



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0098248
(43) 공개일자 2008년11월07일

(51) Int. Cl.

A61B 5/00 (2006.01) A61B 10/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-0043687

(22) 출원일자 2007년05월04일

심사청구일자 2007년05월04일

(71) 출원인

한국전기연구원

경남 창원시 성주동 28-1

(72) 발명자

이경희

경기 안양시 만안구 석수1동 대림아파트 110-1803

송준명

서울 관악구 봉천동 서울대학교 교수아파트
122A-405호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

주중호

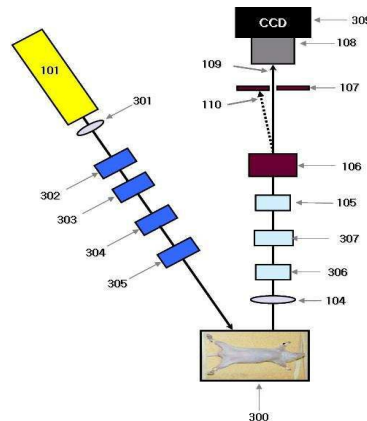
전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 생체 진단용 편광 방식 파장 분할 광 영상 측정 장치

(57) 요약

영상과 편광 특성을 동시에 측정할 수 있는 새로운 생체진단용 편광방식 파장분할 광영상 측정 장치가 개시되어 있다. 광원은 진단할 생체에 입사할 레이저 광을 발생한다. 제1 편광 소자는 상기 광원으로부터의 상기 레이저 광을 제1 각도의 편광면을 갖는 편광광으로 변환한다. 제1 회전 소자는 상기 제1 편광 소자로부터의 편광 광의 편광면을 회전시켜 상기 생체로 입사한다. 제2 편광 소자는 상기 생체로부터 반사된 편광광을 회전시킨다. 제2 편광 소자는 상기 제2 회전 소자의 출력인 측정광을 제2 각도의 편광면을 원래 광으로 복원한다. 파장 분할 필터는 상기 생체로부터 반사된 광 신호의 파장을 분할하여 다수의 파장 분할된 광신호를 출력한다. 카메라는 상기 파장 분할 필터로부터의 상기 다수의 파장 분할된 광신호를 기초로 하여 다수의 생체 진단용 영상을 획득하고, 상기 제1 편광 소자, 상기 제1 회전 소자, 상기 제2 회전 소자, 상기 제2 편광 소자에 의한 광의 편광 상태 제어에 따라 상기 획득한 다수 생체 진단용 영상에 대한 편광 특징의 획득용으로, 편광의 수평 성분, 수직 성분, 회전 성분을 갖는 물러 매트릭스 연산자를 얻는다.

대표도 - 도3



(72) 발명자

김중욱

서울 양천구 목6동 929 한신청구아파트 114동 206
호

한승희

서울 동대문구 이문3동 현대아파트 104동 303호

특허청구의 범위

청구항 1

진단할 생체에 입사할 레이저 광을 발생하는 광원;
 상기 광원으로부터의 상기 레이저 광을 제1 각도의 편광면을 갖는 편광광으로 변환하는 제1 편광 소자;
 상기 제1 편광 소자로부터의 편광광의 편광면을 회전시켜 상기 생체로 입사하는 제1 회전 소자;
 상기 생체로부터 반사된 편광광을 회전시키는 제2 회전 소자;
 상기 제2 회전 소자의 출력인 측정광을 제2 각도의 편광면을 원래 광으로 복원하는 제2 편광 소자;
 상기 생체로부터 반사된 광 신호의 파장을 분할하여 다수의 파장 분할된 광신호를 출력하는 파장 변환 필터;

상기 파장 변환 필터로부터의 상기 다수의 파장 분할된 광신호를 기초로 하여 다수의 생체 진단용 영상을 획득하고, 상기 제1 편광 소자, 상기 제1 회전 소자, 상기 제2 회전 소자, 상기 제2 편광 소자에 의한 광의 편광 상태 제어에 따라 상기 획득한 다수 생체 진단용 영상에 대한 편광 특징의 획득용으로, 편광의 수평 성분, 수직 성분, 회전 성분을 갖는 물리 매트릭스 연산자를 얻는 카메라를 포함하는 생체 진단용 편광 방식 파장 분할 광 영상 측정 장치.

청구항 2

제1 항에 있어서, 상기 제1 각도는 +45° 이고, 제2 각도는 -45° 인 생체 진단용 편광 방식 파장 분할 광 영상 측정 장치.

청구항 3

제1 항에 있어서, 상기 물리 매트릭스 연산자는 아래 식 1 내지 3에 의해 획득되고, 수학식 1:

$$S = \begin{pmatrix} S_0 \\ S_1 \\ S_2 \\ S_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} I_H + I_V \\ I_H - I_V \\ I_P - I_M \\ I_R - I_L \end{pmatrix}$$

상기 생체로 입사하는 입사광과 제2 편광 소자(105)의 출력인 출력광의 관계는 아래 수학식 2로 주어지며, 수학식 2: $S_{out} = MS_{in}$

수학식 3:

$$M = \begin{bmatrix} HH + HV + VH + VV & HH + HV - VH - VV & 2PH + 2PV - m_{00} & 2RH + 2RV - m_{00} \\ HH - HV + VH - VV & HH - HV - VH + VV & 2PH - 2PV - m_{00} & 2RH - 2RV - m_{10} \\ 2HP + 2VP - m_{00} & 2HP - 2VP - m_{01} & 4PP - 2PH - 2PV - m_{20} & 4RP - 2RH - 2RV - m_{20} \\ 2HR + 2VR - m_{00} & 2HR - 2VR - m_{03} & 4PR - 2PH - 2PV - m_{30} & 4RR - 2RH - 2RV - m_{30} \end{bmatrix}$$

여기서, S_{in} 및 S_{out} 은 각각 입사광 및 출력광을 나타내고, M은 상기 물리 매트릭스 연산자이고, H 및 V는 각각 편광광의 수평 및 수직 성분이고, P 및 R은 각각 편광광의 우측 및 좌측 회전 성분인 생체 진단용 편광 방식 파장 분할 광 영상 측정 장치.

청구항 4

제1 항에 있어서,
 상기 광원으로부터의 상기 레이저 광을 집광하는 콜리메이터 렌즈;
 상기 콜리메이터 렌즈에 의해 집광된 상기 레이저 광의 파장 선택성을 향상시키는 필터;

상기 제1 회전 소자의 편광광의 수직 성분과 수평 성분의 위상 변화를 통하여 상기 제1 회전 소자로부터의 선 편광광을 원 편광광으로 변환하여 상기 생체로 입사하는 자동 지연 소자;

상기 생체로부터 반사된 원 편광광을 집광하는 대물 렌즈;

상기 대물 렌즈에 의해 집광된 상기 원 편광광을 선 편광광으로 변환하는 변환 소자; 및

상기 파장 변환 필터에 의해 굴절된 광 및 선택된 파장에서의 광신호를 선택하는 조리개 및 빔 스톱퍼를 더 포함하는 생체 진단용 편광 방식 파장 분할 광 영상 측정 장치.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- <14> 본 발명은 생체진단용 광 영상 측정 장치에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 다종의 보고유전자를 동시에 사용 시 발현하는 여러 파장의 형광 특성을 빠른 시간에 분석하기 위해서 영상과 편광 특성을 동시에 측정할 수 있도록 한 생체진단용 편광방식 파장분할 광영상 측정 장치에 관한 것이다.
- <15> 종양 등 질병 발현 및 치유, 약물의 작용 메카니즘, 신약의 스크리닝을 위한 전임상, 단백질 및 유전자 상호작용 메카니즘 규명 등 다양한 생리/병리학적 연구를 위하여 일반적으로 쥐 등의 소형 동물을 많이 이용한다. 이들 연구의 방향이 기존 실험관 상태의 반응에서 생체 내에서의 작용으로 변화되면서 in-vivo 상태에서 실시간 측정에 대한 중요도가 증가하였으며, 실험 대상체 내에서의 발현 특성 등에 대한 연구를 효과적으로 수행하기 위해서 whole body에 대한 중요도 역시 증가하고 있다. 동물실험의 중요성이 증대함에 따라서 관련 실험 장비들도 다양하게 개발되어 활용되고 있다.
- <16> 이러한 보고유전자를 이용한 영상 분석은 한 가지를 이용하는 것보다는 두 가지 이상을 이용하는 것이 유리한데 이는 관심 있는 단백질의 영상과 함께 내부 표준으로써 비 특이적인 단백질의 영상을 얻을 수 있거나 두 가지 이상 단백질 간의 세포내 상호작용을 분석하는데 매우 유리하기 때문이다. 이때 보고유전자들이 가지는 고유의 흡/발광 파장이 다르며, 각각이 가지는 편광학적 특성이 다르기 때문에 이들을 in-vivo, 인-시츄(in-situ) 상에서 효과적으로 측정할 수 있는 장비가 요구된다.
- <17> 생체를 진단하기 위한 종래의 방식인 파장분할 광 영상 측정시스템은 도 1에 도시되어 있는바, 광원(101)에서 방사된 레이저 소스는 커플링 렌즈(102)를 통해 광섬유번들(103)을 경유하여 생체에 주사된다.
- <18> 대물 렌즈(104)는 생체 반사 형광을 집광하고 편광판(105)으로 출력한다. 이때, 상기 편광판(105)은 형광의 산란성을 감소하는 역할을 한다. 파장 변환 필터(106)은 파장 가변 영상 필터로서 선택 파장을 조절함으로써, 원하는 파장에서의 영상을 얻을 수 있도록 한다.
- <19> 조리개 및 빔 스톱퍼(107)는 파장 변환 필터(106)에 의하여 굴절된 광, 즉 비선택 광신호와 선택된 파장에서의 광 신호(109)를 선택한다. 촬상 렌즈(108)은 상기 선택된 광 신호(109)를 촬상 소자(CCD)에 집광한다. 비 선택된 광 신호(110)은 빔 스톱퍼(107)를 통과하지 못하여 촬상 렌즈(108)에 도달하지 않게 되는 것이다.
- <20> 촬상 렌즈(108)를 구비한 촬상시스템에 의해 촬상된 광학출력은 도 2와 같이 파장 변환 필터(106)에 의하여 선택된 개수의 영상(201)을 얻게 되는데, 종래의 파장분할 광 영상 측정법은 RGB영역에서 발현되는 공간적 강도를 CCD 등을 이용하여 2차원적으로 관측하는 것과 스펙트럼 측정 방법인 반대로 넓은 파장 영역에서 각 파장에서 측정되는 광의 세기를 측정하는 방식으로 두 가지 방법을 복합하여 측정대상에 대한 측정 파장범위에서 파장 변환을 시키면서 영상이미지를 얻는 방법이다.
- <21> 따라서 종래의 방식은 도 2와 같이 측정대상인 생체에서 나타나는 이미지를 측정함과 동시에 파장 변환 필터(106)를 이용하여 파장분할 및 선택을 하고 이때 선택된 파장의 영상을 CCD 카메라를 통하여 기록하는 구조를 가지며, 출력 영상은 도 2에서와 같이 3차원 블록 형태로 얻어지며, 2차원적으로는 영상 이미지를, 이미지의 각 점에서 깊이 방향으로 편광 특성을 가진다.
- <22> 데이터의 측정은 측정범위(400~1000nm)의 영역에서 수 십초 정도의 짧은 시간에 이루어지며, 파장 선택

을 위하여 필터의 교환, 회절격자의 구동 등이 요구되지 않기 때문에 안정된 상태에서 빠른 시간에 원하는 결과를 얻을 수 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<23> 본 발명은 상기한 바와 같은 종래의 문제점을 해결하기 위한 것으로, 다종의 보고유전자를 동시에 사용 시 발현하는 여러 과정의 형광 특성을 빠른 시간에 분석하기 위한 방법으로서 영상과 편광 특성을 동시에 측정할 수 있는 새로운 생체진단용 편광방식 파장분할 광영상 측정 장치를 제공함에 그 목적이 있다.

발명의 구성 및 작용

<24> 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명에 따른 생체 진단용 편광 방식 파장 분할 광 영상 측정 장치는 진단할 생체에 입사할 레이저 광을 발생하는 광원; 상기 광원으로부터의 상기 레이저 광을 제1 각도의 편광면을 갖는 편광광으로 변환하는 제1 편광 소자; 상기 제1 편광 소자로부터의 편광광의 편광면을 회전시켜 상기 생체로 입사하는 제1 회전 소자; 상기 생체로부터 반사된 편광광을 회전시키는 제2 회전 소자; 상기 제2 회전 소자의 출력인 측정광을 제2 각도의 편광면을 원래 광으로 복원하는 제2 편광 소자; 상기 생체로부터 반사된 광 신호의 파장을 분할하여 다수의 파장 분할된 광신호를 출력하는 파장 변환 필터; 상기 파장 변환 필터로부터의 상기 다수의 파장 분할된 광신호를 기초로 하여 다수의 생체 진단용 영상을 획득하고, 상기 제1 편광 소자, 상기 제1 회전 소자, 상기 제2 회전 소자, 상기 제2 편광 소자에 의한 광의 편광 상태 제어에 따라 상기 획득한 다수 생체 진단용 영상에 대한 편광 특징의 획득용으로, 편광의 수평 성분, 수직 성분, 회전 성분을 갖는 물러 매트릭스 연산자를 얻는 카메라를 포함하는 것을 특징으로 한다.

<25> 바람직하게는, 상기 제1 각도는 +45° 이고, 제2 각도는 -45° 이다. 더욱 바람직하게는, 상기 물러 매트릭스 연산자는 아래 식 1 내지 3에 의해 획득되고, 수학식 1:

$$S = \begin{pmatrix} S_0 \\ S_1 \\ S_2 \\ S_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} I_H + I_V \\ I_H - I_V \\ I_P - I_M \\ I_R - I_L \end{pmatrix}$$

<26>

<27> 상기 생체로 입사하는 입사광과 제2 편광 소자(105)의 출력인 출력광의 관계는 아래 수학식 2로 주어지며, 수학식 2: $S_{out} = MS_{in}$

<28> 수학식 3:

$$M = \begin{bmatrix} HH + HV + VH + VV & HH + HV - VH - VV & 2PH + 2PV - m_{00} & 2RH + 2RV - m_{00} \\ HH - HV + VH - VV & HH - HV - VH + VV & 2PH - 2PV - m_{00} & 2RH - 2RV - m_{10} \\ 2HP + 2VP - m_{00} & 2HP - 2VP - m_{01} & 4PP - 2PH - 2PV - m_{20} & 4RP - 2RH - 2RV - m_{20} \\ 2HR + 2VR - m_{00} & 2HR - 2VR - m_{01} & 4PR - 2PH - 2PV - m_{30} & 4RR - 2RH - 2RV - m_{30} \end{bmatrix}$$

<29>

<30> 여기서, S_{in} 및 S_{out} 은 각각 입사광 및 출력광을 나타내고, M은 상기 물러 매트릭스 연산자이고, H 및 V는 각각 편광광의 수평 및 수직 성분이고, P 및 R은 각각 편광광의 우측 및 좌측 회전 성분이다. 가장 바람직하게는, 상기 생체 진단용 편광 방식 파장 분할 광 영상 측정 장치는 상기 광원으로부터의 상기 레이저 광을 집광하는 콜리메이터 렌즈; 상기 콜리메이터 렌즈에 의해 집광된 상기 레이저 광의 파장 선택성을 향상시키는 필터; 상기 제1 회전 소자의 편광광의 수직 성분과 수평 성분의 위상 변화를 통하여 상기 제1 회전 소자로부터의 선 편광광을 원 편광광으로 변환하여 상기 생체로 입사하는 자동 지연 소자; 상기 생체로부터 반사된 원 편광광을 집광하는 대물 렌즈; 상기 대물 렌즈에 의해 집광된 상기 원 편광광을 선 편광광으로 변환하는 변환 소자; 및 상기 파장 변환 필터에 의해 굴절된 광 및 선택된 파장에서의 광신호를 선택하는 조리개 및 빔 스톱퍼를 더 포함한다.

<31> 본 발명은 생체조직을 진단하는데 있어서 기존의 영상만을 이용한 기법(hyperspectral imaging)에 물러 매트릭스(Mueller matrix)기법을 적용한 편광특성(optical polarization)을 적용함으로써, 생체 조직의 이상상태의 파장분할 영상을 획득하는데 있어서 더욱 정밀한 광학 영상의 획득이 가능하나, 따라서 생체조직의 한 파장에 대한 정밀한 영상에 대하여 16가지의 편광특성을 얻으므로 더욱 정밀한 생체조직의 진단이 가능하다.

- <32> 이하 본 발명의 실시예에 따른 생체진단용 편광방식 파장분할 광영상 측정 장치를 첨부된 도면을 참조하여 상세하게 설명한다. 도 3은 본 발명에 따른 생체 진단용 편광방식의 파장분할 광 영상 측정시스템의 구성도이다.
- <33> 본 발명에 따른 생체진단용 편광방식 파장분할 광영상 측정 장치는 광원(101), 콜리메이터 렌즈(301), 필터(302), 제1 편광 소자(303), 제1 회전 소자(304), 자동 지연 소자(305), 대물 렌즈(104), 변환 소자(306), 제2 회전 소자(307), 제2 편광 소자(105), 파장 변환 필터(106), 및 카메라(309)를 포함한다.
- <34> 광원(101)은 진단할 생체(300)에 입사할 레이저 광을 발생한다.
- <35> 콜리메이터 렌즈(301)는 상기 광원(101)으로부터의 상기 레이저 광을 집광한다.
- <36> 필터(302)는 상기 콜리메이터 렌즈(302)에 의해 집광된 상기 레이저 광의 파장 선택성을 향상시킨다.
- <37> 제1 편광 소자(303)는 상기 광원(101)으로부터의 상기 레이저 광을 제1 각도, 즉 +45°의 편광면을 갖는 편광광으로 변환한다.
- <38> 제1 회전 소자(304)는 상기 제1 편광 소자(303)로부터의 편광광의 편광면을 회전시켜 상기 생체(300)로 입사한다.
- <39> 자동 지연 소자(305)는 상기 제1 회전 소자(304)의 편광광의 수직 성분과 수평 성분의 위상 변화를 통하여 상기 제1 회전 소자(304)로부터의 선 편광광을 원 편광광으로 변환하여 상기 생체(300)로 입사한다.
- <40> 대물 렌즈(104)는 상기 생체로부터 반사된 원 편광광을 집광한다.
- <41> 변환 소자(306)는 상기 대물 렌즈(104)에 의해 집광된 상기 원 편광광을 선 편광광으로 변환한다.
- <42> 제2 회전 소자(307)는 상기 생체(300)로부터 반사된 편광광을 회전시킨다.
- <43> 제2 편광 소자(105)는 상기 제2 회전 소자의 출력인 측정광을 제2 각도, 즉 -45°의 편광면을 원래 광으로 복원한다.
- <44> 파장 변환 필터(106)는 상기 생체(300)로부터 반사된 광 신호의 파장을 분할하여 다수의 파장 분할된 광신호를 출력한다.
- <45> 상기 카메라는 CCD 카메라 또는 CMOS 카메라일 수 있다. CCD 카메라(309)는 상기 파장 변환 필터(106)로부터의 상기 다수의 파장 분할된 광신호를 기초로 하여 다수의 생체 진단용 영상을 획득한다.
- <46> CCD 카메라(309)는 상기 제1 편광 소자(303)에 의한 편광면 조절, 제1 회전 소자(304)에 의한 편광면 회전, 상기 제2 회전 소자(307)에 의한 상기 편광광의 회전, 상기 제2 편광 소자(105)에 의한 상기 측정광의 편광면 조절에 따라 상기 획득한 다수 생체 진단용 영상에 대한 편광 특징의 획득용으로, 편광의 수평 성분, 수직 성분, 회전 성분을 갖는 물러 매트릭스 연산자를 얻고, 상기 물러 매트릭스 연산자를 기초로 하여 상기 획득한 다수 생체 진단용 영상에 대한 편광 특징을 획득한다.
- <47> 본 발명은 종래의 기술인 파장분할 광 영상 측정법에 편광기법을 삽입하여 조직에서 발생하는 형광의 편광 특성을 이용하여 훨씬 세분화된 광학영상기법을 제시하였다. 형광 특성에 대한 편광특성을 해석하기 위한 벡터 연산식은 수학식 1과 같은 스톡스(Stokes) 벡터 식으로 구할 수 있다.
- <48> 상기 물러 매트릭스 연산자는 아래 식 1 내지 3에 의해 획득된다.

수학식 1

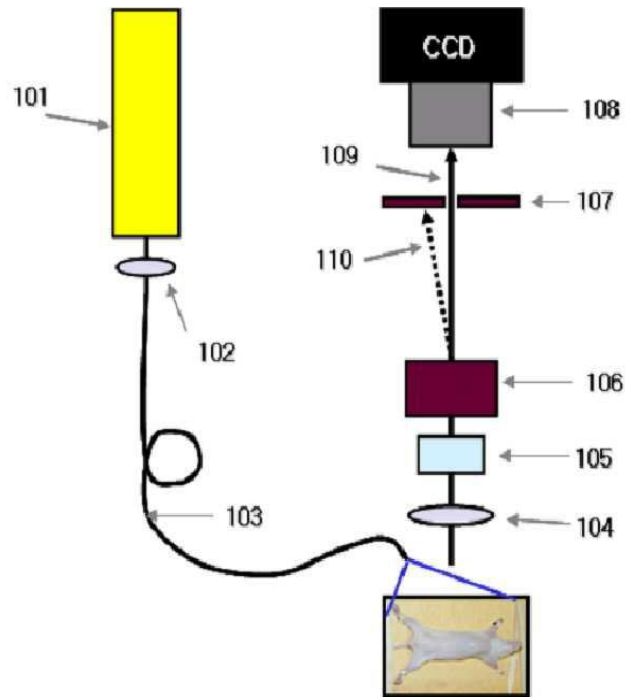
$$\mathbf{S} = \begin{pmatrix} S_0 \\ S_1 \\ S_2 \\ S_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} I_H + I_V \\ I_H - I_V \\ I_P - I_M \\ I_R - I_L \end{pmatrix}$$

- <49>
- <50> 상기 생체로 입사하는 입사광과 제2 편광 소자(105)의 출력인 출력광의 관계는 아래 수학식 2로 주어지며,

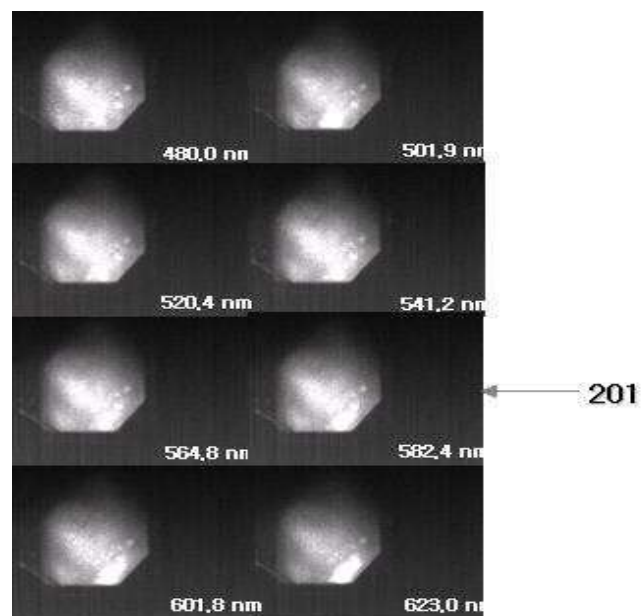
수학식 2

도면

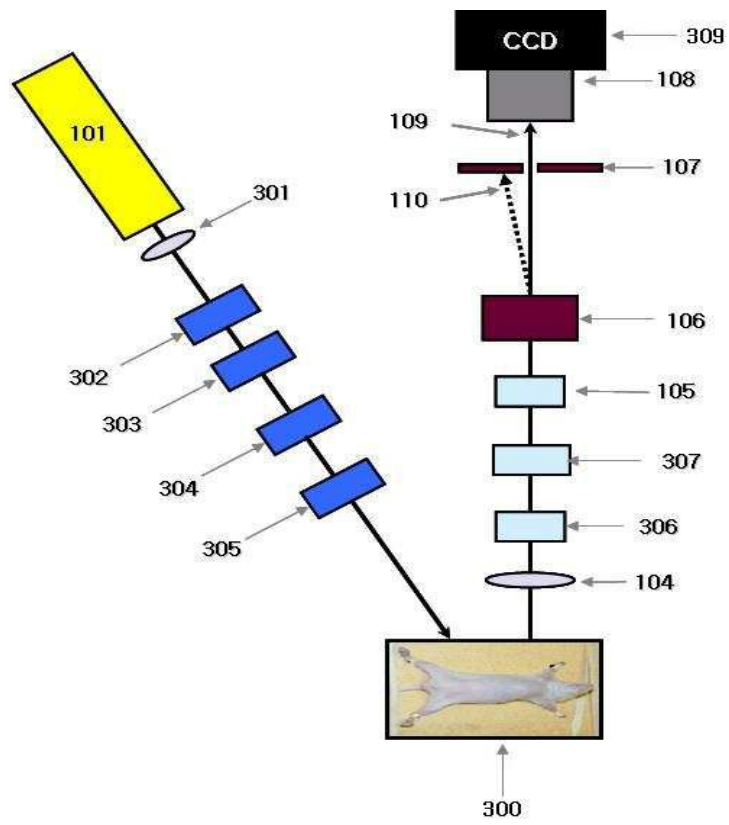
도면1



도면2



도면3



도면4

