



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0072487
(43) 공개일자 2014년06월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 6/00 (2006.01) G01N 21/64 (2006.01)
G06F 17/10 (2006.01) G01N 33/52 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0140048
(22) 출원일자 2012년12월05일
심사청구일자 2012년12월05일

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
이병욱
서울 마포구 상암산로1길 24, 404동 1202호 (상암동, 상암월드컵파크4단지)
이주현
서울 송파구 문정로 83, 107동 101호 (문정동, 문정래미안아파트)
(74) 대리인
특허법인무한

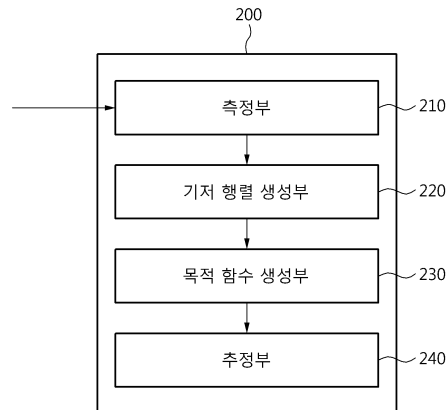
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 형광 시정수 추정 장치 및 방법

(57) 요약

형광 시정수를 추정하는 장치 및 방법이 개시된다. 개시된 형광 시정수 추정 장치는 시간에 따라 형광 시료로부터 여기되는 광자를 측정하여 복수의 측정값을 생성하고, 광자의 잡음을 포와송 모델로 모델링하여 기저 행렬을 생성하고, 생성된 기저 행렬 및 시간에 따른 측정값들을 이용하여 목적 함수를 생성하고, 생성한 목적 함수를 이용하여 광자의 형광 시정수를 추정한다. 제안된 형광 시정수 추정 장치는 형광 시정수가 복수인 경우에도 각각의 형광 시정부를 구별하여 정확히 추정할 수 있는 장점이 있다.

대표도 - 도2



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1345068918

부처명 교육과학기술부

연구사업명 창의연구

연구과제명 세포 영상 컴퓨팅 연구단

기 여 율 1/1

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

연구기간 2008.06.01 ~ 2013.02.28

특허청구의 범위

청구항 1

시간에 따라 형광 시료로부터 여기되는 광자를 측정하여 복수의 측정값을 생성하는 측정부;
상기 광자의 잡음을 포와송 모델로 모델링하여 기저 행렬을 생성하는 기저 행렬 생성부;
상기 생성된 기저 행렬 및 상기 시간에 따른 측정값들을 이용하여 목적 함수를 생성하는 목적 함수 생성부; 및
상기 생성한 목적 함수를 이용하여 상기 광자의 형광 시정수를 추정하는 추정부
를 포함하는 형광 시정수 추정 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,
상기 추정부는 상기 목적 함수의 값이 최소가 되도록 상기 형광 시정수를 추정하는 형광 시정수 추정 장치.

청구항 3

제2항에 있어서,
상기 목적 함수는 상기 포와송 모델의 음의 포와송 로그 확률식(negative Poisson log-likelihood) 및 상기 형광 시정수의 분포도에 대한 L1 norm 정규화항을 포함하는 형광 시정수 추정 장치.

청구항 4

제3항에 있어서,
상기 목적 함수는 하기 수학적 식 1에 따라서 결정되는 형광 시정수 추정 장치.

[수학적 식 1]

$$\Phi(f) = F(f) + \omega \cdot \text{pen}(f)$$

$$\text{subject to } f \geq 0$$

여기서, $F(f)$ 는 상기 포와송 모델의 음의 포와송 로그 확률식(negative Poisson log-likelihood)이고 하기 수학적 식 2에 따라서 결정된다. $\text{pen}(f)$ 는 형광 시정수의 분포도에 대한 L1 norm 정규화항으로서, 하기 수학적 식 4에 따라서 결정되고, ω 는 정규화항을 조절하는 인자이다.

[수학적 식 2]

$$F(f) = 1^T A f - \sum_{i=1}^m y_i \log(e_i^T A f + \beta)$$

여기서, 1은 원소의 값이 모두 1인 행벡터를 의미한다. y_i 는 광자의 측정값들 중에서 i번째 값이다. A는 상기

기저 행렬로서, 하기 수학적 식 3에 따라서 결정되고, β 는 상수이다.

[수학식 3]

$$A = \begin{bmatrix} h_{irf} * [\exp(-t_1 / \tau_1) & \cdots & \cdots & \exp(-t_n / \tau_1)] \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ \vdots & & & \vdots \\ h_{irf} * [\exp(-t_1 / \tau_m) & \cdots & \cdots & \exp(-t_n / \tau_m)] \end{bmatrix}$$

여기서, h_{irf} 은 현미경 응답 함수이고, *는 컨벌루션 연산을 의미한다.

[수학식 4]

$$pen(f) = \sum_{i=1}^m |f_i|$$

여기서, f_i 는 추정된 i번째 형광 시정수의 분포도이다.

청구항 5

제3항에 있어서,

상기 기저 행렬은 각 행에 따라 형광 시정 수가 상이하고, 각 열에 따라 샘플링 시간이 상이한 복수의 원소들을 포함하는 형광 시정수 추정 장치.

청구항 6

시간에 따라 형광 시료로부터 여기되는 광자를 측정하여 복수의 측정값을 생성하는 단계;

상기 광자의 잡음을 포와송 모델로 모델링하여 기저 행렬을 생성하는 단계;

상기 생성된 기저 행렬 및 상기 시간에 따른 측정값들을 이용하여 목적 함수를 생성하는 단계; 및

상기 생성한 목적 함수를 이용하여 상기 광자의 형광 시정수를 추정하는 단계

를 포함하는 형광 시정수 추정 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 추정하는 단계는 상기 목적 함수의 값이 최소가 되도록 상기 형광 시정수를 추정하는 형광 시정수 추정 방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 목적 함수는 상기 포와송 모델의 음의 포와송 로그 확률식(negative Poisson log-likelihood) 및 상기 형광 시정수의 분포도에 대한 L1 norm 정규화항을 포함하는 형광 시정수 추정 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 목적 함수는 하기 수학적 식 5에 따라서 결정되는 형광 시정수 추정 방법.

[수학적 식 5]

$$\Phi(f) = F(f) + \omega \cdot \text{pen}(f)$$

$$\text{subject to } f \geq 0$$

여기서, $F(f)$ 는 상기 포와송 모델의 음의 포와송 로그 확률식(negative Poisson log-likelihood)이고 하기 수학적 식 6에 따라서 결정된다. $\text{pen}(f)$ 는 형광 시정수의 분포도에 대한 L1 norm 정규화항으로서, 하기 수학적 식 8에 따라서 결정되고, ω 는 정규화항을 조절하는 인자이다.

[수학적 식 6]

$$F(f) = 1^T A f - \sum_{i=1}^m y_i \log(e_i^T A f + \beta)$$

여기서, 1은 원소의 값이 모두 1인 행벡터를 의미한다. y_i 는 광자의 측정값들 중에서 i번째 값이다. A는 상기

기저 행렬로서, 하기 수학적 식 6에 따라서 결정되고, β 는 상수이다.

[수학적 식 7]

$$A = \begin{bmatrix} h_{irf} * [\exp(-t_1 / \tau_1) & \cdots & \cdots & \exp(-t_n / \tau_1)] \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ \vdots & & & \ddots & \vdots \\ h_{irf} * [\exp(-t_1 / \tau_m) & \cdots & \cdots & \exp(-t_n / \tau_m)] \end{bmatrix}$$

여기서, h_{irf} 은 현미경 응답 함수이고, *는 컨볼루션 연산을 의미한다.

[수학적 식 8]

$$\text{pen}(f) = \sum_{i=1}^m |f_i|$$

여기서, f_i 는 추정된 i번째 형광 시정수의 분포도이다.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 기저 행렬은 각 행에 따라 형광 시정 수가 상이하고, 각 열에 따라 샘플링 시간이 상이한 복수의 원소들을 포함하는 형광 시정수 추정 방법.

청구항 11

제6항 내지 제10항 중 어느 하나의 항의 방법을 실행시키기 위한 프로그램이 기록된 컴퓨터 판독 가능한 기록 매체.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 FLIM(Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy)영상에서 취득된 형광 시정수를 추정하는 기술에 관한 것으로, 좀더 구체적으로는 FLIM 영상에서 취득된 광자의 지수 감소 변화로부터 형광 시정수를 추정하는 기술에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 포스트 게놈 시대에서 생체 조직을 구성하는 세포와 분자의 복잡하고 동적인 구조를 이해하는 것은 생물 연구의 가장 주요한 과제가 되었다. 세포와 분자들의 시공간적인 유기성에 대한 지식은 인간의 건강과 삶의 질을 향상 시키게 되어 의생명 연구에 사회적, 경제적으로 많은 투자가 이루어지고 있다. 이러한 생물학적 지식을 얻는데 가장 중요한 역할을 하는 것은 바로 바이오 영상과 바이오 영상 시퀀스들이다. 특히 지난 20년 동안 현미경 영상 하드웨어와 세포와 분자를 영상화하는 방법론에 대한 발전이 급격히 이루어졌다. 특히 형광 광학 현미경(fluorescent microscopy)의 공초점 현미경(confocal microscopy)은 일반 광학 현미경에서 나오는 표본의 해상도를 향상시키기 위해 공간적 pinhole과 point illumination을 사용함으로써 광학 해상도를 높여 3차원 구조를 복원하게 하였다.

[0003] 최근 공초점 현미경 영상은 살아있는 세포의 미세구조를 실시간으로 관찰 가능할 정도로 발전하였다. 이러한 발전으로 인하여 유전자의 기능을 밝히고 질병이 일어나는 기전 분석 등의 연구가 가능하게 되었다. 공초점 현미경 영상(confocal microscopy image) 중 FLIM(Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy) 영상은 세포의 각 영역에서 형광 단백질의 형광이 레이저 광원으로 여기(excite)되었을 때 방출되는 광자량이 시간에 따라 지수 함수적으로 감소되는 형광 시정수(fluorescence lifetime)를 측정한 영상이다. FLIM은 세포의 미세 구조뿐 아니라 pH, 산소 분압, 탄성 계수(modulus) 정보, 단백질 간의 상호 작용인 FRET의 발생 여부를 확인할 수 있는 특징이 있다.

[0004] FLIM 영상 취득 시 형광단백질에서 방출되는 광자의 숫자를 시간에 따라서 측정한다. 측정된 광자의 숫자의 평균은 형광물질의 밝기에 비례하나 포아송 확률 분포(Poisson probability density function)를 따른다. 따라서 관측값에서 포아송 잡음을 억제하여야 하나 이를 위한 연구는 아직 초보적인 상태이다. 또한 세포내에서 형광단백질이 두개 이상 혼합되어 측정되는 경우가 많으나 기존의 방법에서는 잡음이 많은 측정 자료에서 두개 이상의 시정수를 분리하기가 매우 어렵다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 하기 실시예들의 목적은 FLIM 영상의 형광 시정수를 정확히 추정하는 것이다.

[0006] 하기 실시예들의 목적은 형광 시정수의 포와송 잡음의 영향을 배제하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 예시적 실시예에 따르면, 시간에 따라 형광 시료로부터 여기되는 광자를 측정하여 복수의 측정값을 생성하는 측정부, 상기 광자의 잡음을 포와송 모델로 모델링하여 기저 행렬을 생성하는 기저 행렬 생성부, 상기 생성된 기저 행렬 및 상기 시간에 따른 측정값들을 이용하여 목적 함수를 생성하는 목적 함수 생성부 및 상기 생성한 목

적 함수를 이용하여 상기 광자의 형광 시정수를 추정하는 추정부를 포함하는 형광 시정수 추정 장치가 제공된다.

[0008] 여기서, 상기 추정부는 상기 목적 함수의 값이 최소가 되도록 상기 형광 시정수를 추정할 수 있다.

[0009] 그리고, 상기 목적 함수는 상기 포와송 모델의 음의 포와송 로그 확률식(negative Poisson log-likelihood) 및 상기 형광 시정수의 분포도에 대한 L1 norm 정규화항을 포함할 수 있다.

[0010] 또한, 상기 목적 함수는 하기 수학식 1에 따라서 결정될 수 있다.

[0011] [수학식 1]

$$\Phi(f) = F(f) + \omega \cdot \text{pen}(f)$$

$$\text{subject to } f \geq 0$$

[0012]

[0013] 여기서, $F(f)$ 는 상기 포와송 모델의 음의 포와송 로그 확률식(negative Poisson log-likelihood)이고 하기 수학식 2에 따라서 결정된다. $\text{pen}(f)$ 는 형광 시정수의 분포도에 대한 L1 norm 정규화항으로서, 하기 수학식 4에 따라서 결정되고, ω 는 정규화항을 조절하는 인자이다.

[0014] [수학식 2]

$$F(f) = 1^T Af - \sum_{i=1}^m y_i \log(e_i^T Af + \beta)$$

[0015]

[0016] 여기서, 1은 원소의 값이 모두 1인 행벡터를 의미한다. y_i 는 광자의 측정값들 중에서 i번째 값이다. A는 상기 기저 행렬로서, 하기 수학식 3에 따라서 결정되고, β 는 상수이다.

[0017] [수학식 3]

$$A = \begin{bmatrix} h_{irf} * [\exp(-t_1 / \tau_1) & \cdots & \cdots & \exp(-t_n / \tau_1)] \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ \vdots & & & \ddots & \vdots \\ h_{irf} * [\exp(-t_1 / \tau_m) & \cdots & \cdots & \exp(-t_n / \tau_m)] \end{bmatrix}$$

여기서, h_{irf} 은 현미경 응답 함수이고, *는 컨볼루션 연산을 의미한다.

[수학식 4]

$$pen(f) = \sum_{i=1}^m |f_i|$$

여기서, f_i 는 추정된 i번째 형광 시정수의 분포도이다.

그리고, 상기 기저 행렬은 각 행에 따라 형광 시정 수가 상이하고, 각 열에 따라 샘플링 시간이 상이한 복수의 원소들을 포함할 수 있다.

또 다른 예시적 실시예에 따르면, 시간에 따라 형광 시료로부터 여기되는 광자를 측정하여 복수의 측정값을 생성하는 단계, 상기 광자의 잡음을 포와송 모델로 모델링하여 기저 행렬을 생성하는 단계, 상기 생성된 기저 행렬 및 상기 시간에 따른 측정값들을 이용하여 목적 함수를 생성하는 단계 및 상기 생성한 목적 함수를 이용하여 상기 광자의 형광 시정수를 추정하는 단계를 포함하는 형광 시정수 추정 방법이 제공된다.

여기서, 상기 추정하는 단계는 상기 목적 함수의 값이 최소가 되도록 상기 형광 시정수를 추정할 수 있다.

그리고, 상기 목적 함수는 상기 포와송 모델의 음의 포와송 로그 확률식(negative Poisson log-likelihood) 및 상기 형광 시정수의 분포도에 대한 L1 norm 정규화항을 포함할 수 있다.

또한, 상기 목적 함수는 하기 수학식 5에 따라서 결정될 수 있다.

[수학식 5]

$$\Phi(f) = F(f) + \omega \cdot pen(f)$$

$$\text{subject to } f \geq 0$$

[0030] 여기서, $F(f)$ 는 상기 포와송 모델의 음의 포와송 로그 확률식(negative Poisson log-likelihood)이고 하기 수학식 6에 따라서 결정된다. $pen(f)$ 는 형광 시정수의 분포도에 대한 L1 norm 정규화항으로서, 하기 수학식 8에 따라서 결정되고, ω 는 정규화항을 조절하는 인자이다.

[0031] [수학식 6]

$$F(f) = 1^T A f - \sum_{i=1}^m y_i \log(e_i^T A f + \beta)$$

[0032]

[0033] 여기서, 1은 원소의 값이 모두 1인 행벡터를 의미한다. y_i 는 광자의 측정값들 중에서 i번째 값이다. A는 상기 기저 행렬로서, 하기 수학식 6에 따라서 결정되고, β 는 상수이다.

[0034] [수학식 7]

$$A = \begin{bmatrix} h_{irf} * [\exp(-t_1 / \tau_1) & \cdots & \cdots & \exp(-t_n / \tau_1)] \\ \vdots & \ddots & & \vdots \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ h_{irf} * [\exp(-t_1 / \tau_m) & \cdots & \cdots & \exp(-t_n / \tau_m)] \end{bmatrix}$$

[0035]

[0036] 여기서, h_{irf} 은 현미경 응답 함수이고, *는 컨벌루션 연산을 의미한다.

[0037] [수학식 8]

$$pen(f) = \sum_{i=1}^m |f_i|$$

[0038]

[0039] 여기서, f_i 는 추정된 i번째 형광 시정수의 분포도이다.

[0040] 그리고, 상기 기저 행렬은 각 행에 따라 형광 시정 수가 상이하고, 각 열에 따라 샘플링 시간이 상이한 복수의 원소들을 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0041] 하기 실시예들에 따르면, FLIM 영상에서 복수의 형광 시정수를 정확히 추정할 수 있다.

[0042] 하기 실시예들에 따르면, 형광 시정수의 포와송 잡음의 영향을 배제할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0043] 도 1은 형광 시정수의 시간에 따른 광자 변화를 도시한 도면이다.

도 2는 예시적 실시예에 따른 형광 시정수 추정 장치의 구조를 도시한 블록도이다.

도 3은 형광 시정수 추정 결과를 도시한 도면이다.

도 4는 예시적 실시예에 따른 형광 시정수 추정 방법을 단계별로 설명한 순서도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 이하, 실시예를 첨부된 도면을 참조하여 상세하게 설명한다.

[0045] 도 1은 형광 시정수의 시간에 따른 광자 변화를 도시한 도면이다.

[0046] FLIM (Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy) 은 형광 물질을 첨가한 세포에 레이저광을 조사하여 방출되는 광자량 (photon count) 이 시간적으로 감소하는 비율을 관측하는 영상화 기법이다. 자극된 형광 세포의 밝기가 시간에 따라 지수적으로 감소하는데 이 감소율을 형광 시정수 (fluorescence lifetime) 라고 한다. 즉, FLIM 기법을 통해 획득한 영상은 형광 시정수를 밝기값 혹은 pseudo color로 나타낸 영상으로서 세포 분석에 필요한 pH, 강성 (rigidity) 과 산소 분압, 세포 내에서의 확산 현상 등의 세포 분석에 필수적인 정보를 제공한다.

[0047] FLIM 영상을 획득하는 가장 보편적인 방법은 TCSPC를 이용하는 방법이다. TCSPC 기기는 짧은 시간 주기의 레이저 펄스를 가하여 형광 샘플을 자극한다. 레이저 자극 후 관측 주기가 길지 않아서 여러 개의 광자를 관측할 확률은 매우 낮다. 그러므로 레이저 자극 마다 관측되는 첫 광자를 검출하여 시간축상의 히스토그램을 얻는다. 얻어진 히스토그램은 시간에 따라 지수 감소적인 (exponential decay) 형태로 모델링될 수 있다. 이 때 얻어진 히스토그램의 지수 감소적인 변화율을 형광 시정수라고 하며 형광 시정수 값을 밝기 또는 의사색으로 매핑하여 FLIM을 영상으로 표현할 수 있다.

[0048] 광자 방출로부터 얻은 히스토그램에서 고려해야 하는 것은 현미경 시스템 자체가 지니는 응답함수인 IRF (instrument response function) 이다. 이상적인 시스템의 경우 펄스폭이 거의 영에 수렴하는 자극 펄스를 가하고 검출과 전자기기 모두 지연이 없는 이상적인 동작을 하는 경우 델타 함수 형태의 IRF를 가질 것이다. 그러나 실제로 TCSPC는 검출기의 펄스 응답 (pulse response) 의 시간 정확도는 검출기의 타이밍 (timing) 불확실성에 의해 제한되게 된다. 또한 자극되는 광원 또한 이상적인 펄스폭보다 넓어짐으로써 관측되는 히스토그램은 IRF와 컨볼루션 (convolution) 된 형태로 관측되게 된다.

[0049] FLIM은 형광 시정수 분포를 잘 분석함으로써 DNA 또는 작은 분자들 간의 결합의 DNA의 국부적 구조와 광화학적 특성을 이해하는 데 많은 도움을 줄 수 있다. 또한, 형광 시정수의 분포는 화학적 변화를 분석하는 데 도움이 될 수 있다. 예를 들어 브롬화 에티듐(Ethidium bromide) 같은 경우, 물에 있을 경우 단일한 형광 시정수를 가지나 원자와 이온이 삽입되는 경우에는 복수의 형광 시정수를 가진다.

[0050] 도 1의 (a)는 하나의 형광 시정수를 가지는 FLIM 영상의 광자 변화를 도시한 도면이고, 도 1의 (b)는 복수의 형광 시정수를 가지는 FLIM 영상의 광자 변화를 도시한 도면이다. 도 1의 가로축은 시간이고, 세로축은 측정된 광자의 개수를 나타낸다.

[0051] 도 1에서 도시된 바와 같이, FLIM 영상의 광자 변화를 육안으로 관찰하는 것 만으로는 FLIM 영상의 형광 시정수 값이 얼마인지, 또는 형광 시정수의 개수가 몇 개인지 추정하는 것은 매우 어렵다.

[0052] 따라서, FLIM 영상에서 형광 시정수의 값, 형광 시정수의 개수를 정확히 추정하는 기술이 필요하다.

[0053] 도 2는 예시적 실시예에 따른 형광 시정수 추정 장치의 구조를 도시한 블록도이다. 예시적 실시예에 따른 형광 시정수 추정 장치(200)는 측정부(210), 기저 행렬 생성부(220), 목적 함수 생성부(230), 추정부(240)를 포함한다.

[0054] 측정부(210)는 시간에 따라 형광 시료로부터 여기되는 광자를 측정하여 복수의 측정값을 생성한다. 이 경우에, 측정된 광자의 숫자의 평균은 형광 물질의 밝기에 비례하는 특성이 있다. 또한, 측정 과정에서의 잡음이 발생할 수 있으며, 광자의 잡음은 포와송 확률 분포(Poisson probability density function)를 따를 수 있다.

[0055] 기저 행렬 생성부(220)는 광자의 잡음을 포와송 모델로 모델링하여 기저 행렬을 생성한다. 일측에 따르면, 기저 행렬은 각 행에 따라 형광 시정수가 상이하고 각 열에 따라 샘플링 시간이 상이한 복수의 원소들을 포함할 수 있다. 일측에 따르면, 기저 행렬을 하기 수학식 9에 따라서 결정될 수 있다.

[0056] [수학식 9]

$$A = \begin{bmatrix} h_{irf} * [\exp(-t_1 / \tau_1) & \cdots & \cdots & \exp(-t_n / \tau_1)] \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ \vdots & & & \ddots & \vdots \\ h_{irf} * [\exp(-t_1 / \tau_m) & \cdots & \cdots & \exp(-t_n / \tau_m)] \end{bmatrix}$$

[0057]

[0058] 여기서, h_{irf} 은 현미경 응답 함수이고, *는 컨볼루션 연산을 의미한다. 또한, $t = [t_1, t_2, \cdots t_N]$ 는 샘플링 시간을 나타내고, $\tau = [\tau_1, \tau_2, \cdots \tau_M]$ 는 형광 시정수들을 나타낸다.

[0059] 목적 함수 생성부(230)는 생성된 기저 행렬 및 시간에 따른 광자의 측정값들을 이용하여 목적 함수를 생성한다. 일측에 따르면, 목적 함수는 포와송 모델의 음의 포와송 로그 확률식(negative Poisson log-likelihood) 및 형광 시정수의 분포도에 대한 L1 norm 정규화항을 포함할 수 있다. 목적 함수는 하기 수학식 10과 같이 결정될 수 있다.

[0060] [수학식 10]

$$\Phi(f) = F(f) + \omega \cdot pen(f)$$

$$subject\ to\ f \geq 0$$

[0061]

[0062] 여기서, $F(f)$ 는 상기 포와송 모델의 음의 포와송 로그 확률식(negative Poisson log-likelihood)이고 하기 수학식 13에 따라서 결정된다. $pen(f)$ 는 형광 시정수의 분포도에 대한 L1 norm 정규화항이다. ω 는 정규화항을 조절하는 인자로서, 상수이다.

[0063] 포와송 모델의 관측 벡터 y 에 대한 확률은 하기 수학식 11와 같다.

[0064] [수학식 11]

$$p(y|Af) = \prod_{i=1}^m \frac{(e_i^T Af)^{y_i}}{y_i!} \exp(-e_i^T Af)$$

[0065]

[0066] 여기서, A는 기저 행렬, f는 추정하려고 하는 형광 시정수의 분포이고, e_i 는 i번째 정준기(canonical basis) 벡터이다. 여기서, y_i 는 관측 벡터 y 의 i번째 원소를 의미하며, i번째로 측정된 측정값을 나타낸다. 이 경우에, 포와송 모델의 음의 포와송 로그 확률식 $F(f)$ 는 하기 수학식 12에 따라 결정될 수 있다.

[0067] [수학식 12]

$$\begin{aligned} & -\log[p(y|Af)] \\ &= -\log\left[\prod_{i=1}^m \frac{(e_i^T Af)^{y_i}}{y_i!} \exp(-e_i^T Af)\right] \\ &= 1^T Af - \sum_{i=1}^m \log \frac{e_i^T Af^{y_i}}{y_i!} \end{aligned}$$

[0068]

[0069] 여기서, 1은 m개의 1들로 구성된 열벡터를 의미한다.

[0070] y_i 는 f 에 대해 항상 일정하므로 목적 함수를 만들 때는 생략할 수 있다. 또한, $f=0$ 인 경우 로그함수가 발산할 수 있으므로, 로그 함수 내부에 상수를 더하여 음의 포와송 로그 확률식 $F(f)$ 을 하기 수학식 13과 같이 변형할 수 있다.

[0071] [수학식 13]

$$F(f) = 1^T Af - \sum_{i=1}^m y_i \log(e_i^T Af + \beta)$$

[0072]

[0073] 여기서, β 는 상수로서, 10^{-10} 정도의 값을 가질 수 있다.

[0074] 수학식 10에서, $\text{pen}(f)$ 는 시정수의 분포인 f 의 L1 norm으로서, 하기 수학식 14와 같이 계산될 수 있다.

[0075] [수학식 14]

$$\text{pen}(f) = \sum_{i=1}^m |f_i|$$

[0076] 여기서, f_i 는 추정된 i 번째 형광 시정수의 분포도이다.

[0078] 추정부(240)는 생성한 목적 함수를 이용하여 광자의 형광 시정수를 추정한다. 일측에 따르면, 추정부(240)는 목적 함수의 값이 최소가 되도록 형광 시정수를 추정할 수 있다.

[0079] 일측에 따르면, FLIM 영상은 복수의 형광 시정수를 포함할 수 있다. 이 경우에, 육안이나 z 변환(z -transform)을 이용한 종래의 분석 기법으로는 정확한 형광 시정수를 추정할 수 없었다.

[0080] 도 3은 예시적 실시예에 따른 형광 시정수 추정 결과를 도시한 도면이다.

[0081] FLIM 영상에 복수의 형광 시정수가 포함된 경우에도, 도2 에서 설명된 형광 시정수 추정 기법을 이용하면 각각의 형광 시정수를 구분할 수 있을 뿐만 아니라, 형광 시정수의 값도 정확히 추정할 수 있다.

[0082] 도 4는 예시적 실시예에 따른 형광 시정수 추정 방법을 단계별로 설명한 순서도이다.

[0083] 단계(410)에서, 형광 시정수 추정 장치는 형광 시료로부터 여기되는 광자를 시간에 따라 측정하여 복수의 측정값을 생성한다. 형광 시정수 추정 장치는 복수의 측정값들을 원소로 포함하는 관측 벡터를 생성할 수 있다.

[0084] 단계(420)에서, 형광 시정수 추정 장치는 광자의 잡음을 포와송 모델로 모델링하여 기저 행렬을 생성한다. 일측에 따르면, 기저 행렬은 각 행에 따라 형광 시정수가 상이하고 각 열에 따라 샘플링 시간이 상이한 복수의 원소들을 포함할 수 있다. 기저 행렬은 수학식 7과 같이 결정될 수 있다.

[0085] 단계(430)에서, 형광 시정수 추정 장치는 생성된 기저 행렬 및 시간에 따른 측정값들을 이용하여 목적 함수를 생성한다. 여기서, 목적 함수는 포와송 모델의 음의 포와송 로그 확률식(negative Poisson log-likelihood) 및 형광 시정수의 분포도에 대한 L1 norm 정규화항을 포함할 수 있다. 일측에 따르면, 형광 시정수 추정 장치는 수학식 8에 따라서 목적 함수를 생성할 수 있다.

[0086] 단계(440)에서, 형광 시정수 추정 장치는 생성한 목적 함수를 이용하여 광자의 형광 시정수를 추정한다. 일측에 따르면, 형광 시정수 추정 장치는 목적 함수의 값이 최소가 되도록 형광 시정수를 추정할 수 있다.

[0087] 도 4에서 설명된 실시예에 따르면, FLIM 영상에 복수의 형광 시정수가 포함된 경우에도, 각각의 형광 시정수를 구분할 수 있을 뿐만 아니라, 형광 시정수의 값도 정확히 추정할 수 있다.

[0088] 실시예에 따른 방법은 다양한 컴퓨터 수단을 통하여 수행될 수 있는 프로그램 명령 형태로 구현되어 컴퓨터 판독 가능 매체에 기록될 수 있다. 상기 컴퓨터 판독 가능 매체는 프로그램 명령, 데이터 파일, 데이터 구조 등을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다. 상기 매체에 기록되는 프로그램 명령은 실시예를 위하여 특별히

설계되고 구성된 것들이거나 컴퓨터 소프트웨어 당업자에게 공지되어 사용 가능한 것일 수도 있다. 컴퓨터 판독 가능 기록 매체의 예에는 하드 디스크, 플로피 디스크 및 자기 테이프와 같은 자기 매체(magnetic media), CD-ROM, DVD와 같은 광기록 매체(optical media), 플롭티컬 디스크(floptical disk)와 같은 자기-광 매체(magneto-optical media), 및 롬(ROM), 램(RAM), 플래시 메모리 등과 같은 프로그램 명령을 저장하고 수행하도록 특별히 구성된 하드웨어 장치가 포함된다. 프로그램 명령의 예에는 컴파일러에 의해 만들어지는 것과 같은 기계어 코드뿐만 아니라 인터프리터 등을 사용해서 컴퓨터에 의해서 실행될 수 있는 고급 언어 코드를 포함한다. 상기된 하드웨어 장치는 실시예의 동작을 수행하기 위해 하나 이상의 소프트웨어 모듈로서 작동하도록 구성될 수 있으며, 그 역도 마찬가지이다.

[0089]

[0090]

이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 실시예와 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기의 기재로부터 다양한 수정 및 변형이 가능하다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 시스템, 구조, 장치, 회로 등의 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

[0091]

그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 특허청구범위의 범위에 속한다.

부호의 설명

[0092]

200: 형광 시정수 추정 장치

210: 측정부

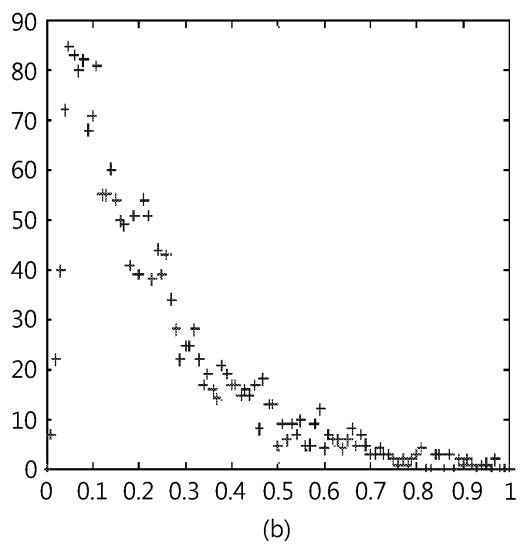
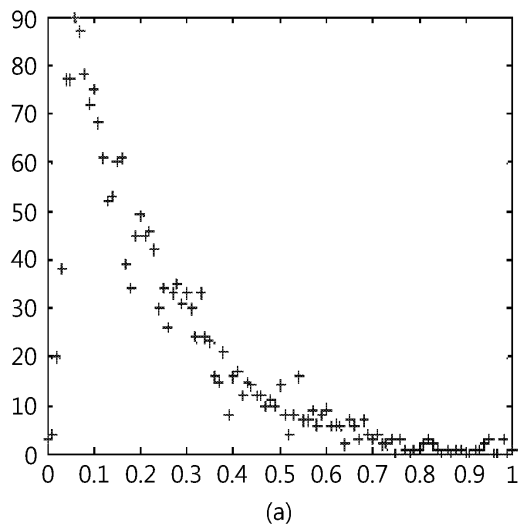
220: 기저 행렬 생성부

230: 목적 함수 생성부

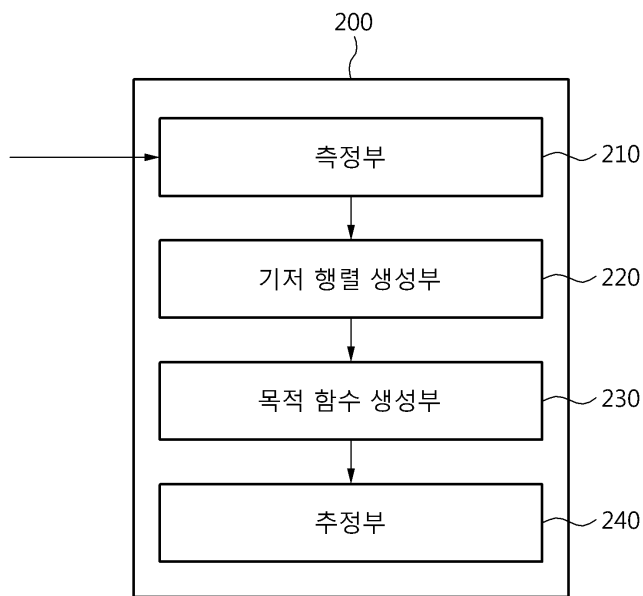
340: 추정부

도면

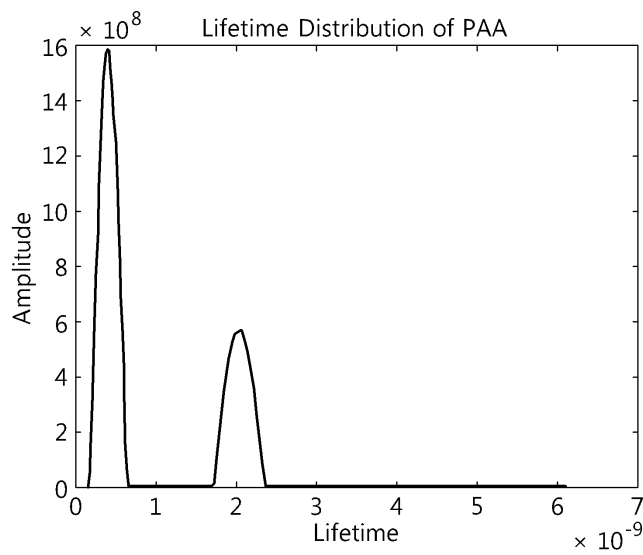
도면1



도면2



도면3



도면4

