



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0083512
(43) 공개일자 2020년07월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/00 (2006.01) A61B 90/00 (2016.01)
G01N 21/27 (2006.01) G01N 21/64 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/0071 (2013.01)
A61B 5/0077 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7015037
(22) 출원일자(국제) 2018년11월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년05월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/058806
(87) 국제공개번호 WO 2019/089998
국제공개일자 2019년05월09일
(30) 우선권주장
62/580,383 2017년11월01일 미국(US)

(71) 출원인
더 리전츠 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아
미국 캘리포니아주 94607 오클랜드 프랭클린 스트리트 1111 12층
(72) 발명자
에스티. 존, 메이
미국 캘리포니아 90095, 로스엔젤레스, 수트 550, 200 유씨엘에이 메디칼 플라자, 디파트먼트 오브 헤드 앤드 넥 서저리, 로스엔젤레스, 유니버시티 오브 캘리포니아
사디크, 조지
미국 캘리포니아 90095-1600, 로스엔젤레스, 5121 엔지니어링 브이, 420 웨스트우드 플라자, 디파트먼트 오브 바이오엔지니어링, 로스엔젤레스, 유니버시티 오브 캘리포니아
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인세림

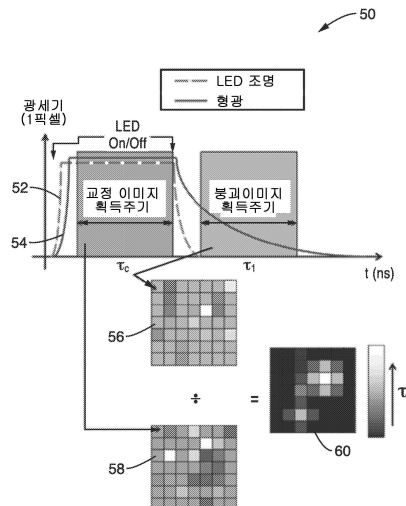
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 수술 중의 외과적 마진 평가를 위한 이미징 방법 및 시스템

(57) 요약

본 발명은 상이한 생리학적 과정을 갖는 다양한 조직과 세포 그룹 사이에서 수술 중 외과 마진 평가를 위해 개시되어 있다. 본 시스템은 짧은 여기 펄스로 표적 해부학구조를 펌프하기 위해 LED 어레이를 사용하고 대조 생성을 위하여 형광단의 수명을 측정한다. 상대 형광 수명 맵이 다양한 세포 그룹핑 및 조직 내에서 경계를 식별하기 위하여 측정된 수명에 대응하도록 생성된다.

대표도 - 도5



(52) CPC특허분류

A61B 5/444 (2013.01)
A61B 5/4887 (2013.01)
A61B 90/39 (2016.02)
G01N 21/27 (2013.01)
G01N 21/64 (2013.01)
A61B 2090/3904 (2016.02)
A61B 2090/3941 (2016.02)

(72) 발명자

데일리, 자카리

미국 캘리포니아 90095-1600, 로스엔젤레스, 5121
엔지니어링 브이, 420 웨스트우드 플라자, 디파트
먼트 오브 바이오엔지니어링, 로스엔젤레스, 유니
버시티 오브 캘리포니아

그런드페스트, 워렌

미국 캘리포니아 90095-1600, 로스엔젤레스, 5121
엔지니어링 브이, 420 웨스트우드 플라자, 디파트
먼트 오브 바이오엔지니어링, 로스엔젤레스, 유니
버시티 오브 캘리포니아

명세서

청구범위

청구항 1

표적 해부학구조(anatomy) 내의 경계 검출 장치에 있어서:

- (a) 프로세서; 및
- (b) 상기 프로세서에 의해 실행 가능한 명령을 저장하는 비-일시적 메모리; 를 포함하고,
- (c) 상기 명령은, 상기 프로세서에 의하여 실행될 때,
 - (i) 제 1 조직 및 제 2 조직에 대응하는 형광단을 여기시키기위해 여기 펄스의 광으로 상기 표적 해부학구조를 조명하고;
 - (ii) 상기 여기 펄스동안 상기 표적 해부학구조의 교정 이미지를 획득하고, 상기 교정 이미지는 상기 여기 형광단의 방출로부터의 형광값을 포함하고;
 - (iii) 상기 여기 펄스 이후에 상기 표적 해부학구조의 붕괴 이미지를 획득하고, 상기 붕괴 이미지는 상기 방출이 밝은 곳에서 어두운 곳으로 붕괴됨에 따라 붕괴된 형광값을 포함하고;
 - (iv) 상기 붕괴 이미지를 상기 교정 이미지로 분할하여 상기 표적 해부학구조의 상대 수명 맵을 생성하고; 및
 - (v) 상기 상대 수명 맵의 값을 사용하여, 제 1 생리학적 과정을 갖는 제 1 세포 그룹과 제 2 생리학적 과정을 갖는 제 2 세포 그룹 사이의 경계를 식별하는; 단계를 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출 장치.

청구항 2

제 1항에 있어서, 경계를 식별하는 것은 상이한 응집체 유형 또는 대사 프로파일의 세포 사이의 전이를 식별하는 것을 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출 장치.

청구항 3

제 1항에 있어서, 경계를 식별하는 것은 전-암성(pre-cancerous) 세포 및 양성 세포(benign) 세포 사이의 전이를 식별하는 단계를 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출 장치.

청구항 4

제 1항에 있어서, 경계를 식별하는 것은 암성(cancerous) 세포 및 비-암성(non-cancerous) 세포 사이의 전이를 식별하는 단계를 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출 장치.

청구항 5

제 1항에 있어서,

교정 이미지 및 상기 붕괴 이미지는 상기 표적 해부학구조의 FOV(field of view)를 가로지르는 픽셀 어레이를 포함하고;

상기 픽셀 어레이의 상기 픽셀은 상기 교정 이미지 및 상기 붕괴 이미지 모두의 FOV에 걸쳐 동시에 획득되는 형광 수명 값을 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출 장치.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 명령은, 상기 프로세서에 의해 실행될 때,

표적 해부학구조의 재구성된 RGB 이미지를 생성하는 단계; 및 상기 재구성된 이미지를 상기 표적 해부학구조의 상대 수명 맵과 동시에 디스플레이하는 단계;를 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출 장치.

청구항 7

제 5항에 있어서,

상기 재구성된 RGB 이미지는 연속적인 이미지 캡처 내에 적색, 청색, 및 녹색 파장으로만 각 이미지의 획득을 제한함으로써 표적 해부학구조의 별개의 이미지를 획득한 다음, 별개의 적색, 청색, 및 녹색 이미지 캡처를 조합하여 재구성된 RGB 이미지를 형성함으로써 생성되는 표적 해부학구조 내의 경계 검출 장치.

청구항 8

제 5항에 있어서, 상기 상대 수명 맵은 상기 상대 수명 맵 내의 픽셀들의 어레이의 정규화된 형광 수명 강도의 가색(false color) 맵을 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출 장치.

청구항 9

제 5항에 있어서, 상기 상대 수명 맵은 상기 FOV 의 집합 형광 붕괴 시간에 비례하는 픽셀 값을 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출 장치.

청구항 10

제 5항에 있어서, 상기 FOV 는 상기 표적 해부학구조의 거시적 FOV 를 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출 장치.

청구항 11

제 5항에 있어서, 상기 여기 펄스는 대략 30ns의 펄스 지속 시간을 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출 장치.

청구항 12

제 1항에 있어서,

(d) 이미징 렌즈;

(e) 상기 렌즈의 전면에 놓인 LED어레이;

(f) 상기 LED 어레이는 특정 기간동안 상기 여기 펄스의 광으로 상기 표적 해부학구조를 조명하도록 구성되며, 상기 LED 어레이는 상기 이미징 렌즈의 FOV 를 가로질러 상기 표적 해부학구조의 조명을 집중시키고 곱하고; 및

(g) 상기 이미징 렌즈에 결합된 검출기로서, 상기 검출기는 상기 형광 방출의 세기 데이터를 획득하도록 구성된, 표적 해부학구조 내의 경계 검출 장치.

청구항 13

제 12항에 있어서, 상기 LED 어레이의 각각의 LED는 상기 FOV를 가로질러 여기 광의 여기 펄스를 포커싱하기 위해 비구면 렌즈를 포함하는, 표적 해부학구조 내의 경계 검출 장치.

청구항 14

제 12항에 있어서,

(h) 상기 LED 어레이에 결합된 다이오드 드라이버; 및

(i) 상기 다이오드 드라이버 및 프로세서에 결합된 펄스 생성기; 및

(j) 상기 다이오드 드라이버, 펄스 생성기 및 LED 어레이는 상기 LED 어레이 각각의 어레이가 비 순차적 레이 트레이싱(ray tracing)을 통해 상기 FOV 를 조명하도록 구성되도록 결합된, 표적 해부학구조 내의 경계 검출 장치.

청구항 15

표적 해부학구조 내의 경계 검출을 위한 시스템에 있어서, 상기 시스템은

(a) 이미징 렌즈;

- (b) 상기 이미징 렌즈에 또는 근처에 배치된 LED 어레이;
- (c) 상기 이미징 렌즈에 결합된 검출기에 있어서, 상기 검출기는 표적 해부학구조로부터 형광 방출의 세기 데이터를 획득하고;
- (d) 상기 검출기에 결합된 프로세서; 및
- (e) 상기 프로세서에 의해 실행되는 명령을 저장하는 비-일시적 메모리;에 있어서,
- (f) 상기 명령은, 상기 프로세서에 의하여 실행될 때,
- (i) 제 1 조직 및 제 2 조직에 대응하는 형광단을 여기시키기위해 여기 펄스의 광으로 상기 표적 해부학구조를 조명하도록 상기 LED 어레이를 동작하고;
- (ii) 상기 여기 펄스동안 상기 표적 해부학구조의 교정 이미지를 획득하고, 상기 교정 이미지는 상기 여기 형광단의 방출로부터의 형광값을 포함하고;
- (iii) 상기 여기 펄스 이후에 상기 표적 해부학구조의 붕괴 이미지를 획득하고, 상기 붕괴 이미지는 상기 방출이 밝은 곳에서 어두운 곳으로 붕괴됨에 따라 붕괴된 형광값을 포함하고;
- (iv) 상기 붕괴 이미지를 상기 교정 이미지로 분할하여 상기 표적 해부학구조의 상대 수명 맵을 생성하고; 및
- (v) 상기 상대 수명 맵의 값을 사용하여, 제 1 생리학적 과정을 갖는 제 1 세포 그룹과 제 2 생리학적 과정을 갖는 제 2 세포 그룹 사이의 경계를 식별하는; 단계를 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출을 위한 시스템.

청구항 16

제 15항에 있어서, 경계를 식별하는 것은 상이한 응집체 유형 또는 대사 프로파일의 세포 사이의 전이를 식별하는 것을 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출을 위한 시스템.

청구항 17

제 15항에 있어서, 경계를 식별하는 것은 전-암성(pre-cancerous) 세포 및 양성 세포(benign) 세포 사이의 전이를 식별하는 단계를 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출을 위한 시스템.

청구항 18

제 15항에 있어서, 경계를 식별하는 것은 암성(cancerous) 세포 및 비-암성(non-cancerous) 세포 사이의 전이를 식별하는 단계를 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출을 위한 시스템.

청구항 19

제 15항에 있어서, 상기 교정 이미지 및 상기 붕괴 이미지는 상기 표적 해부학구조의 FOV(field of view)를 가로지르는 픽셀의 어레이를 포함하고, 및

상기 픽셀 어레이의 상기 픽셀은 상기 교정 이미지 및 상기 붕괴 이미지 모두의 FOV에 걸쳐 동시에 획득되는 형광 수명 값을 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출을 위한 시스템.

청구항 20

제 19항에 있어서, 상기 명령은, 상기 프로세서에 의해 실행될 때,

표적 해부학구조의 재구성된 RGB 이미지를 생성하는 단계; 및 상기 재구성된 이미지를 상기 표적 해부학구조의 상대 수명 맵과 동시에 디스플레이하는 단계;를 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출을 위한 시스템.

청구항 21

제 20항에 있어서, 상기 재구성된 RGB 이미지는 연속적인 이미지 캡처 내에 적색, 청색, 및 녹색 파장으로만 각 이미지의 획득을 제한함으로써 표적 해부학구조의 별개의 이미지를 획득한 다음, 별개의 적색, 청색, 및 녹색 이미지 캡처를 조합하여 재구성된 RGB 이미지를 형성함으로써 생성되는 표적 해부학구조 내의 경계 검출을 위한 시스템.

청구항 22

제 19항에 있어서, 상기 상대 수명 맵은 상기 상대 수명 맵 내의 픽셀들의 어레이의 정규화된 형광 수명 강도의 가색(false color) 맵을 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출을 위한 시스템.

청구항 23

제 19항에 있어서, 상기 상대 수명 맵은 상기 FOV 의 집합 형광 붕괴 시간에 비례하는 픽셀 값을 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출을 위한 시스템.

청구항 24

제 19항에 있어서, 상기 FOV 는 상기 표적 해부학구조의 거시적 FOV 를 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출을 위한 시스템.

청구항 25

제 15항에 있어서, 상기 여기 펄스는 대략 30ns의 펄스 지속 시간을 포함하는 표적 해부학구조 내의 경계 검출을 위한 시스템.

청구항 26

제 15항에 있어서, 상기 LED 어레이는 특정 기간동안 상기 여기 펄스의 광으로 표적 해부학구조를 조명하기 위해 상기 이미징 렌즈를 둘러싸는 원주 어레이를 포함하고, 상기 LED 어레이는 상기 이미징 렌즈의 FOV를 가로질러 상기 표적 해부학구조의 조명을 집중시키고 곱하는, 표적 해부학구조 내의 경계 검출을 위한 시스템.

청구항 27

제 26항에 있어서, 상기 LED 어레이 내 각각의 LED는 상기 FOV를 가로질러 광의 상기 여기 펄스를 포커싱하기 위해 비구면 렌즈를 포함하는, 표적 해부학구조 내의 경계 검출을 위한 시스템.

청구항 28

제 26항에 있어서,

(h) 상기 LED 어레이에 결합된 다이오드 드라이버; 및

(i) 상기 다이오드 드라이버 및 프로세서에 결합된 펄스 발생기;를 더 포함하고,

(j) 상기 다이오드 드라이버, 펄스 발생기 및 LED 어레이는 LED의 각각의 어레이가 비순차적 레이 트레이싱을 통해 상기 FOV 를 조명하도록 구성되도록 결합하는, 표적 해부학구조 내의 경계 검출을 위한 시스템.

청구항 29

표적 해부학구조 내의 경계 검출을 위한 방법에 있어서, 상기 방법은,

(a) 제 1 조직 및 제 2 조직에 대응하는 형광단을 여기시키기 위해 광의 여기 펄스로 표적 해부학구조를 조명하고;

(b) 교정 이미지는 상기 여기된 형광단의 방출로부터 형광 수명 값을 포함하고, 상기 여기 펄스동안, 표적 해부학구조의 상기 교정 이미지를 획득하고;

(d) 상기 여기 펄스 이후에 상기 표적 해부학구조의 붕괴 이미지를 획득하고, 상기 붕괴 이미지는 상기 방출이 밝은 곳에서 어두운 곳으로 붕괴됨에 따라 붕괴된 형광의 수명 값을 포함하고;

(e) 상기 표적 해부학구조의 상대 수명 맵을 생성하기 위하여 상기 교정 이미지에 의해 붕괴 이미지를 분할하고;

(f) 상기 상대 수명 맵을 이용하여, 제 1 생리학적 프로세스를 갖는 제 1 그룹의 세포와 제 2 생리학적 프로세스를 갖는 제 2 그룹의 세포 사이의 경계를 식별하는 단계;를 포함하고,

(g) 상기 방법은 비-일시적 메모리에 저장된 실행 명령을 프로세서에 의해 수행하는 방법.

청구항 30

제 29항에 있어서, 상기 경계를 식별하는 단계는, 상이한 응집체 유형 또는 대사 프로파일 세포 사이의 전이를 식별하는 것을 포함하는 방법.

청구항 31

제 29항에 있어서, 경계를 식별하는 것은 전-암성(pre-cancerous) 세포 및 양성 세포(benign) 세포 사이의 전이를 식별하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 32

제 29항에 있어서, 경계를 식별하는 것은 암성(cancerous) 세포 및 비-암성(non-cancerous) 세포 사이의 전이를 식별하는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 11월 1일에 출원된 미국 가출원 62/580,383호의 우선권 및 그 이익을 주장하며, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 연방 후원 연구 개발에 관한 성명서

[0004] 적용할 수 없음

[0005] 저작권 보호에 관한 자료 고지

[0006] 이 특허 문서에 포함된 자료의 일부는 미국 및 기타 국가의 저작권법에 따라 저작권 보호를 받을 수 있다. 저작권 소유자는 특허 문서 또는 특허 공개에 의해 팩시밀리 재생산에 반대하지 않으며, 미국 특허청에 공개된 파일 또는 기록에 나와 있지만, 그 밖의 모든 저작권을 보유한다. 이에 따라 저작권 소유자는 37 C.F.R. § 1.14에 따른 권리를 포함하되 이에 국한되지 않고 이 특허 문서를 기밀로 유지해야 하는 권리를 포기하지 않는다.

[0007] 본 개시의 기술은 일반적으로 수술에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 수술 중의 외과적 마진 평가에 관한 것이다.

배경 기술

[0008] 종양 마진을 수술중 매핑하기 위한 실시간 방법에 대한 요구가 충족되지 않았다. 외과의는 절제술의 초과/미달을 최소화하기 위하여 수술 중 종양 마진을 정확하게 결정해야 한다. 이것은 종종 다음을 초래한다: (a)절제 미만(양성 마진), 이는 질병의 재발 위험을 증가시킨다; (b)과도한 절제 (과도함 음의 마진), 이는 환자의 삶의 질을 현저하게 감소시킬 수 있다 (예를 들어 감소된 이동성, 언어 등).

[0009] 임상외의 손끝(즉, 촉진)은 수술중 마진 평가를 위한 현재의 금 표준(gold standard)이며, 이는 각 개인의 접촉에 따라 달라진다. 기존의 다른 방법은 다음을 포함한다: (a) 일반적으로 인원팀이 필요한 시간이 많이 걸리는 냉동 구역; 및 (b) 감도 및 대비가 부족한 종래의 초음파, CT, 또는 MRI.

[0010] 두경부 편평 상피 세포 암종(head and neck squamous cell carcinoma: HNSCC)의 경우, 종양의 67%만 적절하게 절제되고, 마진이 양성일 때 국소 재발은 80%이다. 이 문제는 외과적 제거를 받는 모든 암에서 나타난다.

[0011] 다른 조직 유형의 식별도 문제가 될 수 있다. 예를 들어, 부갑상선의 가변 위치와 불명료한 외부 특징은 특히 근접한 지방이느 림프 조직과 구별할 때 수술중 식별이 어려워질 수 있다.

[0012] 부갑상선 기능 항진증 및 재발성 후두 신경 손상과 같은 합병증은, 일반적으로 제한적이지만 수정 수술(revision surgery) 및 종합적인 탐색은 수술적 이환율(morbidity)를 증가시킬 수 있다. 수술 전 영상 연구가 가능하나, 생체 내 부갑상선 조직을 효율적으로 국소화할 수 있는 실시간 영상 방법은 애매하게 남아있다.

발명의 내용

- [0013] 본 발명에 따른 일 측면은, 상이한 생리학적 과정을 갖는 세포 그룹 또는 상이한 조직 사이의 수술중 외과 마진 평가를 위한 이미징 시스템 및 방법에 관한 것으로, 예를 들어, 전-암성(pre-cancerous), 전-암성(pre-malignant), 암성(예를 들어, 구강 및 두경부 편평 세포 암종(OSCC)) 및 비-암성(non-cancerous) 또는 양성(dPfmf 들어, 염증성) 조직 또는 세포 그룹 사이의 마진으로 제한되지 않는다. 이미징 시스템 및 방법은 본 명세서에서 시간 분해 자기 형광(time-resolved autofluorescence)으로 지칭되는 기술을 사용하는데, 여기에서는 짧은 여기 펄스로 샘플을 펌핑하고 형광 수명(밝은 것에서 어두운 것으로 감소함에 따라 방출 강도)를 측정하여 대비를 생성한다. 측정된 stnaud에 대응하여 가색(false color) 맵 또는, 예시적인 툴이 생성될 수 있다. 조직 자가 형광일 경우, 자연 발생 형광단을 사용하여 대비(예를 들어, 흑광 이미징)를 만든다. 방출 파장의 정보.
- [0014] 본 명세서에 설명된 기술의 다른 측면은 본 명세서의 다음 부분에서 설명 될 것이다. 여기서 상세한 설명은 이에 제한을 두지 않고 기술의 바람직한 실시 예를 완전히 공개하기 위한 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0015] 본 명세서에 설명된 기술은 단지 예시적인 목적을 위해 다음 도면을 참조하여 보다 완전히 이해될 것이다:
- 도 1a는 시간에 따른 정규화된 세기(intensity)에 대한 미가공 값의 플롯을 도시한다.
- 도 1b는 측정된 수명의 플롯을 도시한다.
- 도 1c는 예시적인 수명 맵을 도시한다.
- 도 1d는 도 1c의 맵 내 픽셀 어레이를 가로지르는 정규화된 세기를 도시한다.
- 도 2는 본 기술에 따른 예시적인 DOCI 시스템의 다양한 구성 요소를 도시하는 개략적인 블록도이다.
- 도 3은 도 2의 시스템 내 LED 어레이, 렌즈, 및 카메라의 사시도를 도시한다.
- 도 4는 본 설명에 따른 UV 다이오드의 단면도를 도시한다.
- 도 5는 본 설명에 따른 시스템을 사용하여 샘플을 이미징하기 위한 알고리즘 방법의 흐름도를 도시한다.
- 도 6은 비순차적 레이 트레이싱(광선 추적: Ray tracing)을 통한 LED 어레이 및 대응하는 조명 분산의 실시예를 도시한다.
- 도 7은 본 설명의 시스템에 따른 예시적인 LED 배열로부터의 표적 조사의 예시적인 플롯을 도시한다.
- 도 8a는 조명 펄스로부터 시뮬레이션된 임펄스 응답이다.
- 도 8b는 시뮬레이션된 형광단 방출의 플롯이다.
- 도 8c는 노이즈 및 오프셋이 도입된 시뮬레이션된 검출된 방출의 플롯이다.
- 도 8d는 교정 및 붕괴 이미지 (암전류에 의한 오프셋에 의해 교정된, Δ) 및 붕괴 이미지 게이트 폭의 함수로서의 값의 시뮬레이션 플롯이다.
- 도 9a는 도 9b의 두피 조직 샘플 이미지에 대응하는 출력 형광의 예시를 도시한다.
- 도 10a는 도 10b의 혀 조직 샘플 이미지에 대응하는 출력 형광의 예시를 도시한다.
- 도 11은 종양, 근육, 지방, 콜라겐에 대한 파장의 함수로서 계산된 상대 수명의 플롯을 도시하며, 각 조직 유형 사이의 뚜렷한 차이를 나타낸다.
- 도 12는 근육, 콜라겐 및 지방에 대한 다양한 파장에서의 통계적 유의성을 나타내는 플롯이다.
- 도 13은 환자 구강 조직의 생체 내 이미지이다.
- 도 14는 도 13의 영역의 일부의 생체 외 H&E 이미지이다.
- 도 15a는 도 13의 혀 조직의 확대 재구성된 RGB 이미지이다.
- 도 15b 내지 도 15e는 407nm, 434nm, 465nm, 및 494nm에서 생체 내 DOCI 이미지를 도시한 것으로, 도 15a의 재구성된 이미지의 FOA(Field of view)를 도시한다.

도 16a는 도 15a의 재구성된 RGB 이미지의 확대된 부분을 도시한다.

도 16b 내지 도 16e는 각각 도 16a와 동일한 관측시야(FOV)를 갖는 407nm, 434nm, 465nm, 및 494nm에서 생체의 이미지를 나타낸다.

도 17a는 부갑상선 조직의 가시적인 이미지를 도시한다.

도 17b는 도 17a의 조직의 DOCI 이미지를 도시한다.

도 17c는 도 17a의 조직의 조직학 이미지를 도시한다.

도 18a는 전암성 세포 생리학을 가지는 입술을 갖는 대상의 입의 이미지이다.

도 18b는 염증이 있는 입술 (양성 세포 생리학)을 갖는 제 2 대상의 입의 이미지이다.

도 18c는 대상의 입술의 DOCI 이미지와 함께 겹쳐져있는 도 18a의 이미지이다.

도 18d는 대상의 입술의 DOCI 이미지와 함께 겹쳐져있는 도 18b의 이미지이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 명세서의 시스템 및 방법은 상이한 생리학적 과정을 갖는 세포 그룹 사이의 형광단 수명의 자연발생적 차이를 구현하여 대비를 생성하는데 사용되고, 고유한 알고리즘이 적용되어 기술적 요구를 완화시킨다. 조직자가 형광의 경우, 자연발생 형광단을 사용하여 대비를 만든다(예: 흑광 이미징). 일 실시예에서, 표적은 짧은 펄스광으로 조명되고, 밝고 어두운 것으로 감쇄될 때 방출의 세기가 측정된다. 어떤 영역이 "빛나는(glows)" 기간은 어떤 유형의 조직이 조명되었는지를 결정한다. 예를 들어, 암성 조직은 일반적으로 빠른 붕괴(decay)와 관련이 있고, 비-암성 조직은 느린 붕괴와 관련이 있다.

[0017] 본원에 개시된 시스템 및 방법은 상이한 생리학적 과정 또는 상이한 조직을 갖는 세포 그룹 사이의 마진 검출을 위해 구성되며, 예를 들어, 전암성(pre-cancerous), 전-암성(pre-malignant), 암성(cancerous) (예를 들어, 구강 및 두경부 편평 세포 암종 (OSCC)) 및 비 암성 또는 양성 (예를 들어, 염증성) 조직 또는 세포 그룹 사이의 마진으로 제한되지는 않는다.

[0018] A. 시스템 및 방법

[0019] 도 1a 내지 도 1d는 본 기술에 따른 시간-분해된 자가 형광을 수행하기 위한 예시적인 과정을 도시한다. 수명 붕괴 곡선을 생성하기 위한 경광은 함수로 측정된다. 형광은 일반적으로 여기 펄스 후 피코초(picoseconds)에서 나노초(nanoseconds)의 기간에 걸쳐 붕괴된다. 이미지의 각 지점에서의 형광의 붕괴 속도 (즉, "수명")은 형광 '수명' 값의 분 포로 표시된다. 형광단의 존재하에서, 붕괴 곡선의 기울기는 유한한 여기 상태의 존재로 인하여 덜 가파르다. 따라서, 더 긴 수명을 갖는 형광단은 더 큰 기울기를 갖는다. 형광단의 특정 수명에 기초하여, 상이한 조직 (예를 들어, 정상 및 암성 조직) 사이의 형광이 구별될 수 있다. 도 1a는 도시된 바와 같이, 원시 세기(raw intensity) 값의 예시적인 플롯이 먼저 얻어진다는 것을 도시한다. 도 1b는 측정된 수명의 예시적인 플롯을 도시한다. 그 후 수명 맵은 도 1c에 도시된 바와 같이 생성된다. 도 1d는 도 1c의 맵 내 픽셀 어레이에 걸친 정규화된 세기를 도시한다. 표준 형광과 비교하여, 평생 형광은 클러터(clutter)에 대한 견고성, 최대 대비 생성을 향상시켰으며, 생체 내 영상화에 이상적이다.

[0020] 도 2는 본 기술에 따른 예시적인 동적 광학 대비 이미징 (Dynamic Optical Contrast Imaging: DOCI) 시스템(10)의 다양한 구성 요소를 도시하는 개략적인 블록도이다. 바람직한 실시예에서, DOCI 시스템(10)은 이미징 렌즈(24), 및 렌즈(24)의 전방에 배치된 UV 다이오드(28)(LED) 어레이(26)를 포함한다. UV 다이오드(28)의 어레이(26)는 펄스 발생기(12) 및 다이오드 드라이버(14)에 의하여 생성된 신호를 통하여 샘플(30)을 조명하도록 구성된다. 펄스 발생기(12)는 또한 딜레이 라인(16)을 통하여 게이트 카메라(20)에 연결된다. 카메라(20)는 냉각된 iCCD (18)와 렌즈(24) 사이에 배치된 UV 레이저 라인 필터(22)를 포함하는 것이 바람직하다 (필터(22)는 광학 경로 내의 어느곳에나 배치될 수 있다). LED 어레이(26) 및 카메라(20) 출력은 프로세서(42), 어플리케이션 소프트웨어(46), 및 프로세서(42) 상 실행을 위한 어플리케이션 소프트웨어(46)를 저장하는 메모리(44)를 포함하는 컴퓨터(40) (또는 컴퓨팅 장치와 유사)에 연결된다. 어플리케이션 소프트웨어(46)는, 시스템의 구성 요소 (예를 들어, 펄스 발생기(12), LED 어레이(26), 다이오드 드라이버(14), 등)를 동작시키고, iCCD(18)로부터 획득된 데이터를 처리하기 위한 명령(예를 들어, 아래에 상세히 설명되고 도 5에 도시된 방법(50)을 수행하기 위한 명령)을 포함한다.

- [0021] 필터(22)는 iCCD(18)에 의해 수신된 광을 제한하도록 구성된 필터 휠을 포함할 수 있어서, 주어진 시간에 특정 파장 또는 파장 범위만 이미징된다. 예를 들어, 제 1 이미지는 오로지 적색광만으로 획득되고 제 2 및 제 3 이미지는 청색 및 녹색광으로만 제한된다. 이러한 이미지들은 디스플레이를 위해 상이한 패널에 동시에 디스플레이되거나, 예를 들어, 하나 이상의 생성된 DOCI 이미지의 다양한 파장(도 15a 내지 도 15c 참조)에서의 시각화(예를 들어, 나란히 디스플레이)와 함께 수탁 이미지(fiduciary image)로서 사용될 수 있는 재구성된 RGB 이미지를 생성하기 위해 조합될 수 있다. 일 실시예에서, 필터(22)는 다음 방출 대역에 중심을 둔 광을 제한하기 위해 10 개의 필터를 포함하는 필터 휠을 포함 한다: 407nm, 434nm, 465nm, 494nm, 520nm, 542nm, 572nm, 605nm, 632nm 및 676nm. 상기 밴드는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며, 다른 변형이 고려된다는 것이 이해된다.
- [0022] 일 실시예에서, UV 다이오드 어레이(26)는 375nm 의 파장에서 조명된다 (이것은 표적 조직/ 장치 사양에 기초하여 변경될 수 있다). 발광 다이오드 조명 회로 (다이오드 드라이버 (14))는 370nm의 중심 파장, 약 4.5 μm /l의 평균 광 파워 및 30ns의 펄스 폭에서 동작한다. 평균 전력이 낮고 파장이 길면 단백질, DNA 및 기타 분자가 영상의 영향을 받지 않는다.
- [0023] 도 3은 카메라(20), 렌즈(24), 및 LED 어레이(26)의 분해 사시도를 도시한다. 바람직한 실시예에서, LED 어레이(26)는 개별 LED(28)가 렌즈(24) 주위에서 원주 방향으로 정렬되도록 렌즈(24)의 전방과 정렬된다. 프레임(32)은 개별 LED(28)를 적절한 정렬 상태로 유지하고, 어레이(26)를 렌즈(24)에 결합할 수 있게 한다.
- [0024] 도 4는 본 설명에 따른 UV 다이오드(28)의 단면도를 도시한다. 각각의 UV 다이오드(28)는 UV LED(36)를 수용하도록 구성된 하우징(30) 및 전체 시야(field of view) 또는 그 상당 부분에 걸쳐 집중된 분산을 위해 투과된 광을 성형하도록 구성된 구면 렌즈(38)를 포함한다.
- [0025] 도 5는 본 설명의 시스템(10)을 사용하여 샘플(30)을 이미징하기위한 알고리즘 방법(50)의 흐름도를 도시한다. 방법(50)은 복잡한 수학적 모델을 획득된 데이터에 맞추지 않고도 프로브된 조직의 집합 형광단에 비례하는 픽셀값을 생성하기 위해 고유의 이미지 프레임 정규화 방식을 적용한다. 이것은 조명 펄스의 시간 프로파일에 대한 요구를 완화시키고 피코초 펄스 레이저(FILM 에 일반적으로 필요함)를 나노초 펄스 발광 다이오드(LED)로 대체할 수 있게 한다. 조명은 짧은 펄스 (nanosecond order) 상승 및 하강 시간을 갖는 긴 펄스 지속 시간 (약 30 ns)으로 UV 광원 (26) (예를 들어, 375nm에서)을 통해 수행되어 차이 붕괴율의 형광단 사이의 대비를 생성한다. 이 방식으로, 모든 픽셀이 동시에 획득되는 비교적 짧은 시간 프레임 (방출 대역 당 ~ 10 초) 내에서 거시적 (미시적이지 않은) 시야(FOV)에 대한 형광단 수명의 확장 가능한 매핑이 가능하다. 따라서, 이러한 개선은 수술 중 임상 사용을 향한 중요한 단계를 제공한다.
- [0026] 도 5에 도시된 바와 같이, 2개의 게이트, 한 개의 교정 획득 기간(T_c), 1개의 붕괴 이미지 획득 기간 (n)이 획득된다. 두경부 이미징에 관심이 있는 대부분의 조직 구성 요소의 형광 수명은 1ns 에서 10ns의 범위에 속한다. 그러므로, 초기 조명 후 >10ns에서 획득된 방출 이미지는, 정상 상태의 조직의 자발형광의 정확한 표현으로 간주될 수 있다.
- [0027] 획득된 형광 방출을 교정하기 위해, 이미지는 교정 획득 기간(T_c)에서 UV 펄스 중반 동안 캡처되어 이미지(58)를 생성하며, 이하 "FOV 교정 이미지"로 지칭된다. 계속해서, 조명 펄스 붕괴 (붕괴 이미지 획득 기간 (τ_1))에서, 제 2 이미지(56)가 캡처되며, 이하 "FOV 붕괴 이미지"로 지칭된다.
- [0028] 도 5에서, 점선(52)은 온/오프 단계 동안의 LED 강도를 나타내고, 실선(54)은 (각 개별 픽셀에 대해) 획득된 형광 세기를 나타낸다. FOV 붕괴 이미지(56)는 FOV 붕괴 이미지(56)를 FOV 교정 이미지(58)로 나누어 FOV 상대 수명 맵(60)을 생성함으로써(교정 이미지에 의해 픽셀 단위로) 정규화된다. 바람직한 실시예에서, 이미지는 수많은 파장에서 획득될 수 있다(예를 들어, 비아 필터(22)는 특정 파장이 카메라(20)에 의해 수신될 수 있게 하는 다수의 상이한 파장 범위 중에서 선택을 허용하는 필터 휠(filter wheel) 또는 유사한 장치를 포함할 수 있다).
- [0029] 바람직한 실시예에서, FOV 붕괴 이미지(56) 및 결과적인 픽셀 값은 조명된 영역의 집합 형광단 붕괴 시간에 비례한다. 이 픽셀값은 상대 조직 수명을 나타내며 DOCI 픽셀값이라고 칭한다. DOIC 는 수명이 긴 형광단이 정상 상태 형광과 관련하여 수명이 짧은 형광단보다 더 많은 신호를 생성한다는 사실에 의존한다. 상대 수명 맵(60)을 추가로 처리하고 생성하기 위해 추가 이미지 (예를 들어, 배경 이미지 등)이 획득될 수 있다는 것이 또한 이해된다.
- [0030] 상대 수명 맵(60)은 가색 맵으로서, 또는 오퍼레이터에게 라인, 모양, 색상, 청각 신호의 정량적 상대 수명 픽셀 값의 시각적 표현으로서 디스플레이될 수 있다.

[0031] 도 6은 개별 LED (28)로부터 조명 빔(62a 내지 62f)을 통한 비순차적 광선 추적(레이 트레이싱)을 도시한 본 LED 어레이(26)의 실시예를 도시하고, FOV를 가로질러 각 LED 로부터의 여기 광을 집속 및 공급한다. 바람직한 실시예에서, 비순차적 광선 추적의 패턴은 LED 전구(38) 및 렌즈(38)(도 4)의 선택에 따라 변화되는 조명 분포 및 세기 조정 및 형상이다. 도 7은 예시적인 LED 어레이(26) 및 결과적인 광선 추적 조명 패턴으로 인한 타겟 조사의 예시적인 플롯을 도시한다.

[0032] B. DOCI: 운영 원칙

[0033] 분석의 목적을 위해, 조명 펄스는 조명 펄스의 대역한계를 모델링하기 위해 단일 극 저역 통과 필터의 임펄스 응답과 관련된 이상적인 직사각형 펄스로서 모델링된다 (도8a). 단일 시간 상수 지수 임펄스 응답은 식(1)에 기술되어 있다:

[0034] 식 1:
$$h_k(t) = u(t)e^{-t/\tau_k}$$
 여기서 $\tau_k = \tau_d$ (조명 시간 상수), T_1 (형광단 1 시간 상수), T_2 (형광단 2 시간 상수).

[0035] 이러한 조명 프로파일은 식 2에서 설명된다:

[0036] 식 2:
$$x_d(t) = (\Pi_{T_0} * h_d)(t)$$
, 여기서 T_0 는 펄스 폭.

[0037] 형광단 특정 수명은 수식 1로 모델링 될 수 있다. UV 평평된 형광단의 형광 방출은 수식 3에 따른 다이오드 조명 및 형광 붕괴 시간의 컨볼루션으로 기록된다:

[0038] 식 3:
$$y_{1,2}(t) = (h_{1,2} * x_d)(t)$$

[0039] 이들 컨볼루션 적분의 그래픽 표현은 도 8b에 도시된 것으로, 각각의 미량은 형광단 1 및 2의 형광 방출이다.

[0040] 다음으로 대역 제한 화이트 가우시안 잡음(band limited white Gaussian Noise) 및 (암전류로 인한) 오프셋이 도입되며, 그 출력은 도 8c에 도시된다. 추가 이미지 혼동기로서, 관심있는 형광단을 보유하는 픽셀은 1)조명의 효과 및 2) 형광단 1에서 검출되는 형광 방출의 90% 감소 및 형광단 2에서 97.5%감소로 임의로 선택된 방해물을 차단한다. 이러한 결과는 도 9C의 이미지에 도시된 출력에 통합된다. 플루언스(fluence) 흡수, 상관되지 않은(uncorrelated) 백색 측정 노이즈 및 암전류의 조합은 수신된 형광된 2 내지 6dB의 피크 SNR 의 세기를 감소시킨다. (도 8b 내지 도8b의 시간축은 조명/방출 붕괴가 t=0에서 발생하도록 정의된다)

[0041] 교정 측정은 조명 펄스가 T_i 게이트 폭으로 붕괴되기 시작하기 직전에 획득된다. 이러한 과정은 도 8c에 도시되고, 수식 4로 설명된다:

[0042] 식 4:
$$C_{1,2} = \frac{1}{T_1} \int_{-T_1}^0 A_{1,2} y_{1,2}(t) + n(t) dt$$

[0043] 붕괴 측정은 게이트 폭 T_2 를 사용한 수식 5(또한 도 8c에 도시된)에 설명된 유사한 획득 방법론에 따른다:

[0044] 식 5:
$$D_{1,2} = \int_0^{T_2} A_{1,2} y_{1,2}(t) + n(t) dt$$

[0045] 결과적인 DOCI 픽셀값은 수식 6에 의하여 계산된다:

[0046] 식 6:
$$P_{1,2} = \frac{D_{1,2} - \Delta}{C_{1,2} - \Delta}$$
, 이는 교정 이미지와 붕괴 이미지(암전류, Δ 로 인한 오프셋에 의해 교정된)의 비율이고, 이 값은 붕괴 이미지 게이트 폭의 함수로서 도 8d에 도시되었으며, 여기서 게이트 길이가 증가될수록 두 형광단 사이의 계산된 차이 신호가 증가하고, 두 신호는 조명 및 형광단 붕괴시간의 합으로 (이상적으로) 수렴한다.

[0047] DOCI 시스템 및 방법의 하나의 강점은 정상상태 형광으로 정규화된 붕괴 시간 곡선 하의 면적을 계산함으로써 형광단 수명을 재비로 변환한다는 것이다. 정지 잡음의 한계에서, 이러한 과정은 가려짐(obscurants)의 변화에 강하고 낮은 SNR 하에서 상맹한 대비를 생성할 수 있다.

[0048] 이 방법은 임상 이미징에 이상적인 여러가지 주요 이점을 제공한다. 첫째, 위에서 논의한 바와 같이, 계산 기술이 간단하다; 수명이 계산되지 않으므로, 곡선 피팅이 필요하지 않다. 둘째, 완화된 수명 계산은 더 긴 펄스 지속 시간 간격과 하강 시간 (>1ns)를 허용한다. 따라서, 고가의 레이저 대신 전자 펄스에 의하여 구동되는 저렴한

한 LED 가 사용될 수 있다. 셋째, 두 형광단의 방출 봉피 사이의 신호 차이는 게이트 시간과 양의 상관관계가 있다. 다시 말해, 봉피 이미지동안 게이트가 더 오래 개방될수록, 차이 신호가 더 커진다. 또한, 신호 대 잡음비(SNR)은 검출기의 통합 특성으로 인한 신호 증가 및 측정 노이즈 감소로 인하여 크게 증가한다. 이는 봉피 시간을 정확하게 샘플링하기 위해 게이트가 짧아야하는 FLIM과는 완전히 대조적이다. 오히려, DOCI 과정의 경우, 게이트 폭이 증가하면 대비가 향상되어 노이즈 분산을 줄이면서 수집된 광자의 전체수를 증가시킨다. 이러한 기술의 단순성 및 고유 감도는 임상 이미징의 실용적인 대형 FOV 를 가능하게 한다.

[0049] C. 실험 결과(Experimental Results)

[0050] DOCI 시스템의 효능 및 상기 상세히 기재된 방법을 입증하기 위해 신선한 조직 시험 (84명의 환자 및 190개의 별개의 이미지)를 통해 다수의 생체 외 시험을 수행하였다. 도 9a는 도 9b의 두피 조직 샘플 이미지에 대응하는 예시적인 출력 형광을 도시한다. 점선 영역 1은 종양조직에 해당하고, 점선 영역 2는 근육조직에 해당한다. 도 10a는 도 10b의 혀 조직 샘플 이미지에 대응하는 예시적인 출력 형광을 도시한다. 점선 영역 1은 종양 조직에 해당하고, 점선 영역 2는 근육 조직에 대응한다.

[0051] 도 11은 종양, 근육, 지방, 및 콜라겐에 대한 파장의 함수로서 계산된 상대 수명의 플롯을 도시한다. 결과는 DOCI 수명 맵핑이 대부분의 방출 파장에 걸쳐 조사중인 모든 4가지 조직 유형 (종양, 지방, 근육 및 콜라겐)간의 대조적인 통계로서 유의미한 차이를 생성했음을 입증한다. 악성 조직에서 형광 수명의 감소가 관찰되었으며, 종양의 생화학적 마커에 대해 보고된 짧은 수명과 일치한다.

[0052] 도 12는 근육, 콜라겐 및 지방에 대한 다양한 파장에서의 통계적 유의성응답 나타내는 플롯이다. 근육과 종양 사이의 통계적 유의성 ($P < 0.05$)는 10개의 방출 파장 중 10개, 콜라겐과 종양 사이의 방출 파장 10개 중 8개, 지방과 종양 사이의 파장 10개 중 2개가 확립되었다. 이 연구는 DOCI 가 OSCC 와 주변 정상 조직 및 수술 절제의 효능을 극대화할 수 있는 잠재력을 정확하게 구별할 수 있는 가능성을 보여준다.

[0053] OSCC 의 수술 중 검출에서 DOCI의 진단적 유용성을 평가하기 위해, OSCC에 대한 외과적 절제를 받는 15명의 연속 환자에 대한 생체 내 연구를 수행하였다. 생검으로 입증된(Biopsy-proven) 편평 상피 세포 암종 신 생물(squamous cell carcinoma meoplasms)은 다음의 머리와 목 부위와 하위 부위에서 얻어졌다: 귀, 턱선, 두피, 구강, 구강 인두, 인두, 및 목. 모든 표본은 절개 전에 DOCI 시스템 (10) (도 2)로 이미지화되었다. 종양 절제 후, 표본을 즉시 의심스러운 병변의 종양 및 인접한 정상 조직을 포함하는 다수의 새로운 샘플로 나누고 조직학적 평가를 위해 제출하였다. 병리학자에 의해 신생물의 영역을 확인하고, DOCI 이미지 결과에 대해 눈을 멀게하고, 상대적인 수명 값을 병리학적 진단과 무관하게 계산하였다.

[0054] 혀 OSCC의 DOCI 및 가시 이미지가 도 13 내지 도 16에 도시된다. DOCI 시스템 및 본 개시에 따른 방법의 바람직한 실시예에서, DOCI 이미지 색상 맵은 청색을 전체 최소 상대 봉피 수명으로, 적색을 최대 상대 봉피 수명으로 변환한다. 감소된 DOCI 픽셀 값은 보다 빠른 형광 신호의 봉피를 나타내며, 전체적으로 더 짧은 수명을 나타낸다. DOCI 이미지는 도 15b 내지 도 18E에 그레이 스케일(grey scale)로 가변적으로 도시되었지만, DOCI 이미지에서 더 밝은 양태는 최소 상대 봉피 수명(청색), DOCI 이미지에서 더 어두운 양태는 최대 상대 봉피 수명(적색)에 대응한다는 것이 이해된다.

[0055] 도 14가 도 13의 영역의 일부의 생체 외 H&E 이미지를 도시한 반면, 도 13은 환자 구강 조직의 생체 내 이미지이다. 도 15a는 도 13의 혀 조직의 확대된, 재구성된 RGB 이미지를 도시한다. 도 15b 내지 도 15e는 407nm, 434nm, 465nm, 및 494nm에서 생체 내 DOCI 이미지를 도시한 것으로, 도 15a의 재구성된 이미지의 FOA(Field of view)를 도시한다. 도 16a는 도 15a의 확대된 재구성된 RGB 이미지를 도시한다. 도 16b 내지 도 16e는 각각 도 16a의 혀 이미지 부분의 생체 외 DOCI 이미지로, 도 16a의 이미지의 동일한 관측시야(FOV)를 갖는 407nm, 434nm, 465nm, 및 494nm에서 생체 외 이미지를 나타낸다.

[0056] 바람직한 실시예에서, 어플리케이션 소프트웨어(46)(도 2)는 하나 이상의 파장에서 (도 15b 내지 도 15e) 하나 이상의 DOCI 이미지와 함께 (예를 들어, 개별 패널로서 나란히 재구성된 RGB 이미지를 동시에 출력하도록 구성될 수 있다. 재구성된 RGB 이미지를 획득하기 위하여, 제 1 (DOCI가 아닌) 이미지는 오로지 적색 광(예를 들어, 필터 휠(22) 상의 적절한 필터의 선택을 통해)만으로 획득될 수 있고(도 2), 제 2 및 제 3 이미지는 청색 및 녹색 광으로만 제한될 수 있다 (iCCD(18)dms 데이터 수집을 위한 하나의 빈(일반적으로 다중 빈 RGB 검출기와 반대)를 포함함). 이들 이미지는 동일한 검출기(18)를 통해 획득되는 다양한 파장(도 15a 내지 도 15c)에서 하나 이상의 생성된 DOCI 이미지의 시각화(나란히 디스플레이)와 함께 실시간 수탁 이미지로서 사용될 수 있는 재구성된 RGB 이미지(도 15b)를 생성하기 위해 조합되거나 융합될 수 있다.

- [0057] 도 15b 내지 도 15e에 도시된 바와 같이, 생체 내 DOCI 이미지는 OSCC 조직과 주변 정상 조직 사이의 뚜렷한 대조를 입증하였다. OSCC의 영역은 주변 정상 조직의 수명과 비교하여 감소된 상대 수명을 특징으로 한다.
- [0058] 여기된 조직의 절제 후 생체 외 이미지에서 유사한 상대 수명 측정이 관찰되었다 (도 16b 내지 도 16c). 전 범위의 방출 파장에 걸쳐 생체 외 OSCC와 생체 내 OSCC 사이의 강한 양의 상관관계는 DOCI 및 이와 관련된 이미지 분석 방법이 생체 내 임상 용도로 직접 번역될 수 있음을 제안한다. 생체 내 상피 표면으로부터 DOCI 이미지가 획득됨에 따라서, 동일한 이미지 평면을 따라 획득된 생체 외 표본의 DOCI 이미지는 임상적으로 관련이 있으며, 전체 검사에서 분명하지 않은 조직 구조/유형에 대한 세부 사항을 밝혀냈다.
- [0059] 생체 외 조직 및 상응하는 조직학을 영상화된 평면 및 상피 표면에 평행하게 단면화하여 암성 및 인접 기질을 포획하였다. DOCI로 평가된 종양, 지방, 근육 및 콜라겐 영역 사이의 상대 수명의 차이가 보고되었다.
- [0060] 부갑상선 국소화를 위한 실시간 생체 내 사용을 위해 DOCI 시스템 및 방법을 조사하였다. 부갑상선 조직의 생체 외 DOCI 데이터는 이 기술을 조직의 "상대적 붕괴 맵"을 생성하는 신뢰할 수 있는 생체 내 기술로 만드는 잠재력을 보여주며, 부갑상선 샘 위치에 해당하는 수술중 색상 아틀라스를 묘사한다. 일차 부갑상선 기능항진증이 있는 전향적 일련의 환자 (n=81)를 검사했다. 부갑상선 병변과 주변 조직을 수집하였다; 형광 붕괴 이미지는 DOCI를 통해 획득되었다; 및 개별 생체 외 표본 (n=127 샘플)을 조직학적 평가를 위해 처리하였다. 손으로 묘사된 관심 영역(ROIs)은 조직 병리학적 분석에 의해 결정되었고, 대응하는 고화질 가시 이미지 상에 중첩되었다. 그런 다음 가시 이미지를 수동으로 침식하여 동반 DOCI 이미지에 등록했다. 마지막으로, ROI는 지방 (n = 43), 부갑상선 (n=85), 흉선(n=30) 및 갑상선 조직(n=45)으로부터 평균화되었다.
- [0061] 도 17a 내지 도 17c는 생체 외 실험으로부터 샘플링된 부갑상선 조직의 일례를 보여주며, 전체 FOV에 걸친 DOCI 대조를 입증한다. 이미지에서 관찰된 바와 같이, 부갑상선 조직은 사용된 모든 필터에서 지방과 비교할 때 감소된 상대 수명을 나타냈다. 상이한 생리학 과정 (예를 들어 부갑상선 대 갑상선 세포 그룹)을 갖는 조직 유형과 세포 그룹 사이의 대조는 모든 방출 파장에 걸쳐 명백하였다. DOCI 부갑상선 영상에서의 조직 대조의 기초는 밀집된 부갑상선 선조 세포 내에 호르몬-특이 단백질, 아미노산, 및 세포 외 칼슘-감지 수용체의 존재에 기인한 것으로 보인다. 이 생체 외 DOCI 데이터는 부갑상선 위치에 상응하는 수술중 색상 아틀라스를 도시하는 부갑상선 조직의 "상대 붕괴 맵"을 생성하기 위해 본 명세서의 기술을 신뢰할 수 있는 생체 내 기술을 적용하는 효능을 입증한다.
- [0062] 도 18a 내지 도 18d를 참조하면, 구강 암의 이미징을 통하여 전-암성(pre-cancerous) 또는 전-암성(pre-malignant) 조직 또는 세포 그룹의 생체 내 검출을 위한 연구가 또한 수행되었다. DOC 시스템 및 방법은 한 환자에서 아세트산 성 치염/적혈구증 (전-암성 병변)의 분화를 제공하고, 다른 환자에서는 입술의 염증(예를 들어 햇볕 화상 또는 이와 같은 양성 상태)를 제공할 수 있다. 입술의 염증(도 18d)의 DOCI 오버레이를 갖는 가시 이미지(도 18b)와 비교하여, 입술 상의 전-암성 병변의 DOCI 오버레이 (도 18a)를 갖는 가시 이미지(도 18a)가 획득되었다.
- [0063] 본 기술의 실시 예는 본 기술의 실시 예에 따른 방법 및 시스템의 흐름도 및/또는 절차, 알고리즘, 단계, 연산, 공식 또는 다른 컴퓨터 묘사를 참조하여 본 명세서에서 설명될 수 있으며, 이는 컴퓨터로서 또한 구현될 수 있다. 이와 관련하여, 순서도의 각 블록 또는 단계, 및 순서도의 블록 (및/또는 단계)의 조합뿐만 아니라 임의의 절차, 알고리즘, 단계, 동작, 공식 또는 계산 묘사는 다양한 수단에 의해 구현될 수 있다. 컴퓨터 판독 가능 프로그램 코드로 구현된 하나 이상의 컴퓨터 프로그램 명령을 포함하는 하드웨어, 펌웨어 및/또는 소프트웨어와 같은 것을 포함한다. 알 수 있는 바와같이, 임의의 이러한 컴퓨터 프로그램 명령은 범용 컴퓨터 또는 특수 목적 컴퓨터, 또는 기계를 생성하기 위한 다른 프로그램 가능한 처리 장치를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 컴퓨터 프로세서에 의해 실행될 수 있다. 컴퓨터 프로세서(들) 또는 다른 프로그램 가능한 처리 장치에서 실행되어 지정된 기능(들)을 구현하기 위한 수단을 생성한다.
- [0064] 따라서, 흐름도의 블록, 및 본 명세서에 기술된 절차, 알고리즘, 단계, 연산, 공식 또는 계산 묘사 특정 기능을 수행하기 위한 수단의 조합, 특정 기능을 수행하기 위한 단계의 조합, 및 특정 기능을 수행하기 위한 컴퓨터 판독 가능 프로그램 코드 논리 수단으로 구현된 것과 같은 컴퓨터 프로그램 명령을 지원한다. 또한, 흐름도의 각 블록뿐만 아니라 본 명세서에 설명된 절차, 알고리즘, 단계, 연산, 공식 또는 계산 묘사 및 이들의 조합, 특정 기능 또는 단계(들)를 수행하는 특수 목적 하드웨어 기반 컴퓨터 시스템, 또는 특수 목적 하드웨어 및 컴퓨터 판독 가능 프로그램 코드의 조합에 의해 구현될 수 있다.
- [0065] 또한, 컴퓨터 판독 가능 프로그램 코드로 구현되는 것과 같은 이러한 컴퓨터 프로그램 명령은, 컴퓨터 프로세서

또는 다른 프로그램 가능한 처리 장치가 특정 방식으로 기능하도록 지시 할 수있는 하나 이상의 컴퓨터 판독 가능 메모리 또는 메모리 장치에 저장될 수도 있고, 컴퓨터 판독 가능 메모리 또는 메모리 장치에 저장된 명령은 흐름도(들)의 블록(들)에 지정된 기능을 구현하는 명령 수단을 포함하는 제조 물품을 생성하도록한다. 컴퓨터 프로그램 명령은 또한 컴퓨터로 구현되는 프로세스를 생성하기 위해 컴퓨터 프로세서 또는 다른 프로그램 가능한 처리 장치에서 일련의 동작 단계가 수행되도록 실행되는 명령이 단계를 제공하도록 플로우 차트(들), 절차 알고리즘(들), 단계(들), 연산(들), 공식(들) 또는 계산 묘사(들)의 블록(들)에 지정된 기능들을 구현하기위한 것으로, 컴퓨터 프로세서 또는 다른 프로그램 가능한 처리 장치에 의해 실행될 수있다.

[0066] 본 명세서에서 사용 된 "프로그래밍"또는 "프로그램 실행 가능"이라는 용어는 본 명세서에 설명 된 바와 같은 하나 이상의 기능을 수행하기 위해 하나 이상의 컴퓨터 프로세서에 의해 실행될 수 있는 하나 이상의 명령어를 지칭하는 것으로 이해될 것이다. 이 지침은 소프트웨어, 펌웨어 또는 소프트웨어와 펌웨어의 조합으로 구현될 수 있다. 명령은 비일시적 매체에 장치의 국부에 저장되거나 서버와 같은 원격에 저장될 수 있거나, 또는 명령의 전부 또는 일부가 로컬 및 원격에 저장될 수있다. 원격으로 저장된 명령은 사용자가 시작하거나 하나 이상의 요소에 따라 자동으로 장치에 다운로드(푸시)될 수 있다.

[0067] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 프로세서, 하드웨어 프로세서, 컴퓨터 프로세서, 중앙 처리 장치 (CPU) 및 컴퓨터라는 용어는 명령을 실행하고 입력/출력 인터페이스와 통신 할 수있는 장치를 나타 내기 위해 동의어로 사용되며, 및/또는 주변 장치 및 프로세서, 하드웨어 프로세서, 컴퓨터 프로세서, CPU 및 컴퓨터라는 용어는 단일 또는 다중 장치, 단일 코어 및 다중 코어 장치 및 이들의 변형을 포함하도록 의도된다.

[0068] 본 명세서의 설명으로부터, 본 개시는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 실시 예를 포함한다는 것을 이해할 것이다:

[0069] 1.표적 해부학구조(anatomy) 내의 경계 검출 장치에 있어서: (a)프로세서; 및 (b)상기 프로세서에 의해 실행 가능한 명령을 저장하는 비-일시적 메모리; 를 포함하고, (c) 상기 명령은, 상기 프로세서에 의하여 실행될 때, (i)제 1 조직 및 제 2 조직에 대응하는 형광단을 여기시키기위해 여기 펄스의 광으로 상기 표적 해부학구조를 조명하고;(ii) 상기 여기 펄스동안 상기 표적 해부학구조의 교정 이미지를 획득하고, 상기 교정 이미지는 상기 여기 형광단의 방출로부터의 형광값을 포함하고; (iii) 상기 여기 펄스 이후에 상기 표적 해부학구조의 붕괴 이미지를 획득하고, 상기 붕괴 이미지는 상기 방출이 밝은 곳에서 어두운 곳으로 붕괴됨에 따라 붕괴된 형광값을 포함하고; (iv) 상기 붕괴 이미지를 상기 교정 이미지로 분할하여 상기 표적 해부학구조의 상대 수명 맵을 생성하고; 및 (v) 상기 상대 수명 맵의 값을 사용하여, 제 1 생리학적 과정을 갖는 제 1 세포 그룹과 제 2 생리학적 과정을 갖는 제 2 세포 그룹 사이의 경계를 식별하는; 단계를 포함한다.

[0070] 2. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 상기 경계를 식별하는 것은 상이한 응집체 유형 또는 대사 프로파일의 세포 사이의 전이를 식별하는 것을 포함한다.

[0071] 3. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 경계를 식별하는 것은 전-암성(pre-cancerous) 세포 및 양성 세포(benign) 세포 사이의 전이를 식별하는 것을 포함한다.

[0072] 4. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 경계를 식별하는 것은 암성(cancerous) 세포 및 비-암성(non-cancerous) 세포 사이의 전이를 식별하는 것을 포함한다.

[0073] 5. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서: 교정 이미지 및 상기 붕괴 이미지는 상기 표적 해부학구조의 FOV(field of view)를 가로지르는 픽셀 어레이를 포함하고; 상기 픽셀 어레이의 상기 픽셀은 상기 교정 이미지 및 상기 붕괴 이미지 모두의 FOV에 걸쳐 동시에 획득되는 형광 수명 값을 포함한다.

[0074] 6. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서: 상기 명령은, 상기 프로세서에 의해 실행될 때, 표적 해부학구조의 재구성된 RGB 이미지를 생성하는 단계; 및 상기 재구성된 이미지를 상기 표적 해부학구조의 상대 수명 맵과 동시에 디스플레이하는 단계;를 포함한다.

[0075] 7. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서: 상기 재구성된 RGB 이미지는 연속적인 이미지 캡처 내에 적색, 청색, 및 녹색 파장으로만 각 이미지의 획득을 제한함으로써 표적 해부학구조의 별개의 이미지를 획득한 다음, 별개의 적색, 청색, 및 녹색 이미지 캡처를 조합하여 재구성된 RGB 이미지를 형성함으로써 생성된다.

[0076] 8. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 상대 수명 맵은 상기 상대 수명 맵 내의 픽셀들의 어레이의 정규화된 형광 수명 강도의 가색(false color) 맵을 포함한다.

- [0077] 9. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 상대 수명 맵은 상기 FOV 의 집합 형광 붕괴 시간에 비례하는 픽셀 값을 포함한다.
- [0078] 10. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, FOV 는 상기 표적 해부학구조의 거시적 FOV 를 포함한다.
- [0079] 11. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 상기 여기 펄스는 대략 30ns의 펄스 지속 시간을 포함한다.
- [0080] 12. 제 1항의 장치에 있어서, (d)이미징 렌즈; (e) 상기 렌즈의 전면에 놓인 LED어레이; (f) 상기 LED 어레이는 특정 기간동안 상기 여기 펄스의 광으로 상기 표적 해부학구조를 조명하도록 구성되며, 상기 LED 어레이는 상기 이미징 렌즈의 FOV 를 가로질러 상기 표적 해부학구조의 조명을 집중시키고 곱하고; 및 (g)상기 이미징 렌즈에 결합된 검출기로서, 상기 검출기는 상기 형광 방출의 세기 데이터를 획득하는 구성을 더 포함한다.
- [0081] 13. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 상기 LED 어레이의 각각의 LED는 상기 FOV를 가로질러 여기 광의 여기 펄스를 포커싱하기 위해 비구면 렌즈를 포함한다.
- [0082] 14. 제 12항의 장치에서, (h)상기 LED 어레이에 결합된 다이오드 드라이버; 및 (i) 상기 다이오드 드라이버 및 프로세서에 결합된 펄스 생성기; 및 (j) 상기 다이오드 드라이버, 펄스 생성기 및 LED 어레이는 상기 LED 어레이 각각의 어레이가 비 순차적 레이 트레이싱(ray tracing)을 통해 상기 FOV 를 조명하도록 구성되도록 결합된 구성을 더 포함한다.
- [0083] 15. 표적 해부학구조 내의 경계 검출을 위한 시스템에 있어서, 상기 시스템은 (a)이미징 렌즈; (b)상기 이미징 렌즈에 또는 근처에 배치된 LED 어레이; (c) 상기 이미징 렌즈에 결합된 검출기에 있어서, 상기 검출기는 표적 해부학구조로부터 형광 방출의 세기 데이터를 획득하고; (d) 상기 검출기에 결합된 프로세서; 및 (e) 상기 프로세서에 의해 실행되는 명령을 저장하는 비-일시적 메모리;에 있어서, (f) 상기 명령은, 상기 프로세서에 의하여 실행될 때, (i)제 1 조직 및 제 2 조직에 대응하는 형광단을 여기서시키기위해 여기 펄스의 광으로 상기 표적 해부학구조를 조명하도록 상기 LED 어레이를 동작하고; (ii)펄스동안 상기 표적 해부학구조의 교정 이미지를 획득하고, 상기 교정 이미지는 상기 여기 형광단의 방출로부터의 형광값을 포함하고; (iii)상기 펄스 이후에 상기 표적 해부학구조의 붕괴 이미지를 획득하고, 상기 붕괴 이미지는 상기 방출이 밝은 곳에서 어두운 곳으로 붕괴됨에 따라 붕괴된 형광값을 포함하고; (iv)상기 붕괴 이미지를 상기 교정 이미지로 분할하여 상기 표적 해부학구조의 상대 수명 맵을 생성하고; 및 (v)상기 상대 수명 맵의 값을 사용하여, 제 1 생리학적 과정을 갖는 제 1 세포 그룹과 제 2 생리학적 과정을 갖는 제 2 세포 그룹 사이의 경계를 식별하는; 단계를 포함한다.
- [0084] 16. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 경계를 식별하는 것은 상이한 응집체 유형 또는 대사 프로파일의 세포 사이의 전이를 식별하는 것을 포함한다.
- [0085] 17. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 경계를 식별하는 것은 전-암성(pre-cancerous) 세포 및 양성 세포(benign) 세포 사이의 전이를 식별하는 단계를 포함한다.
- [0086] 18. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 경계를 식별하는 것은 암성(cancerous) 세포 및 비-암성(non-cancerous) 세포 사이의 전이를 식별하는 단계를 포함한다.
- [0087] 19. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 상기 교정 이미지 및 상기 붕괴 이미지는 상기 표적 해부학구조의 FOV(field of view)를 가로지르는 픽셀의 어레이를 포함하고, 및 상기 픽셀 어레이의 상기 픽셀은 상기 교정 이미지 및 상기 붕괴 이미지 모두의 FOV에 걸쳐 동시에 획득되는 형광 수명 값을 포함한다.
- [0088] 20. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 상기 명령은, 상기 프로세서에 의해 실행될 때, 표적 해부학구조의 재구성된 RGB 이미지를 생성하는 단계; 및 상기 재구성된 이미지를 상기 표적 해부학구조의 상대 수명 맵과 동시에 디스플레이하는 단계;를 포함한다.
- [0089] 21. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 상기 재구성된 RGB 이미지는 연속적인 이미지 캡처 내에 적색, 청색, 및 녹색 파장으로만 각 이미지의 획득을 제한함으로써 표적 해부학구조의 별개의 이미지를 획득한 다음, 별개의 적색, 청색, 및 녹색 이미지 캡처를 조합하여 재구성된 RGB 이미지를 형성함으로써 생성된다.
- [0090] 22. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 상기 상대 수명 맵은 상기 상대 수명

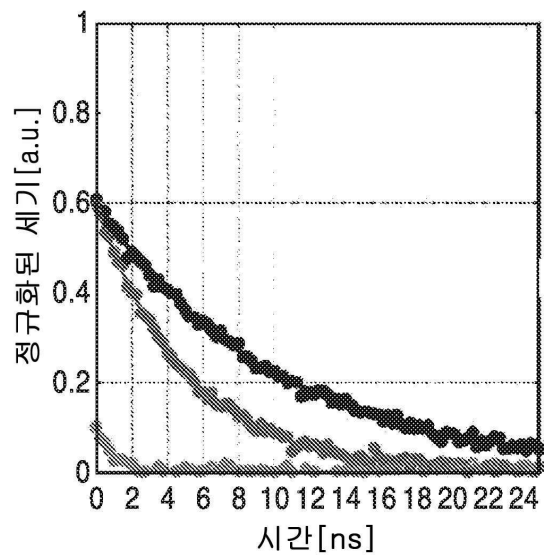
맵 내의 픽셀들의 어레이의 정규화된 형광 수명 강도의 가색(false color) 맵을 포함한다.

- [0091] 23. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 상기 상대 수명 맵은 상기 FOV 의 집합 형광 붕괴 시간에 비례하는 픽셀 값을 포함할 수 있다.
- [0092] 24. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 상기 FOV 는 상기 표적 해부학구조의 거시적 FOV 를 포함한다.
- [0093] 25. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 상기 여기 펄스는 대략 30ns의 펄스 지속 시간을 포함한다.
- [0094] 26. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 상기 LED 어레이는 특정 기간동안 상기 여기 펄스의 광으로 표적 해부학구조를 조명하기 위해 상기 이미징 렌즈를 둘러싸는 원주 어레이를 포함하고, 상기 LED 어레이는 상기 이미징 렌즈의 FOV를 가로질러 상기 표적 해부학구조의 조명을 집중시키고 곁한다.
- [0095] 27. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 상기 LED 어레이 내 각각의 LED는 상기 FOV를 가로질러 광의 상기 여기 펄스를 포커싱하기 위해 비구면 렌즈를 포함한다.
- [0096] 28. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, (h) 상기 LED 어레이에 결합된 다이오드 드라이버; 및 (i) 상기 다이오드 드라이버 및 프로세서에 결합된 펄스 발생기;를 더 포함하고, (j) 상기 다이오드 드라이버, 펄스 발생기 및 LED 어레이는 LED의 각각의 어레이가 비순차적 레이 트레이싱을 통해 상기 FOV 를 조명하도록 구성되도록 결합한다.
- [0097] 29. 표적 해부학구조 내의 경계 검출을 위한 방법에 있어서, 상기 방법은,
- [0098] (a) 제 1 조직 및 제 2 조직에 대응하는 형광단을 여기시키기 위해 광의 여기 펄스로 표적 해부학구조를 조명하고; (b) 교정 이미지는 상기 여기된 형광단의 방출로부터 형광 수명 값을 포함하고, 상기 여기 펄스동안, 표적 해부학구조의 상기 교정 이미지를 획득하고; (d) 상기 여기 펄스 이후에 상기 표적 해부학구조의 붕괴 이미지를 획득하고, 상기 붕괴 이미지는 상기 방출이 밝은 곳에서 어두운 곳으로 붕괴됨에 따라 붕괴된 형광의 수명 값을 포함하고; (e) 상기 표적 해부학구조의 상대 수명 맵을 생성하기 위하여 상기 교정 이미지에 의해 붕괴 이미지를 분할하고; (f) 상기 상대 수명 맵을 이용하여, 제 1 생리학적 프로세스를 갖는 제 1 그룹의 세포와 제 2 생리학적 프로세스를 갖는 제 2 그룹의 세포 사이의 경계를 식별하는 단계;를 포함하고, (g) 상기 방법은 비-일시적 메모리에 저장된 실행 명령을 프로세서에 의해 수행한다.
- [0099] 30.
- [0100] 30. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 상기 경계를 식별하는 단계는, 상이한 응집체 유형 또는 대사 프로파일 세포 사이의 전이를 식별하는 것을 포함한다.
- [0101] 31. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 경계를 식별하는 것은 전-암성(pre-cancerous) 세포 및 양성 세포(benign) 세포 사이의 전이를 식별하는 단계를 포함한다.
- [0102] 32. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 경계를 식별하는 것은 암성(cancerous) 세포 및 비-암성(non-cancerous) 세포 사이의 전이를 식별하는 단계를 포함한다.
- [0103] 33. 표적 해부학구조 내 암성 세포를 검출하기 위한 장치는 (a) 프로세서; 및 (b) 상기 프로세서에 의해 실행 가능한 명령을 저장하는 비-일시적 메모리를 포함하고, (c) 상기 명령은, 상기 프로세서에 의하여 실행될 때, (i) 광의 짧은 펄스로 표적 해부학구조를 조명하고; (ii) 밝은 곳에서 어두운 곳으로 방출이 붕괴됨에 따라 표적 해부학구조로부터 형광 방출의 세기를 측정하는 단계; (iii) 표적 해부학구조 내의 영역이 방출의 형광 붕괴 수명의 함수로서 암성 또는 비암성인지를 결정하는 단계;를 포함한다.
- [0104] 34. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서,
- [0105] 상기 명령은 프로세서에 의해서 실행될 때, 방출의 측정된 붕괴 수명에 대응하는 가색 맵을 생성하는 단계;를 포함한다.
- [0106] 35. 프로세서에 의하여 실행 가능한 명령어를 저장하는 비 일시적 매체로서, 상기 명령어에 의해 실행될 때, 상기 명령은: 광의 짧은 펄스로 표적 해부학 구조를 조명하고; 방출이 밝은 곳에서 어두운 곳으로 붕괴함에 따라 표적 해부학으로부터 형광 방출의 세기를 측정하고; 및 상기 표적 해 부학 구조 내 영역이 상기 방출의 형광 붕괴 수명의 함수로서 암성 또는 비암성인지를 결정하는 단계;를 포함한다.

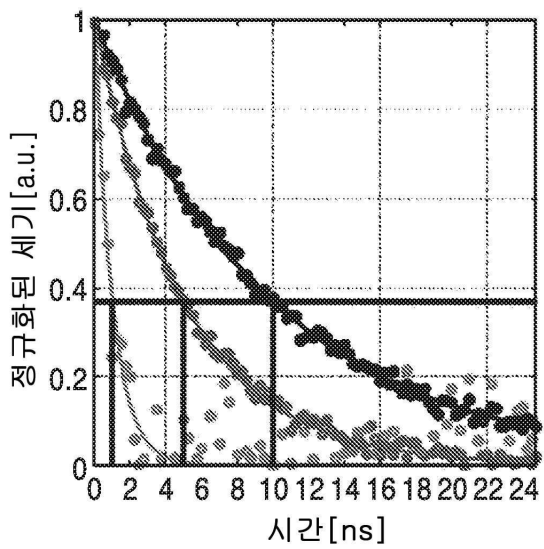
- [0107] 36. 표적 해부학구조 내에서 암성 세포를 검출하는 방법으로서, (a) 짧은 펄스 광으로 표적해부학구조를 조명하는 단계; (b) 방출이 밝은 곳에서 어두운 곳으로 붕괴함에 따라 표적 해부학구조로부터 형광 방출의 강도를 측정하는 단계; 와 (c) 표적 해부학구조 내의 영역이 방출의 형광 붕괴 수명의 함수로서 암성 또는 비암 성인지를 결정하는 단계; (d) 상기 방법은 비 일시적 매체에 저장된 명령을 실행하는 프로세서에 의해 수행되는 단계;를 포함한다.
- [0108] 37. 임의의 선행 또는 후속 실시예의 시스템, 장치 또는 방법에 있어서, 프로세서에 의해 실행될 때 상기 명령어는; 방출의 측정된 붕괴 수명에 대응하는 가색 맵을 생성하는 단계를 포함한다.
- [0109] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 단수 용어 "a", "an" 및 "the"는 문맥 상 명백하게 다르게 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함할 수 있다. 단수의 대상에 대한 언급은 명시적으로 언급되지 않는 한 "하나만"을 의미하는 것이 아니라 "하나 이상"을 의미하는 것으로 의도된다.
- [0110] 본원에 사용된 용어 "세트"는 하나 이상의 객체의 집합을 지칭한다. 따라서, 예를 들어, 일련의 객체는 단일 객체 또는 다수의 객체를 포함할 수 있다.
- [0111] 본원에 사용된 용어 "실질적으로" 및 "약"은 작은 변형을 설명하기 위해 사용된다. 사건 또는 상황과 관련하여 사용될 때, 용어는 사건 또는 상황이 정확하게 발생하는 경우뿐만 아니라 사건 또는 상황이 근사치에 근접한 경우를 지칭할 수 있다. 숫자값과 함께 사용되는 경우 용어는 해당 숫자 값의 $\pm 10\%$ 이하의 변동 범위를 나타낼 수 있는 것으로, 예를 들어, $\pm 5\%$ 이하, $\pm 4\%$ 이하, $\pm 3\%$ 이하, $\pm 2\%$ 이하, $\pm 1\%$ 이하, 또는 이하 $\pm 0.5\%$ 이하, $\pm 0.1\%$ 이하, 또는 $\pm 0.05\%$ 이하를 나타낼 수 있다. 예를 들어, "실질적으로" 정렬 된 것은 $\pm 10^\circ$ 이하의 각도 변화 범위를 나타낼 수 있으며, $\pm 5^\circ$ 이하, $\pm 4^\circ$ 이하, $\pm 3^\circ$ 이하, $\pm 2^\circ$ 이하, $\pm 1^\circ$ 이하, \pm 이하 $\pm 0.5^\circ$ 이하, $\pm 0.1^\circ$ 이하 또는 $\pm 0.05^\circ$ 이하의 각도 범위를 나타낼 수 있다.
- [0112] 또한, 양, 비율 및 다른 수치는 때때로 본 명세서에서 범위 형식으로 제시 될 수 있다. 이러한 범위 형식은 편의성과 간결성을 위해 사용되며 범위의 한계로 명시적으로 지정된 수치를 포함하도록 유연하게 이해 되어야 한다. 각 수치 및 하위 범위가 명시적으로 지정된 것처럼 해당 범위 내에 포함된 모든 개별 수치 또는 하위 범위를 포함해야 한다. 예를 들어, 약 1 내지 약 200 범위의 비는 명시적으로 언급된 약 1 내지 약 200의 한계를 포함하는 것으로 이해되어야 하고, 또한 약 2, 약 3 및 약 4와 같은 개별 비율, 및 약 10 내지 약 50, 약 20 내지 약 100 등과 같은 하위 범위를 포함하는 것도 포함된다.
- [0113] 본 명세서의 설명은 많은 세부 사항을 포함하지만, 이들은 본 개시의 범위를 제한하는 것이 아니라 현재 바람직한 실시 예들 중 일부의 예시를 제공하는 것으로 해석되어야 한다. 그러므로, 본 개시의 범위는 당업자에게 명백할 수 있는 다른 실시 예들을 완전히 포함한다는 것이 이해 될 것이다.
- [0114] 당업자에게 공지된 개시된 실시 예들의 요소들에 대한 모든 구조적 및 기능적 등가물들이 본 명세서에 명백히 참조로 포함되고 본 청구 범위에 포함되도록 의도된다. 또한, 본 개시의 요소, 구성 요소 또는 방법 단계는 요소, 구성 요소 또는 방법 단계가 청구 범위에 명시적으로 언급되는지 여부에 관계없이 대중에게 전용되도록 의도되지 않는다. 본 명세서에서 청구 범위 요소는 "수단(means for)"이라는 문구를 사용하여 요소가 명시 적으로 언급되지 않는 한 "수단 플러스 기능(means plus function)"요소로 해석되지 않아야 한다. 본 명세서에서 청구 범위 요소는 문구 "단계(steps)"를 사용하여 명시 적으로 언급되지 않는 한 "단계 플러스 기능(step plus function)"요소로 해석되지 않아야 한다.

도면

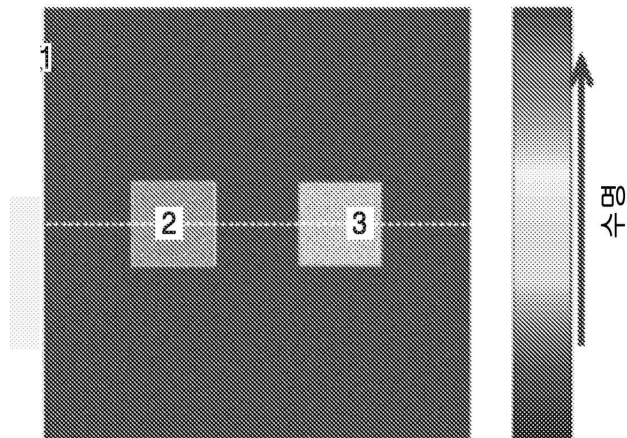
도면1a



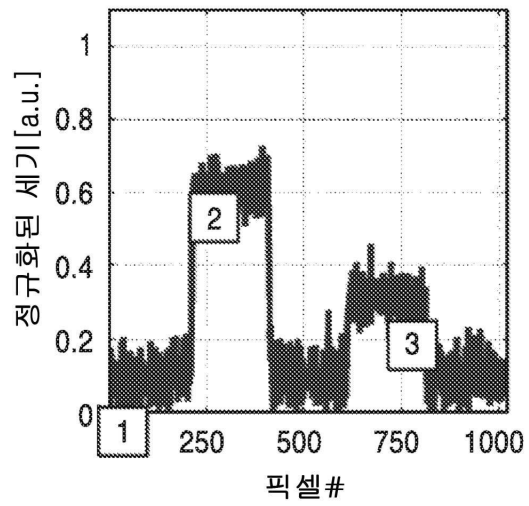
도면1b



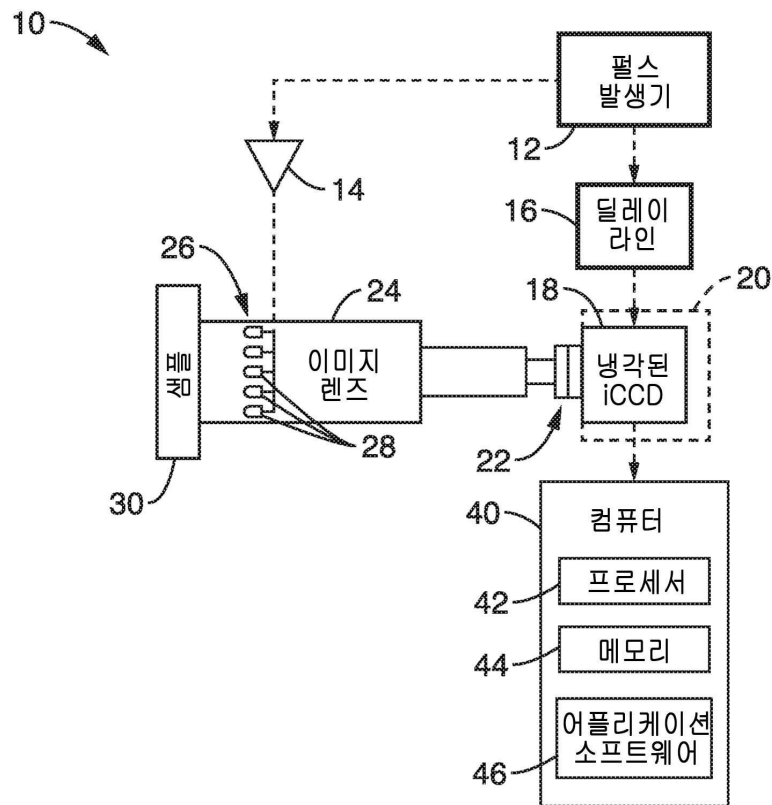
도면1c



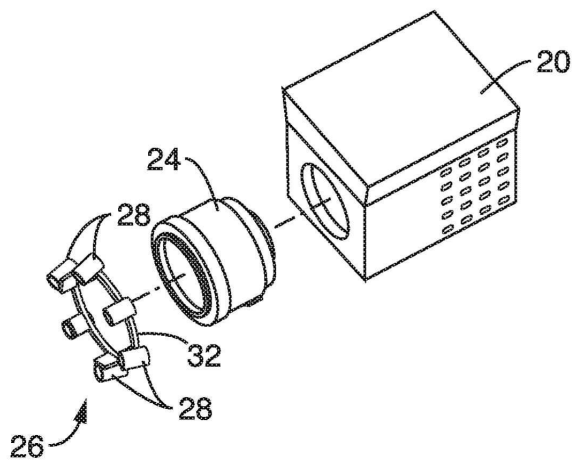
도면1d



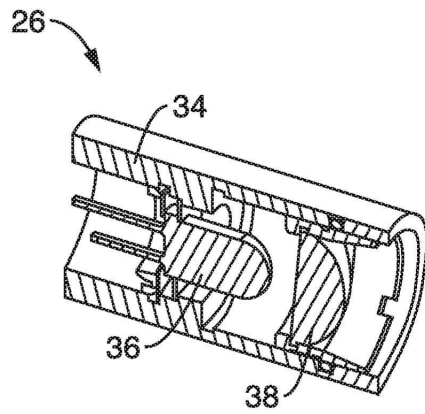
도면2



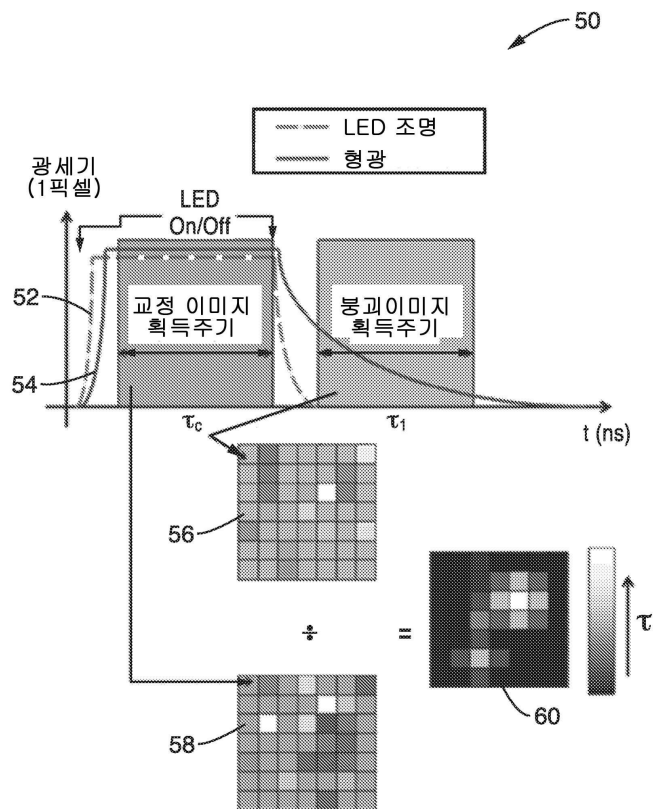
도면3



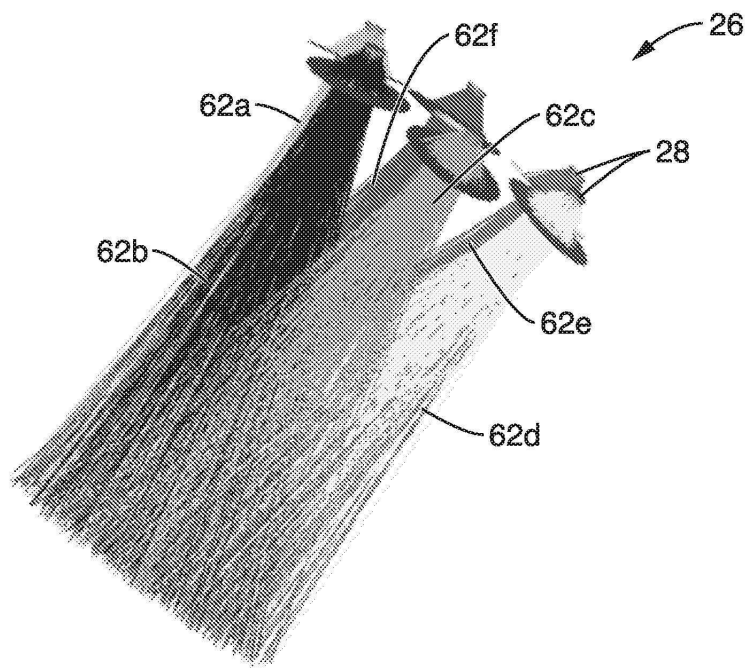
도면4



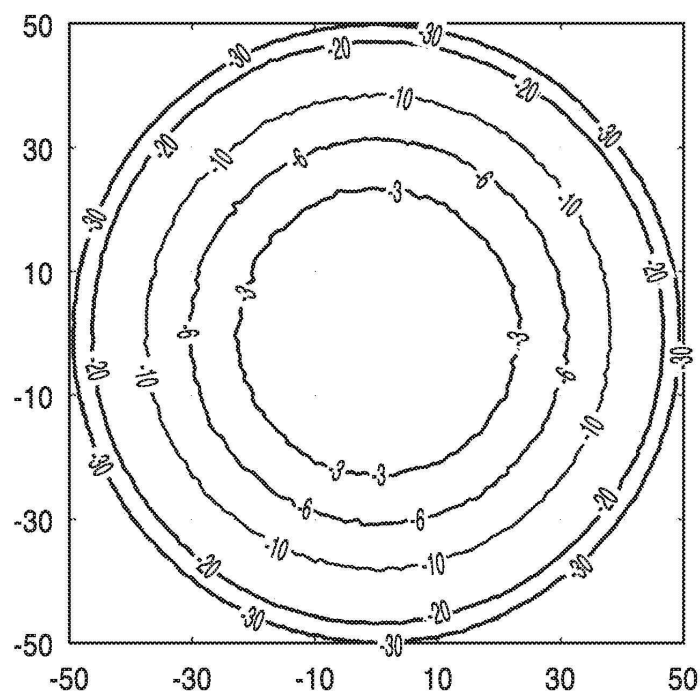
도면5



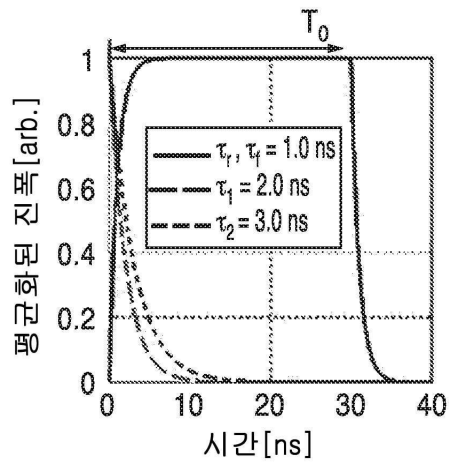
도면6



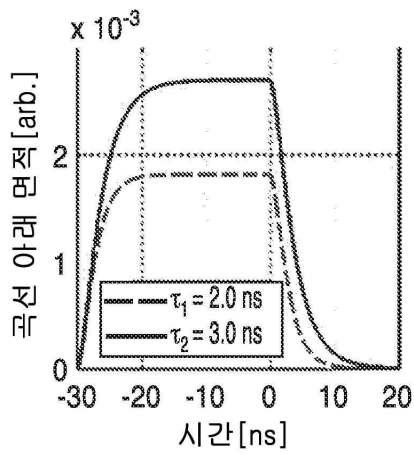
도면7



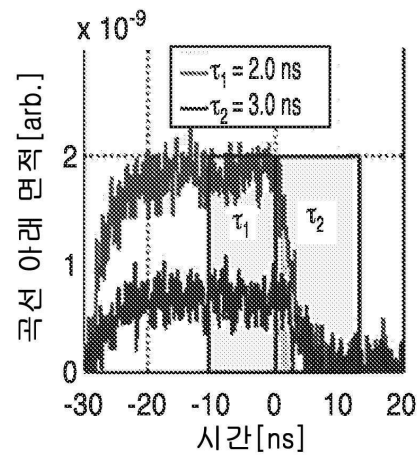
도면8a



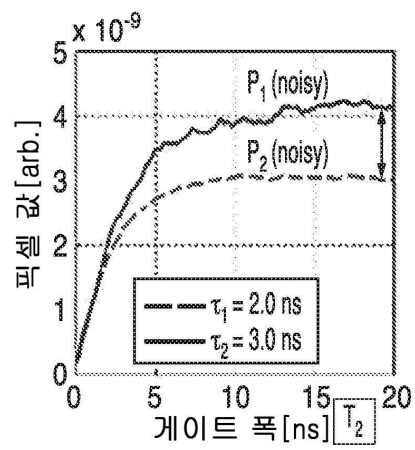
도면8b



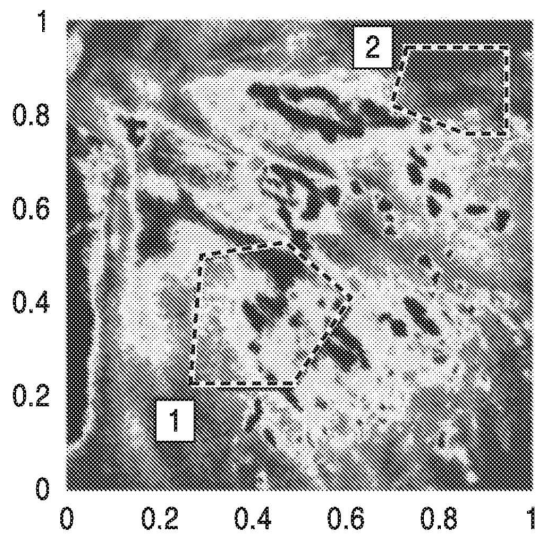
도면8c



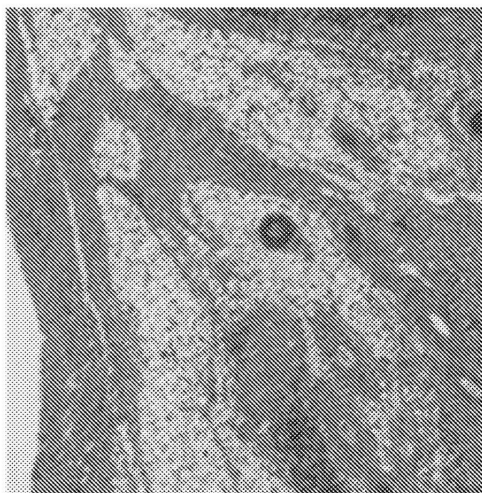
도면8d



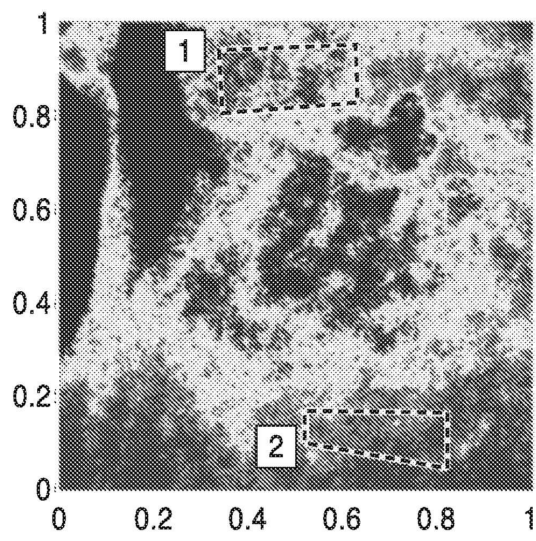
도면9a



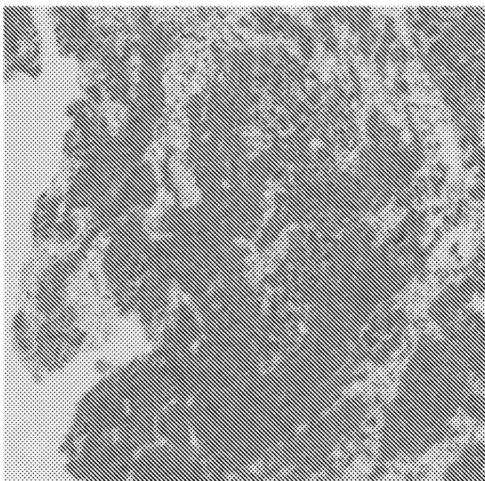
도면9b



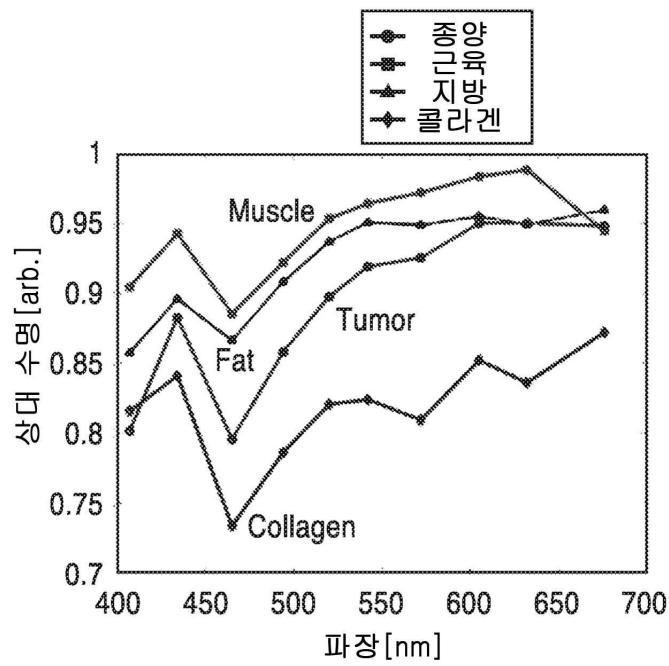
도면10a



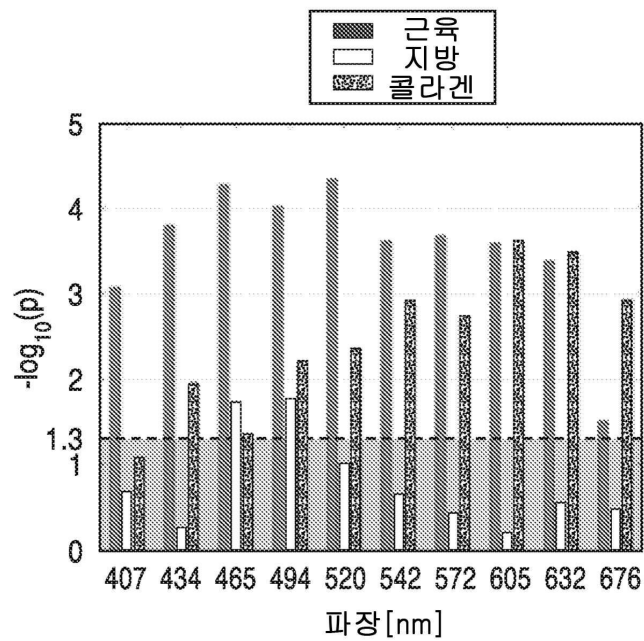
도면10b



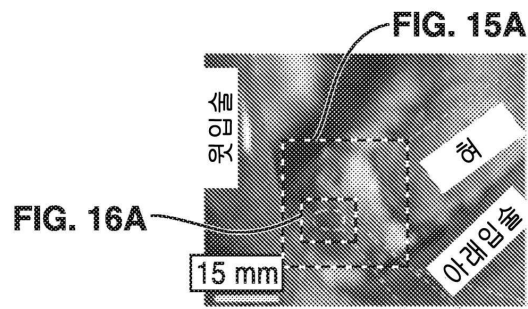
도면11



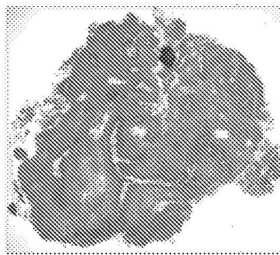
도면12



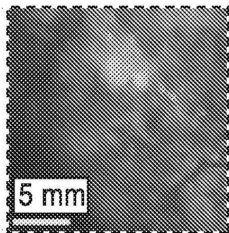
도면13



도면14



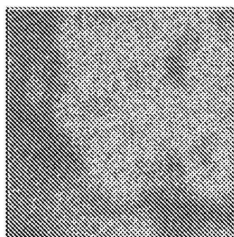
도면15a



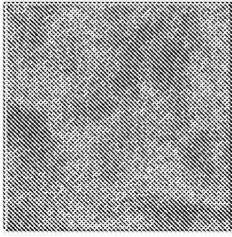
도면15b



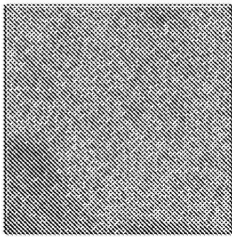
도면15c



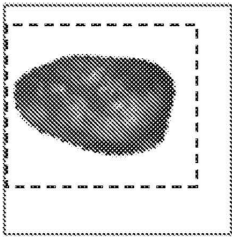
도면15d



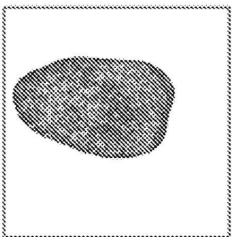
도면15e



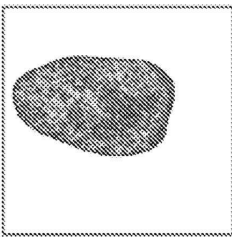
도면16a



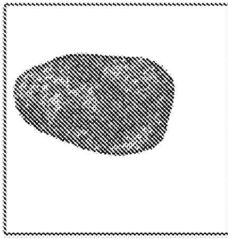
도면16b



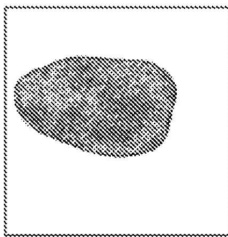
도면16c



도면16d

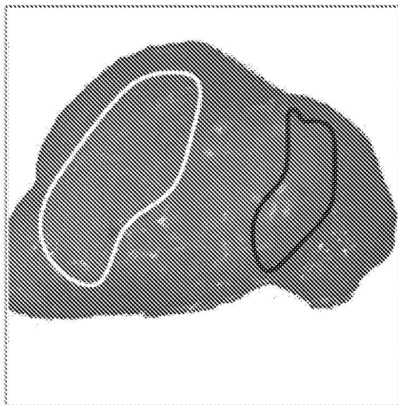


도면16e



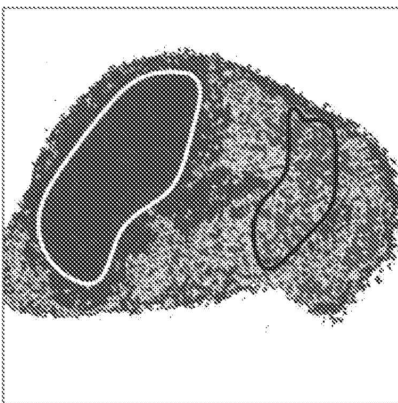
도면17a

가시적인

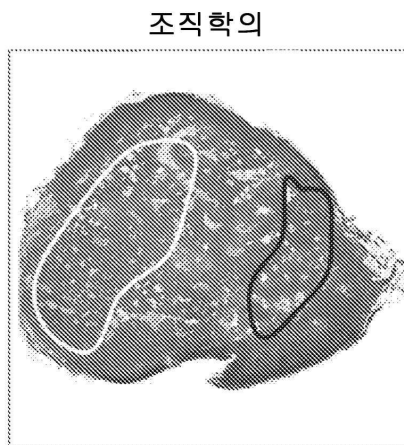


도면17b

DOCI



도면17c



도면18a



도면18b



도면18c



도면18d

