extraction using Region Splitting Method

o Sang-Hee Eom, *Gye-Rok Jeon, Kwon-Soon Lee, Yong-Hoon Chang, Sang-Yeol Lee
(Dept. of Electrical Eng., Dong-A Univ., *Dept. of Biomedical Eng., Pusan National Univ.)

Abstract

Chromosome analysis is an important and difficult task for clinical diagnosis, for mutagen dosimetry, and for biological research. It is expensive, time consuming and imprecise when performed manually. Efforts to automate some or all of the procedures have continued for more than 30 years, with only limited success. An acquiring sample from chromosome group is not solved with automatic method. It is still performed by user. This paper represents the method of an automatic chromosome sample extraction which based on region splitting, and scan converted method.

1. 서 론

염색체(Chromosome)의 세포유전학(Cytogenetics)적인 해석은 인체의 유전학적 진단(Diagnosis) 및 일반 동식물에 관한 유전학 연구를 위하여 널리 사용되고 있다. 이러한 해석은 일반적으로 염색체의 핵형분석(Karyotype)을 통하여 이루어지며, 특히 산부나 태아의 핵형분석은 이상염색체를 임신 초기에 판별하여 태아의 이상유무를 진단하기 위하여 임상에서 널리 사용하고 있다. 즉, 유사분열 중기(Mitosis Metaphase)의 염색체를 해석하여 정상적인 염색체와 비교하고, 그 변이-염색체의 수, 형태학적 특징(Mopological Feature), 염색마디(Chromosome Bend)-를 조사하여 진단에 사용하고 있다. 그러나 이러한 염색체 해석은 고도로 숙련된 세포유전학 전문가에 의해 수행되며, 세포 배양, 염색(Stain), 슬라이드 제작, 관찰하기 용이한 염색체군(Chromosome Group)의 선택 및 사진 촬영, 인화된 염색체의 수작업에 의한 분리, 그리고 염색체 해석 및 핵형 작성이라는 매우 복잡하고 많은 작업이 요구된다. 이와같은 수작업은 염색체를 해석하기 위해 많은 시간이 소요되고 있다.

컴퓨터를 이용한 염색체의 자동 추출 및 해석은 1964년 Ledly[1]에 의하여 최초로 시도되어 임상 세포유전학 연구실에 유용하게 사용할 수 있음을 제시하였고, Neurath [2]-[4]는 현미경의 화상데이터로부터 염색체의 윤곽선(Conlour)을 추출하고, 동원체의 위치를 계산하는 간단한 알고리즘을 도입하여 염색체를 해석하는 시스템을 구성하였다. 1989년 Piper와 Granum[5]은 면적, 상대농도, 길이 외에 가중농도 분포함수(Weighted Density Distribution function)를 사용하여 동원체의 위치를 검출하는 새로운 알고리즘을 제안하여 염색체를 분류하였고, 1990년 Young, Mayall 및 Delft 그룹의 Lucas 등[6]은 염색체의 길이, 동원체 지수(Centromeric Index) 및 염색마디에

관한 특징 벡터를 사용하는 염색체 해석 시스템을 개발하였다. 그러나 이러한 연구노력의 대부분은 고가의 대형 컴퓨터를 이용한 장비이며, 전체 처리과정 중 염색체 표본들을 추출하기 위하여 운용자의 개입 비중이 상당히 높게 차지하였다[7][8]. 그러므로 운용자의 개입요소를 배제하기 위한 염색체 표본의 자동 추출에 관한 연구는 아직까지 미진한 실정이다.

염색체 표본의 자동 추출은 전자 현미경 상에 나타나는 염색체군의 영상을 영상 입력장치를 사용하여 컴퓨터로 취득하고, 취득된 염색체 영상에서 각 염색체들의 동원체 지수(Centromeric Index), 염색체의 상대적 길이 비 및 염색마디에 대한 농도치(Gray Level) 등 염색체의 분류에 필요한 특징 파라메타들을 전처리 과정을 통하여 찾아낸 후 각각의 염색체들을 추출하게 된다. 특징 파라메타들을 구하기 위한 전처리 과정은 먼저 추출된 염색체의 표본들을 이용하여야 하며, 각 염색체의 영상 정보들이 소실됨이 없이 원래의 영상정보를 추출하여야 정확하게 염색체의 특징 파라메타들을 구할 수 있다[9]. 그러나 염색체 군의 영상에서 개개의 염색체들의 분리는 용이하지 않으며, 더구나 겹쳐 있거나 구부러진 형태로 존재하기 때문에 정확한 개개의 영상정보의 추출은 더욱 어렵다.

따라서 본 연구에서는 영역채움기법(Region filled Method)과 스캔변환기법(Scan Conversion Method)을 이용하여 염색체의 표본을 자동으로 추출하는 알고리즘을 제안한다. 또한, 현재 사용하고 있는 염색체 표본 추출 알고리즘의 결과와 본 논문에서 제안한 알고리즘을 사용하여 염색체 표본을 자동 추출한 결과를 비교 하였다. 실험은 Borland C 4.5를 사용하여 프로그래밍 되었으며, IBM PC 586에서 수행되었다. 본 연구에서 제안한 알고리즘을 이용하여 실험한 결과 원 영상의 정보만을 추출하는데 있어 기존의 방식들 보다 더욱 우수한 특성을 보였으며, 운용자의 개입없이 각 염색체 표본들을 자동적으로 추출할 수 있었다.

II. 염색체 표본 추출

1. 염색체 표본 추출

염색체의 표본을 추출하기 위하여 먼저 세포 배양, 염색, 슬라이드 제작을 거쳐 현미경을 통하여 관찰하기 용이한 염색체군을 선택하고 이를 촬영하여 표본의 추출에 사용한다. 또한 현미경 상에 나타나는 영상은 형광 물질을 투여하여 염색체들을 가시화하는 분염법을 이용한 것이다. 이 영상에서 염색체들은 여러 가지 밝고 어두운 부분들이 농도에 따라 염색마디(Stained bend)를 이루고 있으며, 염색체 이외의 배경 부분도 미세하지만 영상에 포함되어 나타난다. 이러한 염색체 이외의 배경 부분은 실제로 염색마디 중 밝은 염색마디들과 비슷한 농도를 나타내므로 구별이 용이하지 않다.

현미경 상에 나타나는 염색체군의 원영상에서 각 염색체의 표

본추출은 아직 자동화가 이루어 지지 않아 상당부분 또는 전 과정이 운용자의 개입을 요구하고 있다. 즉, 전체 염색체의 영상에서 마우스 등과 같은 지시장치(Pointing Device)를 이용하여 각 염색체를 잘라내는 방법을 사용하고 있다. 따라서 개개의 염색체로 분리하는 데에는 많은 시간이 소요되며, 운용자의 판단에 의한 영상정보의 추출은 영상정보의 소실이 발생하거나, 염색체 이외의 배경부분이 많이 포함되어서 추출된다. 이와같이 지시장치를 사용하여 추출한 염색체는 염색체 자동분류에 사용하는 특징 파라미터의 정확한 추출에 상당한 문제점을 가지게 된다. 염색체 표본 추출시 영상정보의 오류를 최소화하여 정확한 개개의 염색체를 얻고, 시간이 많이 소요되는 작업을 단축하기 위하여 염색체 표본 추출의 자동화 작업이 필수적이다.

염색체 표본을 추출하기 위한 방법은 대개 운판선 추출 기법을 사용하고 있으며 [10], 최근에는 영역 분할법에 의한 연구도 진행되고 있다 [11]. 영상에서 영역을 분할하는 방법으로는 명암도의 불연속성과 유사성에 근거하여 다음과 같이 크게 두가지로 나누어 진다. 첫번째는 에지 기반 방식(Edge Based Method)으로 Sobel과 Robert 등의 에지 연산자를 적용하여 적절한 임계치(Threshold)를 설정하여 찾은 에지로 부터 영역을 분할하는 방식이며, 두번째는 히스토그램 기반 방식(Histogram Based Method)으로 영역확대(Region growing), 영역 분할 및 합성(Region splitting and merging) 등의 방식으로 영역을 분할한다 [12]. 이러한 방법을 이용하여 염색체 영상의 영역을 분할하여 사용할 경우 임계치의 설정 또는 2치화된 영상의 조작 등은 여전히 운용자의 개입요소들이 아주 많이 포함되므로 각 염색체의 표본을 자동추출하는 과정에서는 비실용적이다.

2. 지시장치를 이용한 염색체 표본 추출

지시장치를 이용하여 염색체 표본을 추출하는 방법은 마우스 등을 이용하여 원영상에서 각 염색체별로 직접 염색체의 가장자리를 따라 표본을 추출하는 것으로, 이와 같은 방법을 사용하기 위해서는 컴퓨터와 운용자 간의 인터페이스(Interface)에 아주 많은 기능들이 요구된다. 먼저, 작업을 원활하게 할 수 있도록 영상의 축소, 확대가 자유롭고, 편리한 자르기(Cutting-up), 붙이기 기능, 표본 보관 기능 등의 많은 그래픽 편집 기능을 가져야 한다. 또한, 이러한 기능이 모두 내포된 편집기(Editor) 기능이 있다 하더라도 각 염색체의 표본을 추출하는 데에는 상당한 시간이 소요되며, 정확도에 있어서도 정밀하지 못한 지시장치로 인하여 발생하는 각 표본당 영상정보의 소실 부분에 대한 보상작업이 수행 되어야 하는 단점을 가지고 있다. 이와같은 지시장치를 이용한 염색체 표본의 추출 작업은 운용자의 개입이 필수적이므로 보다 정밀한 염색체 표본의 추출에 소요되는 시간을 단축하기 위하여 염색체 표본 추출 작업의 자동화가 필요하다.

3. 윈도우를 이용한 염색체 표본 추출

일반적인 디지털 영상(Digital Image)은 사각형인 공간영역(Spatial Domain)적 영상정보 특성을 가지고 있으며, 이를 기준으로 한 영상 처리 방식은 항상 사각형(Square)의 윈도우(Window) 내에서 이루어 진다. 그러나 현미경 상에 나타나는 염색체 군의 영상은 각각이 따로 존재하지 않으며, 여러 염색체가 근접하거나 겹쳐져 있는 형태이다. 이와 같은 염색체는 불규칙한 형태로 잘라 내는 방식을 사용하여야 하며, 사각의 윈도우를 이용하여 따로 분리할 경우에는 많은 불필요한 배경영상이 포함되므로 상당히 곤란한 문제가 발생한다. 따라서, 배경영상이 어느 정도 포함된 개개의 염색체 영상을 윈도우를 사용하여 잘라낸 후 배경 영상에 해당하는 부분을 제거하는 작업이 필요하다.

본 연구에서 사용한 배경 영상 제거 방법은 다음과 같다.

1) 먼저 분리된 윈도우 내의 영상 중에서 염색체의 영상만을 추출하기 위하여 윈도우 전체에 대한 농도 히스토그램을 구하고, 임의의 농도 임계치(Gray Threshold Level)를 설정하여 임계치

이하의 배경(White)으로, 그 이상은 염색체(Black)로 간주하여 2치화 영상을 구한다.

2) 2치화된 염색체 영상에서 경계선 검출(edge detection)을 수행하면 각 염색체의 경계선이 폐곡면으로 나타난다. 이렇게 나타난 경계선의 좌표를 사용하여 원 영상에서 경계선 좌표가 이루는 폐곡면 이내의 영상정보를 읽어낸다.

3) 경계선 좌표 이내의 영상정보를 재구성하면 각 염색체의 표본을 얻을 수 있다.

이상과 같은 배경 영상 제거 방법은 임계치의 설정에 따라 노이즈 성분의 포함 정도가 달라지며, 오히려 원영상의 영상 정보가 소실될 위험성을 내포하고 있다. 또한, 윈도우 내의 염색체 표본의 영상 정보는 배경과 같은 무효영역(White)이 포함되어 있으므로 농도분포의 휘도차에 의한 임계치 설정이 곤란하므로 정확한 염색체 표본 추출이 어렵다.

윈도우를 이용한 염색체 표본 추출 방식은 운용자의 관찰에 의하여 각 염색체의 윈도우를 분리하여야 하며, 분리된 윈도우마다 배경 영상 제거 과정을 거쳐야 하고, 이 과정에서 염색체 임계치를 일일이 확인해야 하므로 자동화가 거의 불가능하다.

III. 제안한 염색체 표본 자동 추출 알고리즘

제 II장에서 설명된 염색체 표본 추출 방법은 운용자의 기술과 판단 능력이 중요한 부분을 차지하고 있고, 이에 소요되는 시간이 염색체 해석에 소요되는 시간의 상당한 부분을 차지하고 있다.

본 연구에서는 운용자의 개입을 최소로 줄일 수 있으며, 염색체 분류과정의 소요시간을 단축시킬 수 있는 염색체 표본 자동 추출 알고리즘을 제안한다. 제안한 염색체 표본 자동 추출 과정은 다음과 같다.

- 1) 전체영상에 대한 임계치를 구하고 표본대상 외에는 무효값으로 만든 부표본 영상을 만든다.
- 2) 부표본 영상을 일정한 크기의 사각형 영역으로 분할하고 각 사각형의 좌측상단을 검색 시작점으로 한다.
- 3) 검색과정에서 관찰점이 표본대상을 만나면 가장자리 연결 기법을 이용하여 최적 사각형 모델을 만들어 이 크기의 표본 부표본을 만든다.
- 4) 가장자리 영역안 채우기 기법으로 검색하여 부표본의 좌표와 일치하는 원 영상의 값을 표본 부표본의 좌표에 옮긴다. 이와 동시에 부표본의 해당 좌표의 값은 무효값으로 만든다.
- 5) 해당 분할영역의 나머지 부분을 검색하고 3), 4)의 과정을 반복한 후, 표본 대상이 없으면 다음 분할영역으로 이동하여 전체 검색이 끝날 때까지 2)에서 부터 반복한다.

이 방법은 원 영상을 이용함으로써 농도분포의 휘도차가 크지 않아 임계치 설정이 용이하고 정확도가 높으며, 전체 영상 검색 방법보다 속도가 빠르다. 또한, 자동적으로 표본을 그래픽 화일 형태로 보관하므로 표본관리가 더욱 편리하다는 장점이 있다.

가) 영역 분할 기법

영상을 처리할 때, 전체영상을 반복적으로 검색하는 기존의 방법은 시간소요가 많다. 즉, 좌측상단 (0,0)에서 부터 검색을 시작하여 염색체임을 확인하면 원영상에서 추출하고 다시 (0,0)에서 부터 이를 반복한다. 검색한 영역을 계속적으로 반복하여 검색하기 때문에 검색속도가 늦다. 본 연구에서 제안하는 방식은 전체의 영상을 일정한 크기의 사각형 영역으로 나누고 영역별로 염색체를 추출하는 것이다. 만약 한개 이상의 영역에 염색체가 속해있다 하더라도 다음에 다루는 스캔변환 기법을 이용하여 해당 염색체만 추출하기 때문에 염색체 정보가 소실될 위

힘은 없다. 또한 영역별 추출을 하기 때문에 반복의 요소가 적어 처리속도가 향상된다.

나) 영역 채움 기법

영역 채움 기법에는 터보 C나 MS-C의 그래픽 라이브러리 함수 중에 홍수 채움(Floodfill), 다각형 채움(fillpoly) 등 여러 가지 종류가 있다. 이 중 홍수 채움은 씨앗 채움(Seed fill) 기법의 일종으로 시작점을 지정하면 그 주변을 중심으로 퍼져 나가고, 지정된 테두리를 만나면 멈추는 형식이다. C를 이용한 코드를 다음에 나타내었다.

```
void SeedFill( int x, int y ) {
    if ( ( PixelVal( x, y ) != BoundaryVal ) &&
        ( PixelVal( x, y ) != FillVal ) ) {
        SetPixel( x, y, FillVal ) ;
        SeedFill( x+1, y ) ;
        SeedFill( x-1, y ) ;
        SeedFill( x, y+1 ) ;
        SeedFill( x, y-1 ) ;
    }
}
```

이 기법은 재귀호출을 이용하여 간편하고 이해하기도 쉽다. 하지만 이런 식으로 프로그램을 짜면 속도가 느리고, 스택도 넘쳐 버릴 위험성이 크다. 따라서 보통 이 기법을 토대로 수평선을 y 축 방향으로 한 줄씩 검색하며, 한 줄 단위로 칠하는 방법을 사용하는 홍수 채움 기법을 많이 이용한다. 그러나, 염색체 표본 추출에 홍수 채움을 사용하면, 하나의 폐곡선마다 씨앗점의 데이터가 추가되어야 하고, 재귀호출로 인한 스택부족으로 실행이 불가능하다. 이런 이유로 본 연구실에서는 다각형 채움 방식의 기법의 변형으로서, y 축 방향으로 한 줄씩 채워나가는 스캔 변환(Scan conversion) 기법을 사용했다. 이 기법을 이용한 함수로는 볼랜드 C의 Fillpoly와 MS C의 _polygon이 있다. 물론 이 함수를 그대로 사용하여 다각형 내부를 채울 수는 있으나 염색체 표본 추출을 위해서는 채우는 형식으로 스캔해 나가며 읽는 방식이 필요하다. 때문에 이 함수들을 구현하면 변형할 필요가 있다.

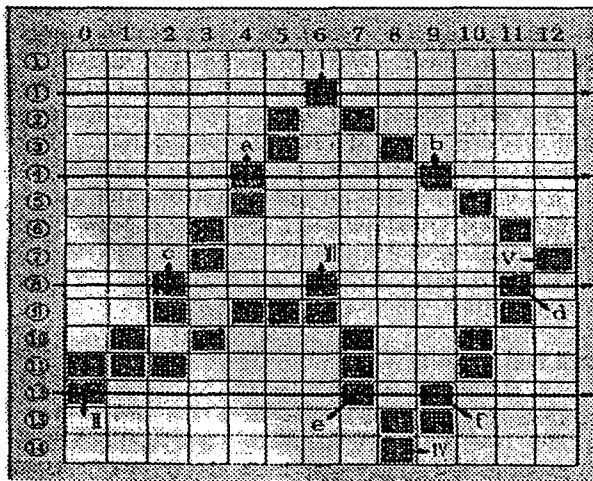


그림1. 스캔 변환 기법

다) 스캔 변환 기법

스캔 변환 기법은 다각형이 있을 때, 다각형이 차지하는 최소

y값과 최대 y값 사이의 수평선을 하나씩 살펴 가며 유효영역을 결정해 값을 읽는다. 이때 어느 부분이 유효영역인지 판단하는 것이 가장 중요한데, 그림 3-9의 ①번 스캔 라인을 예로 든다. 이 경우는 꼭지점과 만나며 점 1 하나만이 유효하다. ④번 스캔 라인의 경우는 두 개의 모서리와 만나며, 직선 ab가 유효영역이다. ⑥번 스캔 라인의 경우는 c와 III 사이, III과 d 사이에 직선이 유효영역이다. 이러한 모든 경우를 고려하면 어떠한 모양의 다각형이라도 내부의 유효영역을 확인할 수 있다. C를 이용한 코드를 다음에 나타내었다. 단, 여기서 색을 칠하는 부분을 실험에 사용한 것으로 실제 사용시에는 색을 읽는 부분으로 대체하면 된다.

```
void FillPoly( int StartY, int EndY, char Pat[8],
               BYTE PatColor ) {
    int i ;
    int MinY, MaxY ;
    POLY_POINT* pt ;
    if( StartY < 0 ) StartY = 0 ;
    MaxY = StartY ;
    if( EndY > MAXY ) EndY = MAXY ;
    while( MaxY < EndY ) {
        for( i = MaxY, pt = &PointArray[MaxY] ;
            !( pt->count ) ; i++, pt++ )
            if( i > EndY ) return ;
        MinY = i ;
        for( ; pt->count ; i++, pt++ ) ;
        MaxY = i ;
        if( MaxY > MAXY ) MaxY = MAXY + 1 ;
        insert( MinY, MaxY ) ;
        scanline( MinY, MaxY, Pat, PatColor ) ;
    }
}
```

IV. 실험결과 및 고찰

영상정보의 전처리하는 패턴인식에 사용되는 특징 파라메타를 추출하는 아주 중요한 영상처리 기법이다. 본 연구에서는 염색체의 패턴인식에 사용되는 특징 파라메타를 추출하기 위하여 제안한 알고리즘을 사용하여 각 염색체의 표본을 자동추출할 수 있었다. 그리고 염색체 영상에서 지시장치와 윈도우기법을 이용하여 추출한 염색체 표본의 영상정보 특성을 비교하였다.

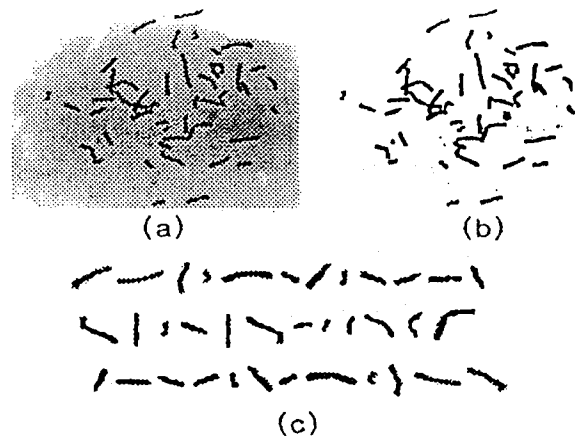


그림2. 전체 처리과정 (a) 원 영상 (b)이치화 시킨 영상 (c)염색체 추출결과

제한한 알고리즘에 의해 염색체 표본을 자동추출한 과정을 그림 2에 나타내었다. 그림 2(a)는 현미경 상에 나타나는 염색체 군을 CCD를 통하여 PC가 취득한 전체 영상을 나타내고 있고, 그림 2(b)는 원 영상을 이치화 시킨 결과이며, 그림 2(c)는 이치화 시킨 영상에서 유효영역의 좌표와 일치하는 원 영상의 염색체 영상정보 성분만을 추출한 결과를 보이고 있다. 각각의 염색체 성분을 그래픽 화일 형태로 저장할 수 있어 관리가 편리할 뿐만 아니라 자동분석 과정에서 처리가 용이하다는 장점을 가지고 있다.

본 연구에서 제안한 방법의 타당성을 검증하기 위하여 기존의 방법과 비교하여 그림 3에 그 결과를 나타내었다. 그림 3(a)는 1번 염색체를 마우스로 추출한 염색체의 표본 결과와 히스토그램을 그림 3(b)는 같은 염색체를 윈도우 기법을 이용하여 추출한 결과와 히스토그램을 보이며, 그림 3(c)는 스캔 변환 기법을 이용하여 추출한 결과와 히스토그램 분포를 나타내고 있다. 각 히스토그램의 분포는 차이를 보이고 있다. 그림 3(a-2)와 그림 3(c-2)을 비교하면, 전자는 여러부분에서 원 영상이 소실된 결과를 나타내고 있다. 그림 3(b-2)는 배경부분의 농도차 정보가 과다하게 포함되어 있음을 알 수 있다. 그림 3(c)는 제안한 알고리즘을 이용하여 배경성분을 제외한 염색체의 영상만을 소실 없이 추출한 결과를 나타낸다. 본 연구에서 제안한 방법을 사용하여 염색체 표본을 영상정보의 소실 없이 자동추출할 수 있었으며, 표본 추출 처리속도를 향상시켰다.

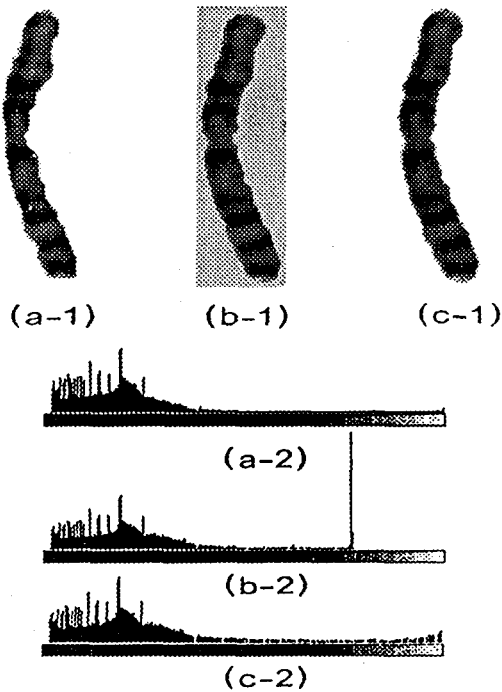


Fig. 3. 추출된 염색체 표본과 히스토그램
(a) 수작업 추출결과 (b) 윈도우를 이용한 추출결과
(c) 제안한 알고리즘을 이용한 추출결과

V. 결 론

본 연구에서는 염색체 표본의 자동 추출을 위한 영역 분할 기법을 제안하였다. 제안된 영역 분할 기법은 영역 채움 기법과 스캔 변환 기법으로 나뉘어 수행되며, 수행 결과를 기존에 사용되는 방법과 비교, 검토를 하였다. 기존의 방법에서는 운용자가 염색체의 영상을 눈으로 관찰하면서 표본을 추출하기 때문에

수행시간이 많이 소요되었으며, 영상정보의 추출이 부정확하였다. 본 연구에서 제안한 알고리즘을 사용하였을 경우 염색체 표본 추출 수행시간이 기존의 방법보다는 현격히 빠르며, 염색체 표본의 영상정보만을 자동 추출함으로써 염색체의 진단에 효과적으로 사용할 수 있다.

현재까지 본 연구에서 진행된 결과는 염색체가 인접하거나 겹쳐지지 않은 경우에만 적용하여 실험하였다. 염색체가 인접하거나 겹쳐진 경우의 표본을 자동 추출하는 연구가 계속 진행중이다. 이것이 성공적으로 수행되었을 경우 제안한 알고리즘을 염색체 자동분류 시스템에 적용하였을 때 기존의 시스템들보다 성능과 기능이 탁월한 시스템을 개발할 수 있을것이라 생각된다.

V. 참고 문헌

- [1] Robert S. Ledly, 'High-speed automatic analysis of biomedical picture,' Science, vol. 146, pp. 216-223, 1964.
- [2] Peter W. Neurath, Barkev L. Babluzain, Tom. H. Warms, Russel C. Serbagi, 'Human Chromosome analysis by computer-an optical pattern recognition problem,' Annals New York Academy of Sciences, vol. 128, pp. 1013-1028, 1965.
- [3] Peter W. Neurath et al., 'Individualized human karyotyping through quantitative analysis,' Comput. Biol. Med. vol. 2, pp. 181-193, 1972.
- [4] G. Gallus and P. W. Neurath, 'Improved computer chromosome analysis incorporating preprocessing and boundary analysis,' Physics in Medicine and Biology, vol. 15, no. 3, pp. 435-445, 1970.
- [5] Jim Piper and Erik Granum, 'On fully automatic features measurement for banded chromosomes classification,' Cytometry, vol. 10, pp. 242-255, 1989.
- [6] Lucas J. van vliet, Ian T. Young, and Brian H. Mayall, 'The Athens semi-automated karyotyping system,' Cytometry, vol. 11, pp. 51-58, 1990.
- [7] Brian H. Mayall, James D. Tucker, Mari L. Christensen Lucas J. van Vliet, and Ian T Young, 'Experience with the Athens semi-automated karyotyping system,' Cytometry, vol. 11, pp. 59-72, 1990.
- [8] C. Bruschi, F. Tedeschi, P. P. Puglisi, and N. Marmioli, 'Computer-assisted karyotyping system of banded chromosomes,' Cytogenetics and Cell Genetics, vol. 29, pp. 1-8, 1981.
- [9] J. Piper, E. Granum, D. Rutovitz, and H. Rutledge, automation of chromosome analysis,' Signal Processing, vol. 2, pp. 203-221, 1980.
- [10] 조 종만, '신경회로망을 이용한 염색체의 핵형 분류에 관한 연구,' 인하대학교 전자공학과, 박사학위 논문, 1994.
- [11] 최 창효, 조 진호, '심조음과 영상의 영역 분류를 위한 다중 문턱치 자동 검출 알고리즘,' 의용생체공학회 추계학술대회 논문집 pp. 39-42, 1994.
- [12] 김희승, '영상인식,' 생능 출판사, pp. 133-159, 1993.