



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년08월28일

(11) 등록번호 10-2149071

(24) 등록일자 2020년08월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 24/10 (2006.01) **A61B 5/055** (2006.01)
G01R 33/60 (2006.01)

(52) CPC특허분류
G01N 24/10 (2013.01)
A61B 5/055 (2018.08)

(21) 출원번호 10-2015-7009774

(22) 출원일자(국제) 2013년09월26일

심사청구일자 2018년07월10일

(85) 번역문제출일자 2015년04월15일

(65) 공개번호 10-2015-0058380

(43) 공개일자 2015년05월28일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/070136

(87) 국제공개번호 WO 2014/049093

국제공개일자 2014년04월03일

(30) 우선권주장

1217228.4 2012년09월26일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

US20110148414 A1*

Coffman, R. E. Inhomogeneously broadened line shapes and information content ~<중략>~ high-spin iron(III). The Journal of Physical Chemistry. 1975.12., Vol.79, No.11, pp1129-1136*

Hiroshi Hirata 외 4명. Decoupling of automatic control systems ~<중략>~ electron paramagnetic resonance spectrometer for biomedical applications. NMR IN BIOMEDICINE. 2004.12., Vol.17, pp295-302*

WO2010037800 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

웹릭 엔브이

벨기에, 비-3001 루벤, 카펠드리프 75

(72) 발명자

크레베코어, 길라움

벨기에, 비-9050 레데베르그, 하모니에스트라트 9

코엔, 아넬리즈

벨기에, 비-8490, 이켄드리프 8

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

강명구, 박윤원

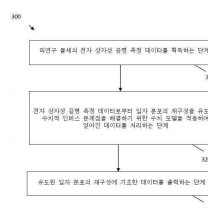
전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 정치영

(54) 발명의 명칭 전자 상자성 공명 데이터에 의해 입자 분포를 결정하기 위한 방법 및 시스템

(57) 요약

입자의 분포를 포함하는 물체의 전자 상자성 공명(EPR) 측정 데이터에 기초하여 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 시스템(100)이 기술된다. 시스템(100)은 피연구 물체의 전자 상자성 공명 측정 데이터를 얻기 위한 데이터 획득 수단(110)을 포함한다. 또한, 시스템은 전자 상자성 공명 측정 데이터로부터 입자 분포의 재구성(뒷면에 계속)

대표도

을 유도한 수치적 인버스 문제점을 해결하기 위한 수치 모델을 적용하여 얻어진 데이터를 처리하기 위한 프로세싱 수단(120)을 포함한다. 또한, 시스템은 유도된 입자 분포의 재구성에 기초한 데이터를 출력하기 위한 출력 수단(130)을 포함한다.

(52) CPC특허분류

G01R 33/60 (2013.01)

(72) 발명자

두프레, 루크

벨기에, 비-8340 시젤레, 브리버스웨그 13

바에스, 피터

벨기에, 비-2820 본헤이텐, 리비에렌란 12

명세서

청구범위

청구항 1

입자의 분포를 포함하는 물체의 전자 상자성 공명(EPR) 측정 데이터에 기초하여 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 시스템(100)에 있어서, 상기 시스템은,

피 연구 물체의 전자 상자성 공명 측정 데이터를 수신하도록 구성된 데이터 입력,

획득된 전자 상자성 공명 측정 데이터를 처리하고 상기 전자 상자성 공명 측정 데이터로부터 입자 분포의 재구성을 유도하는 수치적 인버스 문제점을 해결하기 위한 수치 모델을 적용하도록 프로그램된 프로세싱 수단(120)을 포함하고,

상기 프로세싱 수단은 상기 재구성이 상기 전자 상자성 공명 측정 데이터와 일치하거나 이에 접근함을 표시하는 재구성된 입자 분포의 품질 측정을 결정하도록 프로그램된 품질 결정 수단(122)을 포함하며,

상기 시스템이 상기 품질측정 결정의 함수로서 수치 모델을 조정함에 의해 데이터 처리를 제어하기 위한 제어 수단(140), 그리고

유도된 상기 입자 분포 재구성에 기초한 데이터를 출력하도록 구성된 출력 수단을 포함함을 특징으로 하는 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 시스템.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 프로세싱 수단(120)은 입자 농도 프로파일의 재구성을 유도하도록 구성된 것을 특징으로 하는 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 시스템.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제 1 항에 있어서, 제어 수단(140)은 수치 모델의 파라미터를 선택하기 위한 파라미터 선택 수단(150)을 포함하는 것을 특징으로 하는 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 시스템.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 파라미터 선택 수단(150)은 재구성된 입자 분포의 품질의 결정된 정도에 의존하여, 수치 모델을 사용하여 해결된 수치적 문제점의 한 세트의 고유값을 변경시키도록 구성된 것을 특징으로 하는 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 시스템.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 시스템(100)은 품질 결정 수단(122)을 포함하는 피드백 루프를 포함하고, 상기 피드백 루프는 물체의 추가적인 전자 상자성 공명 측정 데이터를 얻기 위해 시스템을 제어하도록 구성된 것을 특징으로 하는 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 시스템.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 데이터 획득 수단은 EPR 측정 데이터를 측정하기 위한 EPR 측정 시스템(200)을 포함하되, 피드백 루프는 물체에 대해 변경된 측정 조건으로 추가적인 측정 데이터를 얻기 위한 EPR 측정 시스템(200)을 제어하도록 구성된 것을 특징으로 하는 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 시스템.

청구항 9

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서, 피드백 루프는 추가적인 EPR 측정 데이터를 얻기 위하여 데이터 획득 수단(110)을 제어하도록 구성된 것을 특징으로 하는 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 시스템.

청구항 10

제 7 항에 있어서, 피드백 루프는, 물체에 대한 EPR 시스템(200)의 자기장의 서로 다른 또는 추가적인 상대적 위치에서 샘플링되거나, 물체에 가해진 서로 다른 또는 추가적인 그래디언트 자기장을 사용하여 샘플링되거나, 샘플에 걸쳐 서로 다른 공간적 샘플링 포인트 분포를 사용하여 샘플링된, 물체의 추가적인 EPR 측정 데이터를 얻기 위하여, 데이터 획득 수단(110)을 제어하도록 구성된 것을 특징으로 하는 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 시스템.

청구항 11

물체의 전자 상자성 공명 데이터를 얻기 위한 시스템(200)에 있어서, 상기 시스템은 청구항 1항에서 기술된 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 시스템(100)을 포함하는 것을 특징으로 하는 물체의 전자 상자성 공명 데이터를 얻기 위한 시스템.

청구항 12

입자의 분포를 포함하는 물체의 전자 상자성 공명(EPR) 측정 데이터에 기초하여 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 방법(300)에 있어서, 상기 방법(300)은,

피연구 물체의 전자 상자성 공명 측정 데이터를 얻는 단계(310),

전자 상자성 공명 측정 데이터로부터 입자 분포의 재구성을 유도하는 수치적 인버스 문제점을 해결하기 위한 수치 모델을 적용하여 얻어진 데이터를 처리하는 단계(320),

상기 재구성이 상기 전자 상자성 공명 측정 데이터와 일치하거나 이에 접근함을 표시하는 재구성된 입자 분포의 품질측정을 결정하는 단계,

상기 품질측정 결정의 함수로서 수치 모델을 조정함에 의해 데이터 처리를 제어하는 단계, 그리고

상기 유도된 입자 분포의 재구성에 기초한 데이터를 출력하는 단계(330)를 포함함을 특징으로 하는 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 상기 처리하는 단계는 입자 농도 프로파일의 재구성을 유도하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 방법.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

제 12 항에 있어서, 상기 제어하는 단계는 수치 모델의 파라미터를 선택하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 방법.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 상기 수치 모델의 파라미터를 선택하는 단계는, 재구성된 입자 분포의 품질의 결정된 정도에 의존하여, 수치 모델을 사용하여 해결된 수치적 문제점의 한 세트의 고유값을 변경시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 방법.

청구항 18

제 12 항에 있어서, 상기 방법은, 재구성된 입자 분포의 품질의 결정된 정도에 기초하여, 물체의 추가적인 전자 상자성 공명 측정 데이터를 얻는 단계를 포함하며, 상기 방법은 물체에 대해 변경된 측정 조건으로 추가적인 측정 데이터를 얻는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 방법.

청구항 19

삭제

청구항 20

제 18 항에 있어서, 상기 방법은, 추가적인 EPR 측정 데이터를 얻기 위하여 데이터 획득 수단을 제어하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 방법.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 상기 방법은, 물체에 대한 EPR 시스템(200)의 자기장의 서로 다른 또는 추가적인 상대적 위치에서 샘플링되거나, 물체에 가해진 서로 다른 또는 추가적인 그래디언트 자기장을 사용하여 샘플링되거나, 샘플에 걸쳐 서로 다른 공간적 샘플링 포인트 분포를 사용하여 샘플링된, 물체의 추가적인 EPR 측정 데이터를 얻는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 방법.

청구항 22

삭제

청구항 23

제12항, 13항, 16항, 17항, 18항, 20항 또는 제21항 중 어느 한 항에 따른 방법을 수행하기 위한 컴퓨터 프로그램을 기록한, 컴퓨터 판독가능 기록매체.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 전자 상자성 공명의 분야에 관한 것이다. 좀 더 구체적으로, 본 발명은, 전자 상자성 공명 측정 데이터에 기초한 물체(object) 내의 입자 분포 데이터와 그것에 대해 컴퓨터 관련 태양을 재구성하기 위한 방법 및 시스템 및 이러한 재구성 시스템을 포함하는 전자 상자성 공명 시스템에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 자성 나노입자는 점점 더 진단 및 치료 목적을 위해 적용된다. 이들은 수십에서 수백 나노미터로 제어가능한 크기, 높은 포화 자화 및 초상자성 행동을 포함하는 한 세트의 흥미로운 물리적 특성을 나타낸다. 자성 나노입자들의 작은 크기에 의해, 순환하는 혈액 또는 림프 사이의 경계면을 형성하는 내피 벽 및 혈관 벽의 나머지, 심지어 세포막을 관통할 수 있다. 입자 표면의 기능성 맞춤에 의해, 이들은 정의된 생물학적 개체(세포 또는 퇴화된 세포의 기질 분자와 같은)에 선택적으로 결합될 수 있고, 타겟된 치료를 위해 의약 또는 치료적 DNA를 운반할 수 있다.

[0003] 제어된 외부 자기장을 가함에 의해, 자성 입자에 다양한 액션을 수행할 수 있는데, 가령, 나노입자에 기계적 힘을 가하여, 특정 위치로 안내하고 의약 방출(자성 의약 타겟팅, 자성 유전자 형질주입)을 위해 나노입자를 유지시키거나, 구체적으로, 자성 나노입자를 가열(자성 발열법)이나, 입자의 환경(MRI 조영제, 자성 셀 레이블) 내

의 국소 자기장을 변화시키거나, 외부로부터 관측될 수 있는 특정 자기 신호를 생성(자성 나노입자 이미징)등이다. 모든 활용 분야는 적합성, 환자 안정성 및 효능을 향상시키기 위해, 자성 나노입자 분포의 정량 지식으로부터 얻을 것이다.

[0004] 많은 제안들이 문헌에서 이루어지고 있지만, 자성 나노입자 이미징을 위한 비침습적 정량 기술은 현재 설립되지 않았다. 첫 번째 제안은 매우 빠른 속도로 자성 입자를 이미지화할 수 있으나 자성 나노입자의 농도를 정량적으로 결정할 수 없는 자성 입자 이미징(MPI)이다. 이 기술은 Nature **435** (2005) pp 1214-1217에서 Gleich와 Weizenecker에 의해 제안된다. MPI의 원리는 입자의 자화 곡선의 비선형성에 기초한다. 진동(oscillating) 자기장을 받으면, 응답 자화의 스펙트럼은 기본 주파수뿐만 아니라 이미징을 위해 활용되는 더 높은 고조파도 포함한다.

[0005] 대안에는 Medicine and Biology **50** (2005) 1273-1293 내의 물리학에서 Flynn 와 Bryant에 의해 제안된 마그네토릴렉소메트리(magnetorelaxometry) 측정을 사용하는 것이다. 초상자성 나노입자의 하나의 자구(domain)가 로컬 자기장과 정렬된 외부 자기장을 사용하여 자성 나노입자가 활성화될 수 있다. 외부 자기장을 끄면, 이하 두 개의 서로 다른 완화 프로세스(Brown and Neel)로 자기 완화가 발생한다. 서로 다른 포지션에서 입자에서 비롯된 자기장은 초전도 양자간섭 장치(superconducting quantum interference device, SQUIDS)와 같은 민감한 자기장 센서를 사용하여 측정될 수 있다.

[0006] 전자 상자성 공명 EPR 및 Teughels와 Vaes에 의해 개발된 국제 특허 출원 WO2010/037800에서 Teughels와 Vaes에 의해 기술된 펄스형 EPR 검출은 입자의 농도를 센싱할 수 있다. 하나의 복셀(voxel) 내의 농도의 정량화는 Nanomedicine **5** (2010) pp 203-211의 국제 저널에서 Gamarra에 의해 보고되었다. EPR 측정에서 시작하여 자성 나노입자의 정확한 공간 재구성을 위한 여지가 아직 있다.

발명의 내용

[0007] 본 발명의 실시예의 목적은 전자 상자성 공명(EPR) 효과 측정을 사용하여 자성 나노 입자를 공간적으로 재구성하기 위한 효과적인 방법과 시스템을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명에 따른 실시예의 이점은, 공간 내의 단일 포인트에서의 측정으로부터 시작하여 공간 내의 다양한 포인트에서 자성 나노입자의 농도의 값을 결정할 수 있는 방법과 시스템이 제공되는 것이다.

[0009] 본 발명에 따른 실시예의 이점은, 인버스 문제점을 해결하는 것에 기초한 시스템과 방법이 제공되는 것인데, 모델은 농도 분포를 정확한 방법으로 해석하여, 그 결과 좀 더 정확한 입자 분포 데이터가 얻어진다.

[0010] 이러한 목적은 본 발명의 실시예에 따른 시스템과 방법에 의해 얻는다.

[0011] 본 발명은 입자의 분포를 포함하는 물체의 전자 상자성 공명(EPR) 측정 데이터에 기초하여 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 시스템에 관한 것으로서, 상기 시스템은, 피연구 물체의 전자 상자성 공명 측정 데이터를 얻기 위한 데이터 획득 수단, 전자 상자성 공명 측정 데이터로부터 입자 분포의 재구성을 유도하는 수치적 인버스 문제점을 해결하기 위한 수치 모델을 적용하여 얻어진 데이터를 처리하기 위한 프로세서, 및 유도된 입자 분포의 재구성에 기초한 데이터를 출력하기 위한 출력 수단을 포함한다. 본 발명에 따른 실시예의 이점은, 물체 내의 입자의 분포의 정확한 결정이 결정될 수 있다는 것인데, 즉, 공간 내의 다양한 포인트에서의 농도의 값은 물론 분포의 모양도 얻을 수 있다는 점에서 볼 때, 물체 내의 입자의 정확한 정량적인 이미지를 얻을 수 있다.

[0012] 프로세싱 수단은 입자 농도 프로파일의 재구성을 유도하도록 구성될 수 있다. 본 발명에 따른 실시예의 이점은, 물체 내의 분포는 물론 주어진 위치에서 입자의 양을 나타내는 입자의 농도 프로파일도 정확하게 얻을 수 있다는 것이다.

[0013] 프로세싱 수단은 재구성된 입자 분포의 품질의 정도를 결정하기 위한 품질 결정 수단을 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 실시예의 이점은, 재구성된 입자 분포의 품질이 결정되고 출력될 수 있다는 것이다. 후자는, 얻은 결과의 좀 더 정확한 해석을 가능하게 한다.

[0014] 시스템은 재구성된 입자 분포의 품질의 결정된 정도의 함수로서, 얻어진 데이터의 처리를 제어하기 위한 제어 수단을 더 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 실시예의 이점은, 재구성된 입자 분포의 품질이 미세 조정(fine-tune)되어 기설정된 품질을 얻어서, 최소의 품질 요구사항을 얻을 수 있다는 것이다.

- [0015] 제어 수단은 수치 모델의 파라미터를 선택하기 위한 파라미터 선택 수단을 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 실시예의 이점은, 미세-조정은 수치 모델링을 조절하는 것을 포함하여, 내부 최적화 루프가 최고의 재구성을 결정할 수 있도록 한다.
- [0016] 파라미터 선택 수단은 재구성된 입자 분포의 품질의 결정된 정도에 의존하여, 수치 모델을 사용하여 해결된 수치적 문제점의 한 세트의 고유값을 변경시키도록 구성될 수 있다. 본 발명에 따른 실시예의 이점은, 수치 모델의 자동화된 및/또는 자동 최적화는 프로세싱부에 의해 수행될 수 있어서, 우수하고, 개선되며, 심지어 최적화된 방법으로 재구성된 입자 분포를 유도할 수 있다는 것이다.
- [0017] 시스템은 품질 결정 수단을 포함하는 피드백 루프를 포함하고, 상기 피드백 루프는 물체의 추가적인 전자 상자성 공명 측정 데이터를 얻기 위해 시스템을 제어하도록 구성된다. 전자 상자성 공명 측정 데이터의 변경은 대안적인 입력 데이터를 요구하는 것을 포함할 수 있고, 또는 자동화된 및/또는 자동화 방법으로 수행될 수 있다.
- [0018] 데이터 획득 수단은 EPR 측정 데이터를 측정하기 위한 EPR 측정 시스템을 포함할 수 있고, 피드백 루프는 물체에 대해 변경된 측정 조건으로 추가적인 측정 데이터를 얻기 위한 EPR 측정 시스템을 제어하도록 구성된다. 본 발명의 실시예의 이점은, 시스템이, 입자 분포의 개선된 재구성을 가능하게 하는 개선된 측정 조건을 가령, 제한되지는 않지만 자동화된 및/또는 자동화 방법으로 실행할 수 있도록 한다는 것이다.
- [0019] 피드백 루프는 추가적인 EPR 측정 데이터를 얻기 위하여 데이터 획득 수단을 제어하도록 구성될 수 있다. 본 발명의 실시예의 이점은, 기설정된, 가령, 원하는 재구성 품질이 얻지 못할 때, 요구되는 측정 입력을 조절할 수 있는 시스템이 제공된다는 것이다.
- [0020] 피드백 루프는, 물체에 대한 EPR 시스템의 자기장의 서로 다른 또는 추가적인 상대적 위치에서 샘플링되거나, 물체에 가해진 서로 다른 또는 추가적인 그래디언트 자기장을 사용하여 샘플링되거나, 샘플에 걸쳐 서로 다른 공간적 샘플링 포인트 분포를 사용하여 샘플링된, 물체의 추가적인 EPR 측정 데이터를 얻기 위하여, 데이터 획득 수단을 제어하도록 구성될 수 있다. EPR 측정 데이터 집합을 결정하는 서로 다른 파라미터는 최적의 재구성 품질을 얻기 위해 조절될 수 있다.
- [0021] 또한, 본 발명은 물체의 전자 상자성 공명 데이터를 얻기 위한 시스템에 관한 것으로서, 상기 시스템은 상기 기술된 바와 같이, 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 시스템을 포함한다.
- [0022] 본 발명은 입자의 분포를 포함하는 물체의 전자 상자성 공명(EPR) 측정 데이터에 기초하여 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하기 위한 방법에 있어서, 상기 방법은 피연구 물체의 전자 상자성 공명 측정 데이터를 얻는 단계, 전자 상자성 공명 측정 데이터로부터 입자 분포의 재구성을 유도한 수치적 인버스 문제점을 해결하기 위한 수치 모델을 적용하여 얻어진 데이터를 처리하는 단계, 및 유도된 입자 분포의 재구성에 기초한 데이터를 출력하는 단계를 포함한다.
- [0023] 상기 처리하는 단계는 입자 농도 프로파일의 재구성을 유도하는 단계를 포함한다.
- [0024] 상기 처리하는 단계는 재구성된 입자 분포의 품질의 정도를 결정하는 단계를 포함한다.
- [0025] 상기 방법은, 재구성된 입자 분포의 품질의 결정된 정도의 함수로서, 얻어진 데이터의 처리를 제어하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0026] 상기 제어하는 단계는 수치 모델의 파라미터를 선택하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0027] 상기 선택하는 단계는, 재구성된 입자 분포의 품질의 결정된 정도에 의존하여, 수치 모델을 사용하여 해결된 수치적 문제점의 한 세트의 고유값을 변경시키는 단계를 포함할 수 있다.
- [0028] 상기 방법은, 재구성된 입자 분포의 품질의 결정된 정도에 기초하여, 물체의 추가적인 전자 상자성 공명 측정 데이터를 얻는 단계를 포함할 수 있다.
- [0029] 상기 방법은, 물체에 대해 변경된 측정 조건으로 추가적인 측정 데이터를 얻는 단계를 포함할 수 있다.
- [0030] 상기 방법은, 추가적인 EPR 측정 데이터를 얻기 위하여 데이터 획득 수단을 제어하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0031] 상기 방법은, 물체에 대한 EPR 시스템의 자기장의 서로 다른 또는 추가적인 상대적 위치에서 샘플링되거나, 물체에 가해진 서로 다른 또는 추가적인 그래디언트 자기장을 사용하여 샘플링되거나, 샘플에 걸쳐 서로 다른 공간적 샘플링 포인트 분포를 사용하여 샘플링된, 물체의 추가적인 EPR 측정 데이터를 얻는 단계를 포함할 수 있다.

- [0032] 또한, 본 발명은 상기 기술된 바와 같은 시스템이나 방법을 사용하여 얻은 이미지 또는 용적 이미지(volumetric image)에 관한 것이다.
- [0033] 또한, 본 발명은 상기 기술된 방법을, 프로세싱부에서 실행하여, 수행하기 위한 컴퓨터 프로그램 생성물에 관한 것이다.
- [0034] 또한, 본 발명은 상기 기술된 바와 같은 컴퓨터 프로그램 생성물을 포함하는 데이터 캐리어 또는 컴퓨터 프로그램 생성물의 네트워크를 통한 전송에 관한 것이다.
- [0035] 본 발명의 특정하고 바람직한 태양은 독립항과 종속항과 함께 나타난다. 종속항으로부터의 특징은, 적절하게, 청구항에 명시적으로 나타나지 않아도, 독립항의 특징 및 다른 독립항의 특징과 결합될 수 있다.
- [0036] 본 발명의 이들 및 다른 태양은 이하에 기술된 실시예(들)로부터 명확해지고, 설명될 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0037] 도 1은 본 발명에 따른 예시적 시스템의 개략도를 도시한다.
- 도 2는 도 1에 기술된 바와 같은 분포 재구성 수단을 포함하는 전자 상자성 공명 측정 시스템을 나타낸다.
- 도 3은 본 발명의 실시예에 따른, 물체 내의 입자 분포를 재구성하기 위한 예시적인 방법의 개략적인 단계의 개요를 나타낸다.
- 도 4는 본 발명의 실시예에 따른, 물체 내의 입자 분포를 재구성하기 위한 방법에서 적용될 수 있는, 인버스 모델링 단계의 예시를 나타낸다.
- 도 5는 본 발명의 실시예에 따른 특징을 나타내는 시뮬레이션에서 사용되는 바와 같이, 부피에서 추정된 농도를 나타낸다.
- 도 6은 본 발명의 실시예에 따른 특징을 나타내는 시뮬레이션에서 사용되는 바와 같이, 다양한 농도값과 장 세기에 대한 보정 함수를 나타낸다.
- 도 7은 본 발명의 실시예에 따른 특징을 나타내는 시뮬레이션에서 사용되는 바와 같이, 한 방향으로 적용된 서로 다른 그래디언트 장의 세트의 예시를 나타낸다.
- 도 8은 도 6에 도시된 바와 같은 보정 함수를 사용하여 얻어진 선형 순수 효과를 나타낸다.
- 도 9는 도 5 내지 도 8에 기술된 조건을 사용하여 특정 농도에 대한 순수 효과 측정을 나타낸다.
- 도 10은 본 발명에 따른 방법 실시예의 특징을 나타내는, 재구성된 농도 프로필을 나타낸다.
- 도 11은 본 발명의 실시예의 특징을 나타내는 예시에서 사용되는 바와 같이, 실험적 설정을 나타내는데, 도시된 예시에서, 샘플의 움직임은 XY-축을 따라 수행된다.
- 도 12는 도 11에 도시된 상황에 대해 측정된 응답 함수를 나타낸다.
- 도 13은 본 발명의 실시예의 특징을 나타내는 예시로서 사용되는 바와 같이, 자연 응답 함수를 나타낸다.
- 도 14A 내지 도 14D는 본 발명의 실시예의 특징을 나타내는, 수행된 측정치와 시뮬레이트된 측정치의 비교를 나타낸다.
- 도 15는 본 발명의 실시예의 특징을 나타내는 예시에서 사용되는 바와 같이, 1 mm의 측정 레졸루션과 1 mm의 재구성 레졸루션에 대한 고유값 분포를 나타낸다.
- 도 16은 본 발명의 실시예의 특징을 나타내는, 5 개의 보유된 고유값의 경우에 대해 재구성 품질에 대한 노이즈의 영향을 나타낸다.
- 도 17은 본 발명의 실시예의 특징을 나타내는, 실제 측정치, 노이즈 없이 시뮬레이트된 측정치 및 노이즈 있으면서 시뮬레이트된 측정치의 응답을 나타낸다.
- 도 18은 본 발명의 실시예의 특징을 나타내는, 자기장에 대한 농도의 삽입 및 제거도 고려하는 측정치의 포함을 나타낸다.

도 19는 고유값 분포에 대해, 도 14에 따른 측정치의 포함의 효과를 나타낸다.

도 20은 본 발명의 실시예의 특징을 나타내는, 재구성된 농도 프로필에 사용되는 응답 함수의 효과를 나타낸다.

도면은 단지 개략적이고 비제한적이다. 도면에서, 요소의 일부 크기는 과장될 수 있고 설명적인 목적을 위해 스케일에 따라 도시되지 않을 수 있다.

청구항 내의 참조 번호는 범위를 제한하는 것으로 해석되지 말아야 할 것이다.

서로 다른 도면에서, 동일한 참조 번호는 동일 또는 유사한 요소를 말한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0038] 본 발명은 특정 실시예 및 특정 도면을 참조하여 기재될 것이지만 본 발명은 여기에 한정되지 않고 특허청구범위에 의해서만 한정된다. 도면은 단지 개략적이고 비제한적이다. 도면에서, 요소의 일부 크기는 과장될 수 있고 설명적인 목적을 위해 스케일에 따라 도시되지 않을 수 있다. 치수 및 상대적인 치수는 본 발명의 실시예로 실제로 축소에 해당되지 않는다.
- [0039] 더구나, 상세한 설명과 특허청구범위에서의 제 1, 제 2, 등과 같은 용어가 유사한 요소들 간 구별을 위해 사용되며 반드시 시간적, 공간적, 등급, 또는 그 밖의 다른 방식으로 순차를 기재하는 것은 아니다. 이렇게 사용되는 용어는 적절한 환경 하에서 상호 교환 가능하고 본 명세서에 기재된 본 발명의 실시예는 본 명세서에 기재되고 도시된 것과 다른 순서로 동작할 수 있음이 이해되어야 한다.
- [0040] 게다가, 상세한 설명 및 특허청구범위에서의 상부, 하부, 등의 용어가 설명 목적으로 사용되며 반드시 절대적인 위치를 기술하기 위해 사용되는 것은 아니다. 이렇게 사용되는 용어는 적절한 환경에서 상호 교환 가능하며, 본 명세서에 기재되는 본 발명의 실시예는 본 명세서에 기재되거나 도시된 것과 다른 배향으로 동작할 수 있음이 이해되어야 한다.
- [0041] 특허청구범위에서 사용되는 용어 "포함하는"은 그 앞에 나열되는 수단들로 제한되지 않고, 그 밖의 다른 요소나 단계들을 배제하는 것으로 이해되어서는 안 된다. 따라서 언급된 특징, 정수, 단계 또는 구성요소의 존재를 특정하는 것으로 해석되어서는 안 되며, 하나 이상의 그 밖의 다른 특징, 정수, 단계 또는 구성요소 또는 그룹의 존재나 추가를 배제하지 않는다. 따라서 "수단 A 및 B를 포함하는 장치"라는 표현의 범위는 구성요소 A 및 B만으로 구성된 장치에 국한되지 않아야 한다. 본 발명과 관련된 장치의 구성요소가 A 및 B라는 것을 의미한다.
- [0042] 이 명세서 전체에 걸쳐 "하나의 실시예" 또는 "실시예"라는 기재는 상기 실시예와 관련하여 기재된 특정 특징, 구조 또는 특성이 본 발명의 적어도 하나의 실시예에 포함되는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서의 여러 위치에서의 "하나의 실시예에서" 또는 "실시예에서"라는 구문의 등장시 반드시 동일한 실시예를 지칭하는 것이 아니며, 동일한 실시예를 지칭할 수도 있다. 덧붙여, 하나 이상의 실시예에서 해당 분야의 통상의 기술자에게 자명할 바와 같이, 특정 특징부, 구조 또는 특성이 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.
- [0043] 마찬가지로, 본 발명의 예시적 실시예의 기재에서, 본 발명의 다양한 특징들은 하나의 단일 실시예에서 서로 그룹화되며, 이의 도면 또는 기재가 개시를 쉽게하고 하나 이상의 다양한 발명 양태의 이해를 돕기 위한 것이다. 그러나 이러한 개시 방법은 청구되는 발명이 각각의 청구항에서 명시적으로 기재되는 것보다 훨씬 더 많은 특징을 요하는 것을 의미하지 않는다. 오히려, 이하의 청구항이 반영하는 바와 같이, 본 발명의 양태는 하나의 단일 개시된 실시예의 모든 특징보다 적은 특징을 포함한다. 따라서 상세한 설명 후의 특허청구범위는 이 상세한 설명에 포함되는 것이 자명하며, 각각의 청구항은 본 발명의 개별적 실시예로서 취급된다.
- [0044] 더구나, 본 명세서에 기재된 일부 실시예가 다른 실시예에 포함되는 다른 특징을 일부 포함하며, 해당 분야의 통상의 기술자가 이해할 바와 같이 서로 다른 실시예의 특징들의 조합이 본 발명의 범위 내에 있고, 상이한 실시예를 형성한다. 예를 들어, 이하의 특허청구범위에서, 청구된 실시예들 중 임의의 것이 임의의 조합으로 사용될 수 있다.
- [0045] 본원에서 제공된 상세한 설명에서, 많은 구체적인 설명이 제시된다. 그러나, 본 발명의 실시예는 이러한 구체적인 설명없이 실행될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 다른 실시예에서, 잘 알려진 방법, 구성 및 기술은 본 상세한 설명을 이해하는데 방해하지 않도록 상세한 설명에 나타나지 않는다.
- [0046] 본 발명의 실시예에서, 방법 및 시스템은, 상자성 특징이 있는 입자를 포함하는 피시험 물체에 대한 정보를 모으기 위해 제공된다. 이들 입자는 가령, 투여, 혼합, 붓기 등과 같은 임의의 적절한 방법으로 도입될 수 있다.

좀 더 구체적으로, 모아진 정보는 물체 내의 상자성 특징을 나타내는 입자의 분포에 기초하거나 이와 관련된다. 상자성 특징을 포함하는 입자는 나노 입자일 수 있고, 전형적으로 지름이 1 nm 내지 100 nm의 범위인 임계 치수를 가진 입자를 말한다. 나노-입자 또는 상자성 나노-입자는 단자구(single domain) 입자일 수 있다. 입자는 넓은 선 폭을 가진 자성 입자일 수 있는데, 가령 3 MHz 내지 400 MHz에서 3 MHz 또는 그 보다 큰 선 폭을 참조로 할 수 있다. 가령, 중심 라인 주파수의 20 % 보다 더 크거나, 10 % 보다 더 크거나 5 % 보다 더 큰 반최대 FWHM에서의 전체 폭인 선 폭을 가지는 입자를 참조할 수 있다. 본 발명의 실시예는, 본 발명의 실시예에 이에 제한되지 않고, 가령, 좁은 선 폭을 가진 스핀 시스템을 포함하여, 임의의 선 폭을 가진 스핀 시스템에 적용될 수 있음에도 불구하고, 넓은 선 폭을 가진 스핀 시스템에 적용될 수 있는 것이 바람직하다.

[0047]

본 발명에 따른 실시예에서, 피연구 물체가 참조되는데, 이러한 물체는 무생물 물체 또는 생물 물체일 수 있다. 일부 실시예에서(본 발명은 이에 제한되지 않음), 물체는 동물 또는 인체와 같은 생명체의 신체일 수 있다. 본 발명의 실시예에 따른 피연구 물체는 상자성 물체이다. 본 발명의 실시예는, 체외 시험, 가령 상자성 물체와 관련된 세포의 정량화를 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 실시예는 높은 민감도와 정확성을 가지고 상자성 물체의 분포를 재구성하도록 한다. 활용 분야의 예시로서, 3D 이미징을 포함한다. 피연구 물체는 자연 그대로의 상자성 물체일 수 있고, 또는 가령, 상자성 나노입자와 같은 상자성 입자를 투여함을 통해 물체에 가함으로서 적어도 부분적으로 상자성이 되도록 할 수 있다. 투여 단계는 피연구 물체의 상자성 공명을 검출하기 위해, 본 발명의 실시예에 따른 방법의 적용 이전에 수행될 수 있다.

[0048]

제 1 태양에서, 본 발명은 물체 내의 입자 분포의 재구성을 재구성 또는 결정하기 위한 시스템에 관한 것이다. 이러한 결정은 입자의 분포를 포함하는 물체의 전자 상자성 공명(EPR) 측정 데이터에 기초한다. 본 발명에 따른 실시예는 가령, 넓은 선 폭이 있는 상자성 입자를 검출하기 위한(본 발명은 이에 제한되지 않음) 전자 상자성 공명(EPR) 검출의 모든 타입을 위해 사용될 수 있다. 또한, 시스템은 피연구 물체의 전자 상자성 공명 측정 데이터를 얻기 위한 데이터 획득 수단, 전자 상자성 공명 측정 데이터로부터 입자 분포의 재구성을 유도하는 수치적 인버스 문제점을 해결하기 위한 수치 모델을 적용하여 얻어진 데이터를 처리하기 위한 프로세서, 및 유도된 입자 분포의 재구성에 기초한 데이터를 출력하기 위한 출력 수단을 포함한다. 도시에 의하여(본 발명의 실시예는 이에 제한되지 않음), 입자 분포, 가령, 농도 프로필을 재구성하기 위한 예시적인 시스템이, 이러한 시스템의 기본 및 옵션적인 특징을 나타내는 도 1을 참조하여 기술될 것이다. 도 1에 도시된 재구성 시스템(100)은 전자 상자성 공명 측정 데이터를 얻기 위한 데이터 획득 수단(110)을 포함한다. 이러한 데이터 획득 수단은 이전에 기록된 전자 상자성 공명 측정 데이터가 수신된 입력 포트일 수 있다. 대안적으로, 이러한 데이터 획득 수단은 측정 데이터를 기록하기 위한 전자 상자성 공명 시스템을 포함할 수 있다. 이러한 측정 데이터는 임의의 적절한 측정 기술을 통해 기록된 데이터일 수 있다. 측정 기술은 국제 특허 출원 WO 2010/037800 및/또는 국제 특허 출원 WO 2010/037801 또는 특히 국제 특허 출원 PCT/EP2012/055042 또는 영국 특허 출원 GB1104758.6에 기술된 것이 하나의 예시로 될 수 있다.

[0049]

또한, 시스템은 프로세싱 수단(120)을 포함한다. 상기 기술된 바와 같이, 이러한 프로세싱 수단은 전형적으로 전자 상자성 공명 측정 데이터, 입자 분포의 재구성으로부터 파생된 수치적 인버스 문제점을 해결하기 위한 수치 모델을 적용함에 의해 얻어진 데이터를 처리하도록 구성될 수 있다. 이러한 수치 모델의 실행의 하나의 예시는 다음에 기술될 것이다. 그럼에도 불구하고, 실시예는 이에 제한되지 않는다. 일반적으로, 수치 모델링 기술은 입력 파라미터 값과 출력 값으로 포함한다. 본 예시에서, 전형적으로 입력은 입자 분포인 반면 시스템의 출력은 센서에서 시뮬레이트된 신호이다. 수치적 인버스 문제점은 이러한 수치 모델링을 사용하는 것을 포함하여, 측정된 신호와 부합하는 파라미터 값을 결정한다. 일 실시예에 따르면, 프로세싱 수단은 재구성된 입자 분포의 품질을 측정할 수 있는 품질 결정 수단(122)을 포함한다. 품질은, 가령 재구성이 측정치에 일치 또는 접근하는 방법으로 표현될 수 있다.

[0050]

또한, 시스템은 입자 분포에 관한 출력 정보, 가령, 물체 내의 입자의 농도 프로필을 출력하기 위한 출력 수단을 포함한다. 일부 실시예에서, 재구성 시스템(100)은 재구성의 품질의 결정된 측정의 함수로서 얻은 데이터의 처리를 제어하기 위한 제어 시스템을 포함한다. 이러한 제어는 수치 모델링을 조절함에 의해 프로세서를 제어하도록 구성될 수 있다. 수치 모델링을 조절하는 하나의 방법은 다양한 수치 모델링 파라미터를 선택함에 의할 수 있어서, 프로세서는 파라미터 선택 수단이 구비될 수 있다. 다양한 수치 모델링 파라미터의 선택은 기설정된 알고리즘, 신경망(neural network), 룩업테이블, 기설정된 규칙 등에 기초하여 수행될 수 있다. 조절의 한 예시는 해결될 문제점에서 사용되는 특정 세트의 고유값 또는 숫자를 선택하는 것일 수 있다. 예를 들어, 품질이 불충분할 때, 사용된 고유값의 수는 그 안에서 처리하기 위해 증가 또는 감소될 수 있다. 측정된 신호와 시뮬레이트된 신호간의 차이가 어떤 공차보다 적거나 또는 이전 것과 비교하여 어떤 반복에서 입자 분포 사이의 차이가 어

면 공차보다 작다면, 실행될 수 있는 규칙의 다른 예시는 조건을 사용할 수 있다. 일 실시예에서 차이는 최소 자승 차이(L_2 -규준화), 또는 규준화, 상관 계수 등으로 표현될 수 있다.

[0051] 또 다른 실시예에서, 시스템은 피드백 루프를 포함하고, 품질의 함수로서 시스템을 제어하는 것은 재구성 과정에 영향을 줄 뿐만 아니라, 이에 따라, 사용된 측정 데이터에도 영향을 준다. 다시 말해, 제어 시스템은 물체의 추가적인 전자 상자성 공명 측정 데이터를 얻기 위하여, 시스템을 제어하도록 구성될 수 있다. 이러한 추가적인 전자 상자성 공명 측정 데이터는 가령, 물체에 대해 변경된 측정 조건이 기록된 측정 데이터를 포함할 수 있다. 이러한 측정 데이터는, 물체에 대한 EPR 시스템의 자기장의 서로 다른 또는 추가적인 상대적 위치에서 샘플링되거나, 물체에 가해진 서로 다른 또는 추가적인 그래디언트 자기장을 사용하여 샘플링되거나, 샘플에 걸쳐 서로 다른 공간적 샘플링 포인트 분포를 사용하여 샘플링된 데이터일 수 있다.

[0052] 본 발명의 일 태양에 따르면, 본 발명은 상기 기술된 바와 같은 재구성 시스템을 포함하는 EPR 시스템에 관한 것이다. 이와 같은 EPR 시스템은 가령, 국제 특허 출원 WO 2010/037800 및/또는 국제 특허 출원 WO 2010/037801 또는 특허 국제 특허 출원 PCT/EP2012/055042 또는 영국 특허 출원 GB1104758.6에 기술된 바와 같은 시스템일 수 있다.

[0053] 또 다른 태양에서, 본 발명의 실시예는 물체의 전자 상자성 공명(EPR) 측정 데이터에 기초하여 물체 내의 입자 분포의 재구성을 결정하거나 재구성하기 위한 방법에 관한 것이다. 재구성된 분포는 물체 내의 입자의 농도 프로필을 제공할 수 있고, 농도 프로필일 수 있다. 그러므로, 예상된 입자 분포는 상기 기술된 바와 같이, 상자성을 포함하는 입자의 분포이다. 본 발명의 실시예에 따른 방법은 다양한 단계는 도 3을 참조하여 추가로 도시되는데, 본 발명의 실시예는 이에 제한되지 않는다. 실시예에 따른 방법은 제1 단계로서, 피연구 물체의 전자 상자성 공명 측정 데이터를 얻는 단계(310)를 포함한다. 이처럼 얻은 데이터는 입력 포트를 통해 데이터를 단지 수신하는 단계를 포함할 수 있다. 대안적으로, 데이터를 얻는 단계는 전자 상자성 공명 측정을 수행하는 단계와 시스템의 재구성에서 이의 데이터를 수신하는 단계를 포함할 수 있다. 또한, 본 방법은 전자 상자성 공명 측정 데이터로부터 입자 분포의 재구성을 유도한 수치적 인버스 문제점을 해결하기 위한 수치 모델을 적용하여 얻어진 데이터를 처리하는 단계도 포함한다.

[0054] 수치적 인버스 문제점을 해결하기 위한 수치 모델을 어떻게 적용하는지의 예시의 개략적인 개요가 도 4에 도시된다. 전형적으로, 수치적 인버스 문제점을 해결하는 단계는 인버스 재구성(inverse reconstruction)을 적용하는 단계를 포함하는데, 농도는 얻은 측정 데이터에 기초하여 유도된다. 이러한 인버스 모델이 어떻게 해결될 수 있는지의 이론적인 설명은 나중에 기술될 것이다. 더구나, 인버스 재구성을 수행하는 단계 이외에, 전형적으로 소위 포워드 모델이 적용되는데, 이는 결정된 농도에서 출발하고, 평가된 측정 결과가 유도된다. 측정 조건에 관한 정보를 포함해야하는, 이러한 포워드 연산은, 현재의 경우에서, 수행된 EPR 측정에 기초하여 농도를 유도하는 것과 관련될 수 있다.

[0055] 본 방법은 유도된 입자 분포의 재구성에 기초한 데이터를 출력하는 단계(330)를 더 포함한다. 본 방법은 자동화된 및/또는 자동으로 작동하도록 실행될 수 있다. 이는 프로세서 내에서 실행될 수 있고, 기설정된 규칙 및/또는 룩업 테이블을 사용하여 기설정된 알고리즘에 기초할 수 있으며, 프로세싱부를 위한 신경망을 사용할 수 있다.

[0056] 본 발명의 적어도 일부 실시예의 이점은, 재구성의 품질이 모니터링될 수 있다는 것이다. 일부 실시예에서, 재구성의 품질(또는 품질을 나타내는 정도/수치)은 모니터링될 뿐만 아니라, 기설정된 값에 도달하기 위해 조절도되어서, 얻어진 결과의 정확한 해석이 예상될 수 있다. 요구되거나 예상된 품질이 재구성에 의해 얻어지지 않을 때, 다양한 액션이 가능하다.

[0057] 일부 실시예에서, 내부 피드백 루프가 설치되고, 품질은 얻은 데이터의 처리를 변경함에 의해 개선 또는 최적화될 수 있다. 후자는 사용된 수치 모델을 변경하여, 즉, 수치 모델들을 사용하여 해결된 수치적 문제점의 고유값의 세트를 변경하여, 특정 수치 모델을 사용하는 단계를 포함할 수 있다.

[0058] 일부 실시예에서, 예상된 품질을 얻지 못하면, 물체의 추가적인 전자 상자성 공명 측정 데이터를 얻거나 사용된다. 그리고, 본 방법은 물체에 대한 변경된 측정 조건을 위한 추가적인 측정 데이터를 얻는 단계를 포함한다. 그러므로, 이러한 추가적인 EPR 측정 데이터를 얻는 단계는 가령, 물체에 대한 EPR 시스템의 자기장의 서로 다른 또는 추가적인 상대적 위치에서 샘플링되거나, 물체에 가해진 서로 다른 또는 추가적인 그래디언트 자기장을 사용하여 샘플링되거나, 샘플에 걸쳐 서로 다른 공간적 샘플링 포인트 분포를 사용하여 샘플링된, 물체의 추가적인 EPR 측정 데이터를 얻는 단계를 포함할 수 있다.

- [0059] 그 밖의 특징 및 선택적인 단계는 상기 기술된 바와 같이, 전자 상자성 공명 측정에 기초하여 입자 분포를 재구성하기 위한 시스템과 관련하여 기술된 구성의 기능성에 해당할 수 있다.
- [0060] 일 태양에서, 또한, 본 발명의 실시예는 상기 기술된 바와 같은 방법의 적어도 일부를 수행하기 위한 컴퓨터-실행된 방법에 관한 것이나, 이에 대응되는 컴퓨팅 프로그램 생성물에 관한 것이다. 이러한 방법은 가령, 일반적인 목적의 컴퓨터와 같은 컴퓨팅 시스템에서 실행될 수 있다. 컴퓨팅 시스템은 데이터를 수신하기 위한 입력 수단을 포함할 수 있다. 본 시스템은, 가령, 단자구 입자의 전자 상자성 공명 데이터와 같은 데이터를 처리하기 위한 데이터 프로세서일 수 있거나, 이를 포함할 수 있다. 컴퓨팅 시스템은 프로세서, 가령, ROM 또는 RAM을 포함하는 메모리 시스템, 가령, CD-롬 또는 DVD 드라이브 또는 네트워크상으로 정보를 출력하기 위한 수단과 같은 출력 시스템을 포함할 수 있다. 가령, 키보드, 디스플레이, 포인팅 장치, 입출력 포트등과 같은 종래의 컴퓨터 구성도 포함될 수 있다. 데이터 전송은 데이터 버스에 기초하여 제공될 수 있다. 컴퓨팅 시스템의 메모리는, 컴퓨팅 시스템 상에서 실행될 때, 상기 제시된 방법 및 상기 제시된 선택적인 단계의 표준 단계의 일부 또는 전부의 실행을 야기하는 한 세트의 명령어를 포함할 수 있다. 그러므로, 상기 기술된 바와 같은 방법의 일부 또는 전부를 실행하기 위한 명령어를 포함하는 컴퓨팅 시스템은 종래 기술 분야의 부분이 아니다.
- [0061] 본 발명의 실시예의 추가적인 태양은, 컴퓨터 장치상에서의 실행을 위한 기계 판독가능한 코드를 포함하는 캐리어 매체에 구현된 컴퓨터 프로그램 생성물을 포함하고, 컴퓨터 프로그램 생성물은 dvd 또는 cd-롬 또는 메모리 장치와 같은 데이터 캐리어와 같은 것이다. 더구나, 실시예의 태양은 가령, 로컬 네트워크나 광역 네트워크와 같은 네트워크상 컴퓨터 프로그램 생성물의 전송은 물론 그 사이의 전송 신호를 포함한다.
- [0062] 다양한 실시예에 적용되는 바와 같은 본 발명의 새로운 특징을 상기 상세한 설명에서 나타나고, 기술되며 지적되지만, 도시된 장치나 프로세스의 형식 및 세부 사항에서의 다양한 생략, 치환 및 변경이 본 발명의 사상에서 벗어나지 않으면서, 당업자가 생각할 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0063] 지적한 바와 같이, 이론에 의한 제한 없이, 수치적 인버스 문제점이 수치 모델을 사용하여 해결될 수 있다는 사실은 아래 주어진 이론적 이유에 기초할 수 있다.
- [0064] 자성 나노입자에 관한 정보와 그 정보의 수치적 문제점으로서의 변형(translation)은 다음을 포함한다.
- [0065] (i) 공간 내의 다양한 포인트에 일정한 농도를 가진 하나의 복셀과 관련된 측정치.
- [0066] (ii) 공간 내의 특정 포인트에서의 자성 나노입자 농도를 측정치에 연결하는 '시스템 매트릭스' \mathbf{A} 의 사용. \mathbf{A} 는 (i)에 기초함.
- [0067] (iii) 가령, 샘플을 움직이거나, 그래디언트의 사용을 통한 샘플의 내부 상태의 자극(excitation)시켜서, 매트릭스(\mathbf{A})를 설립할 수 있음.
- [0068] (iv) 벡터(\mathbf{C})를 사용하여 공간 내의 서로 다른 포인트에서의 농도의 합성 및 벡터(\mathbf{V})에서의 서로 다른 측정치의 합성. 전형적으로, 이하의 관계식이 유도될 수 있다.
- [0069] $\mathbf{V}_m = \mathbf{A} \mathbf{C}$
- [0070] 여기서, \mathbf{V}_m 은 모델링된 응답을 나타낸다.
- [0071] (v) 측정된 응답(\mathbf{V}_{meas})으로부터 시작하여, 다음 관계식을 사용하여 공간 내에 실제 농도(\mathbf{C}^*)를 재구성하려는 의도이다.
- [0072] $\mathbf{C}^* = \mathbf{A}^+ \mathbf{V}_{meas}$
- [0073] (vi) 재구성(iv)은, 매트릭스 \mathbf{A} 의 특이값 분해(SVD)에 기초하여 인버전(inversion)을 수행하여 가능하다
- $$\mathbf{C}^* = \sum_{k=1}^r \frac{\mathbf{u}_k^T \mathbf{V}_{meas}}{\mathbf{s}_k} \mathbf{v}_k$$
- ($\mathbf{A} = \mathbf{U} \mathbf{S} \mathbf{V}^T$). 각각의 복셀 내에서 재구성된 농도는 특이값(\mathbf{s}_k)(매트릭스 \mathbf{A} 로부터) 및 \mathbf{u}_k 로 주어지고, 여기서, \mathbf{v}_k 는 매트릭스 \mathbf{U} , \mathbf{V} 내의 고유벡터이다.
- [0074] 본 발명의 실시예에 도시된 바와 같이, 재구성의 정확성은, 상기 공식 및 우수하고, 개선된 또는 최적의 시스템 매트릭스(\mathbf{A}) 선택에서, 파라미터(r)의 우수하고, 개선된 또는 최적의 선택에 의해 추가적으로 최적화될 수

있다. C*를 얻기 위한 복수의 다양한 방법이 존재한다는 것을 유의해야 한다.

[0075] 본 발명에 따른 실시예의 활용 분야에서, 그래디언트 장은, 공간적으로 독립적인($\vec{r}=(x,y,z)$) 자기장($\vec{H}(\vec{r})$)을 사용하여 부피를 '공간적으로 인코딩'하는데 사용될 수 있다. 가해진 자기장을 사용하여($\vec{B}(\vec{r})=\mu_0\vec{H}(\vec{r})$), 피연 구 부피는 자기화($\vec{M}(\vec{r})$)된다. 가장 일반적인 방법으로, 측정된 신호(S)는 다음과 같이 표현(중첩)된다.

$$S \approx \int_V F(\vec{B}(\vec{r}) - \vec{h}, C(\vec{r})) dV \quad (1)$$

[0076]

[0077] 여기서, F는 기본적으로 $2 * \text{Effect}(0^\circ)$, 측정 각도 및 농도에 의해 결정된다. n은 센서의 감지축이다. 균일 활성화(homogeneous activation) 및 1-복셀 정량화에서, V는 샘플의 부피이고, B_{hom} , C_{hom} 은 단일 복셀로 정의된다.

$$S \approx \int_V F(B_{\text{hom}}, C_{\text{hom}}) dV = V * F(B_{\text{hom}}, C_{\text{hom}}) \quad (2)$$

[0078]

[0079] 부피를 이산화시킬 때, (1)은 복셀 내의 $\vec{B}(\vec{r}) - \vec{h}$ 의 L_k 값과 각각의 복셀의 부피 ΔV_k 로(정규 격자계(regular grid)를 사용하여 각각의 복셀에 대해 동일하게 선택됨)

$$S \approx \sum_{k=1}^N F(L_k, C_k) \Delta V_k \quad (3)$$

[0080]

[0081] 으로 된다. 적어도 일부 실시예에서, 장, 즉, 서로 상이한 L_k 및 복수의 측정치를 사용하여 C_k 를 재구성하는 것이다.

[0082] 복수의 활성화(전체 활성화 N_a 로서, $i=1, \dots, N_a$)를 사용하여, 공간적(및 방향적)으로 가변하는 자기장 때문에, 서로 다른 $L_{i,k}$ 를 생성할 수 있다. 다양한 가능성이 공간적으로 가변하는 자기장을 생성하기 위해 존재한다.

[0083] 첫 번째 가능성은 Helmholtz 코일을 사용하는 대신, 그래디언트 코일 컨피규레이션을 사용하는 것인데, 코일은 Maxwell 코일로 대체될 수 있다.

[0084] 그리고 나서, 각각의 신호는 다음과 같이 표현된다.

$$S_i \approx \sum_{k=1}^N F(L_{i,k}, C_k) \Delta V_k \quad (i=1, \dots, N_a) \quad (4)$$

[0085]

[0086] S_i 에서 출발하여, 측정치 하나는 C_k 를 재구성하는 것이 목적이다.

[0087] 본 발명의 실시예가 이에 제한되지 않지만, 도면에 의해, 예시적인 결과가 도시되는데, 나타난 특징 및 이점은 본 발명 또는 실시예에서 사용될 수 있다.

[0088] 수치적 결과를 나타내는 첫 번째 예시에서, 1D(x-방향) 출력이는 어떤 테스트 농도가 있다고 가정한다. 가령, 20.4x12x16.8 mm의 부피가 있다면, 20.4 축을 따라 입자를 재구성하기를 원한다. 도 5는 시뮬레이션에서 사용된 두 개의 테스트 농도를 나타낸다. 이에 따라, 농도는 본원에서 부피 1x12x16.8 mm 내의 농도로서 정의된다.

[0089] 본 예시에서, 적용된 자기 유도(B)와 농도(C)의 함수인, 이하의 보정 함수 $f(B,C)$ 도 사용되고, 연속적인 B 값과 C 값을 위한 보간법도 이루어질 수 있다.

[0090] 정량 이미징을 위하여, 공간적으로 가변하는 자기장의 이하의 세트가 적용된다. 도 7은 1T/m의 그래디언트를 생성하고, 20 mm의 영역에 걸쳐, -10 mT 내지 10 mT의 그래디언트 자기장을 사용하여 순차적으로 적용되는, 공간적으로 가변하여 적용되는 10개의 자기 유도가 나타나는데, Helmholtz 균일장은 2.2 mT의 단계로 적용된다. 이들 10개의 순차적인 그래디언트 장은 자성 나노입자의 재구성을 위한 서로 다른 측정치를 얻기 위해 필요하다.

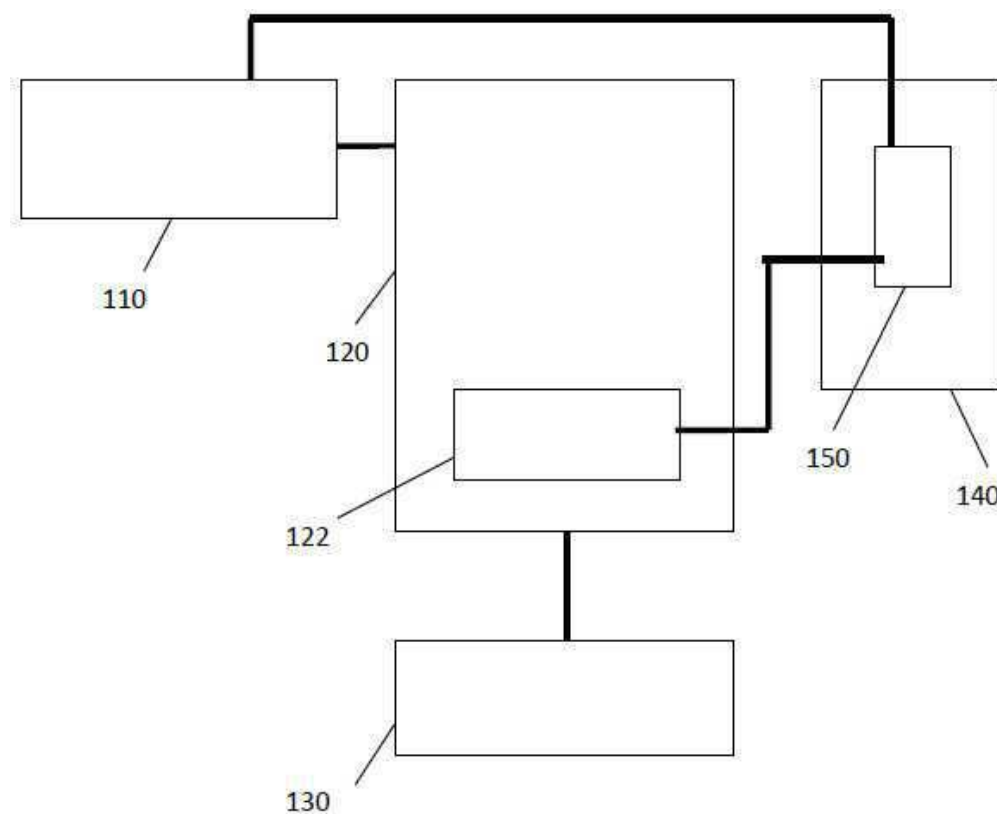
- [0091] 본 발명의 실시예에 따른 방법을 사용하여, 사용된 인버스 솔버(solver)는 다음 가정을 사용한다. 보정 함수(calibration function)는 농도에 관하여 선형, 즉, $f(B,C)=g(B)*C$ 이다. 이는 본원에서, 주어진 보정 함수에 관한 대략적인 경우이다. 그러므로, 본 예시에서, B에 대해 보정 함수의 비선형 관계식을 가질 수 있게 된다. 보정 함수에서 비선형성을 해결할 가능성이 있다는 것을 주목해야 한다. 도 6의 보정 함수로, 도 5의 테스트 농도에 도 7의 10개의 그래디언트 활성화를 적용할 때, 우리는 이하의 순수 효과 측정치를 얻는다.
- [0092] 수치적 '측정치'에서 출발하여, 인버스 솔버를 사용하여 재구성된 농도의 분포는 도 10에 도시된다. 이들 결과는, 좀 더 정확한 포워드 솔버를 가지기 위하여, 정확한 자기 유도 베리에이션(variation)(도 7에 도시된 이상적인 자기 유도에 대한 베리에이션)을 통합하지 않고 얻어진다. 이는 인버스 문제점의 정확성을 증가시킬 것이다. 그러므로, 이론적으로, 가정과 자기장의 간단한 표현으로, 본 예시는 본 발명이 EPR 내의 자성 나노입자 농도의 분포를 공간적으로 재구성할 수 있다는 것을 나타낸다.
- [0093] 두 번째 예시에서, 결과는 EPR 측정치를 사용하여 나타난다. 우선, 응답 함수와 포워드 모델이 기술된다. 스크리닝(screening)을 통한 일차원 재구성이 수행되는데, 즉, 샘플은 자극 및 측정 코일의 근처에서 움직인다. 응답 함수 대 포지션이 측정되었다. 레조비스트(Resovist) 18.8 (18.8 μmol), 레조비스트 J (0.29 μmol), 레조비스트 K (0.15 μmol) 및 레조비스트 L (0.07 μmol)(11 개의 평균화된 측정치의 결과, 월딩됨)의 측정치는 응답 함수를 얻기 위해 사용되었다. 측정치는 도 11에 도시된 바와 같이, 1 mm의 이산화로 양의 XY-축에 대해 수행되었다.
- [0094] 응답 함수는 상기 기술된 4개의 서로 다른 샘플에 대해 측정되었다(즉, EPR 내의 서로 다른 포인트에서의 측정치). 측정된 응답 함수는 도 12에 도시된다. 이전 예시로부터의 응답 함수를 사용하여, 포워드 모델이 발전되었다. 우선, 응답 함수는 도 13에 도시된 바와 같이, 스플라인을 사용하여 0.1 mm의 이산화(ΔN)로 '자연 응답 함수'로 확장되었다.
- [0095] 본 예시에서 사용된 포워드 모델은 상기 응답 함수에 기초한다. 예시로서, 도 14A 내지 도 14D는 입자의 분포에 민감한 측정치를 도시한다. 우리는 서로 다른 입자의 실제 측정치와 포워드 모델간의 관련성을 주시한다. 포워드와 실제 측정치간의 차이는, 주로 시스템 내의 노이즈와 변화(가령, 온도) 때문이다.
- [0096] 실험의 설명의 다음 단계에서, 스크리닝이 논의된다. 측정치를 사용하여, 자성 나노입자의 공간적인 베리에이션을 재구성할 수 있다. 시스템 매트릭스의 인버전이 수행된다. 본원에서 도시된 결과는 1 mm의 재구성 레졸루션을 위한 것이다. 이는 특정 농도와 1 mm의 거리만큼 떨어진 두 개의 자성 나노입자 소스를 가지면, 이들 소스는 각각의 농도로 재구성되어야 한다는 것을 의미한다. 도 15는 사용된 Leadfield 매트릭스를 위한 고유값의 분포를 도시한다. 이들 고유값은 1 mm의 측정 레졸루션 및 1 mm의 재구성 레졸루션에 대한 응답 함수의 민감도를 나타낸다. 전체적으로, 19개의 고유값이 있다. 고유값 분포는 재구성 및 측정 레졸루션에 의존한다.
- [0097] 다음 절에서, 본 발명의 바람직한 실시예를 포함하는 고유값을 다루는 것이 좀 더 상세히 논의될 것이고, 최적의 고유값의 선택은 본 발명의 실시예에 따른 프로세싱에 기초한다. 최적의 고유값 분포의 선택은 최고의 재구성 품질을 주는 최고의 고유값을 수치적으로 결정하는 내부 최적화 루프를 제안함에 의해 얻을 수 있다. 재구성에 대한 측정 에러의 영향을 조사하기 위하여, 서로 다른 노이즈 레벨을 사용하여 서로 다른 농도에 대한 상관 계수가 비교되었다. 얻어진 구성 결과는 사용된 고유값의 수에 의존한다. 낮은 노이즈 레벨에 대해서는 더 많은 고유값을 사용해야 한다. 후자는 이러한 경우 대부분의 고유값은 노이즈 소스 대신 신호 소스를 나타낸다는 사실에 의해 설명될 수 있다.
- [0098] 도 16에서, 노이즈가 10%까지 증가할 때, 재구성 품질에서의 대량 감소를 볼 수 있다. 좀 더 많은 고유값이 유지될 때, 감소는 더욱 가파르다. 10%의 노이즈 레벨 이후에, 재구성 품질의 점점 더 많은 감소가 주목된다. 노이즈 레벨은 가능한 낮아야 하는데, 바람직하게는 5-10% 이하이다. 재구성 스코어(score)는 50 평균화된 시뮬레이션의 결과이다.
- [0099] 포워드 모델의 결과와 실제 측정치간의 차이도 비교되어서, 무슨 에러가 재구성에 있는지, 측정된 측정치와 시뮬레이트된 측정치간에 언제 차이가 존재하는지를 조사할 수 있다. 도 17은 측정치의 예시, 노이즈 없이 시뮬레이트된 측정치 및 노이즈 있으면서 시뮬레이트된 측정치 및 해당 재구성을 도시한다. 응답들 간의 차이는 재구성에 대한 에러를 야기한다.
- [0100] 더구나, Leadfield 매트릭스의 영향도 논의되었다. 처음 사용된 Leadfield 매트릭스는 자기장 내부의 농도 분포를 고려한다(이는 해당하는 응답 함수값이 존재하는 농도 분포의 모든 요소를 의미함). 초기에는, 낮은 조건수(condition number)가 Leadfield 매트릭스에 대해 얻어지나, 응답 함수의 변화 때문에(좀 더 많은 측정치), 이

조건수는 더 높아진다. 고정된 파라미터가 변할 때(우리의 경우 Leadfield 매트릭스), 계산된 값(우리의 경우에는 재구성)이 변하는 정도를 조건수가 나타내기 때문에, 조건수는 가능한 낮아야 한다. 높은 조건수는 Leadfield 값의 작은 변화만에 대한 재구성 값에서의 큰 차이를 의미한다. 이는 작은 에러를 가진 응답 함수가 재구성에 대한 주요 영향력을 가질 것이라는 점을 의미한다. 그러므로, Leadfield 매트릭스는 좀 더 많은 측정치로 확장되었다. 또한, 이들 측정치는 도 18에 도시된 바와 같이, 자기장에 대해 농도의 삽입 및 제거를 고려한다. 이는 제로를 포함하는 로우가 추가된 것을 의미한다(더 이상 응답이 없는 포지션에 대한 농도 요소). 놀랍게도, 제로는 Leadfield 매트릭스의 더 높은 노이즈 민감도를 야기하지 않았다(즉, 새로이 추가된 측정치는 대부분 노이즈를 포함하지 않고, 재구성 단계에 대한 더 많은 정보를 포함함). Leadfield 매트릭스를 확장하는 것은 다양한 고유값 분포를 초래했다. 도 19는 (정규화된) 고유값을 나타낸다.

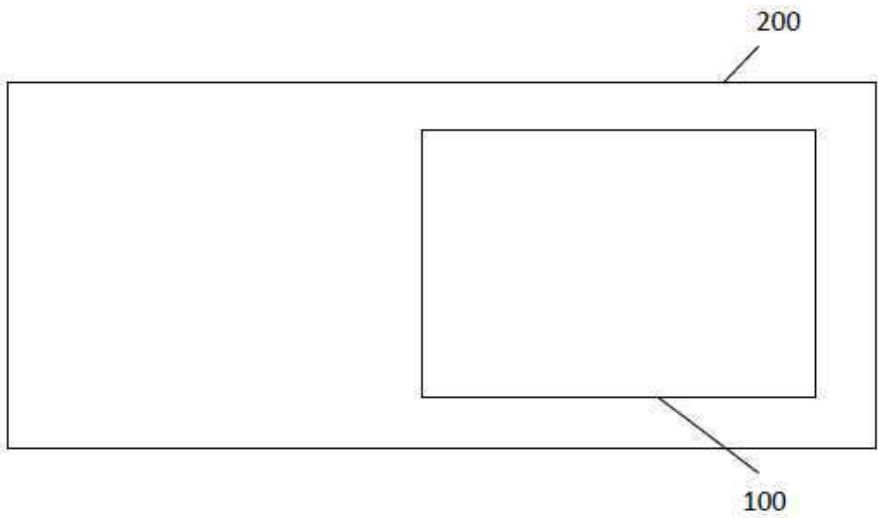
[0101] 마지막으로, 재구성 결과가 좀 더 자세히 논의된다. 상기 실험은, 본 발명에 따른 방법 및 시스템을 사용하여, 실제 농도 분포를 재구성할 수 있다는 것을 나타낸다. 정확성은 (다양한 온도 때문에 가변하는) 사용된 응답 함수에 의존한다. 다양한 응답 함수에 대해 얻어진 결과의 개요는 도 20에 주어진다.

도면

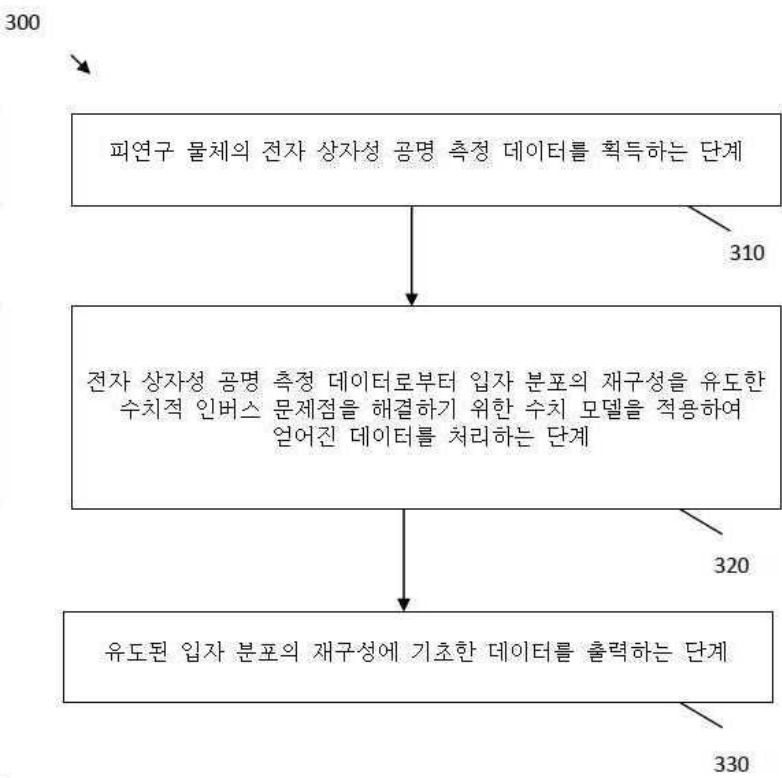
도면1



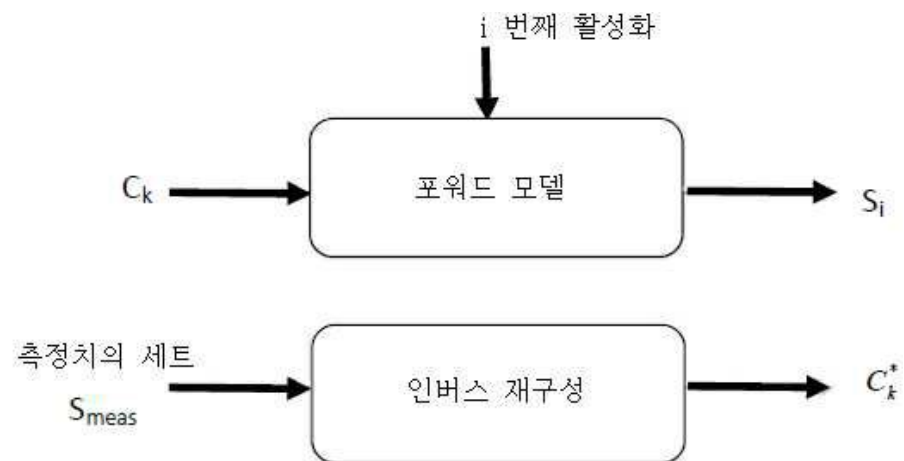
도면2



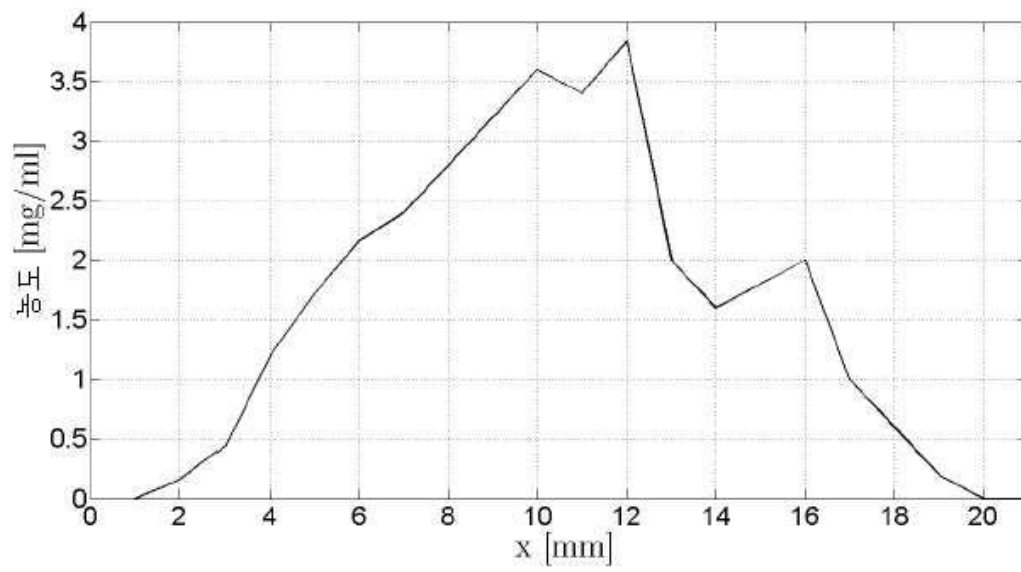
도면3



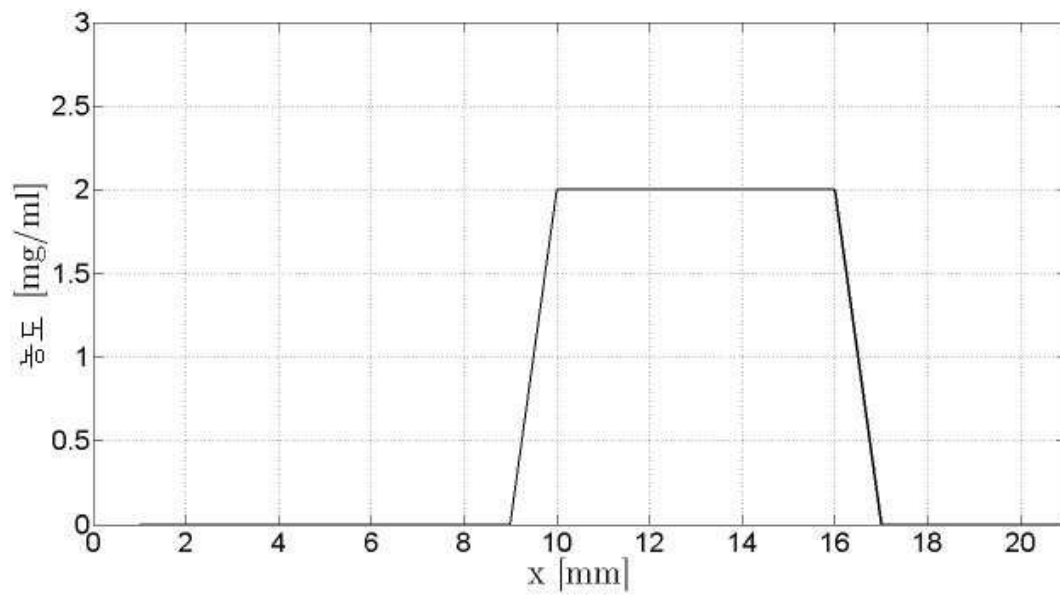
도면4



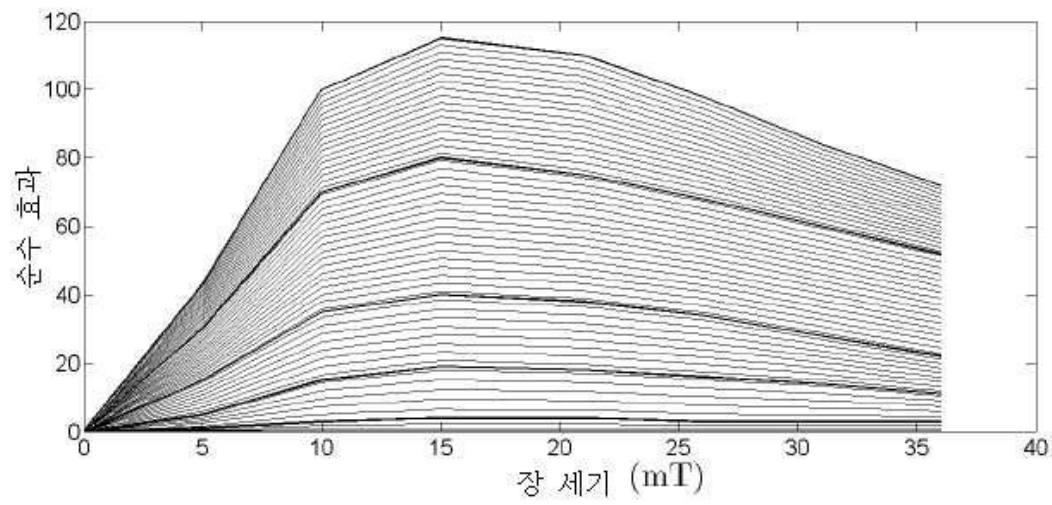
도면5



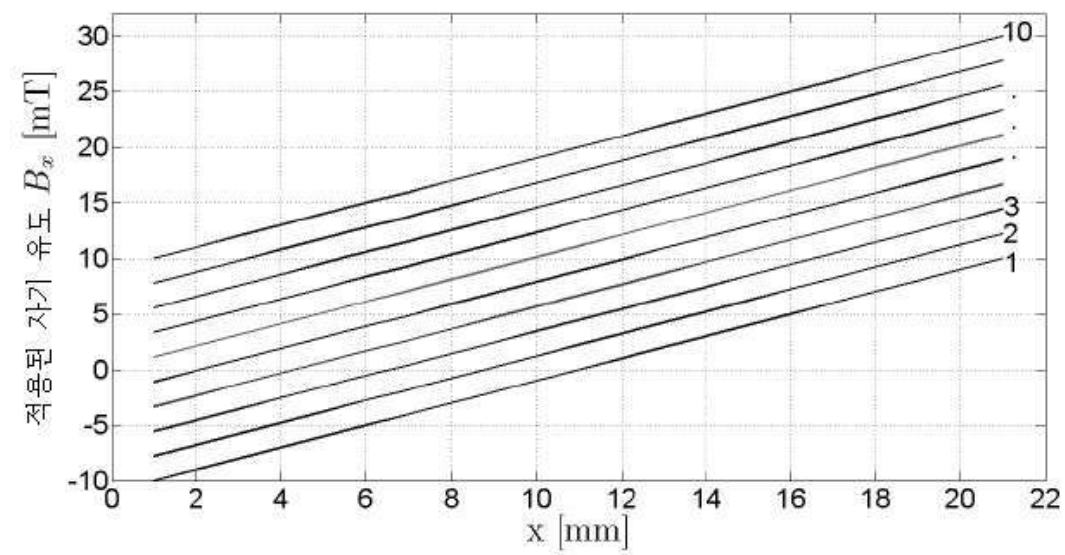
농도



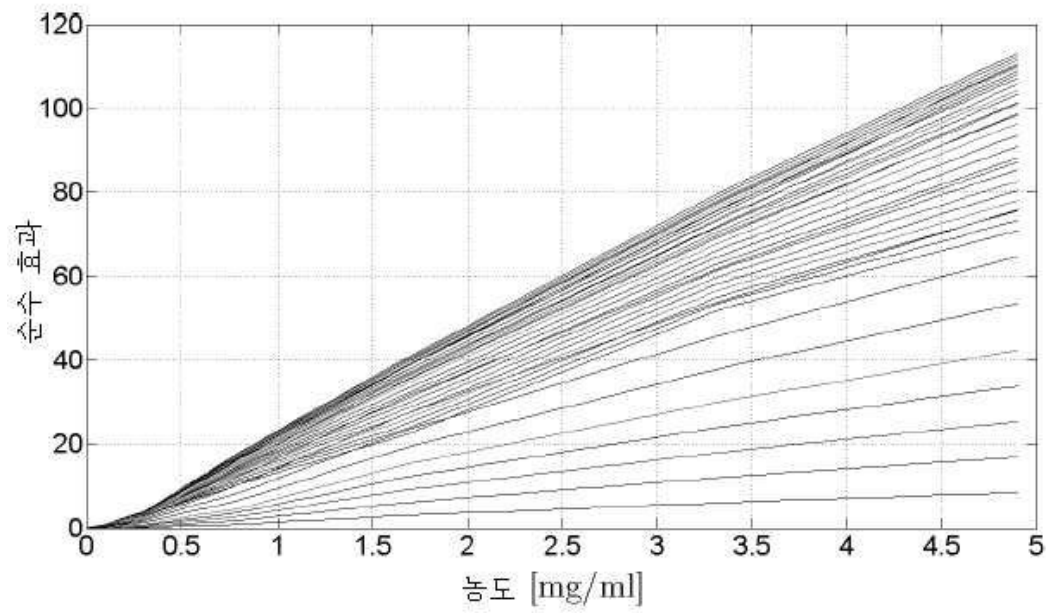
도면6



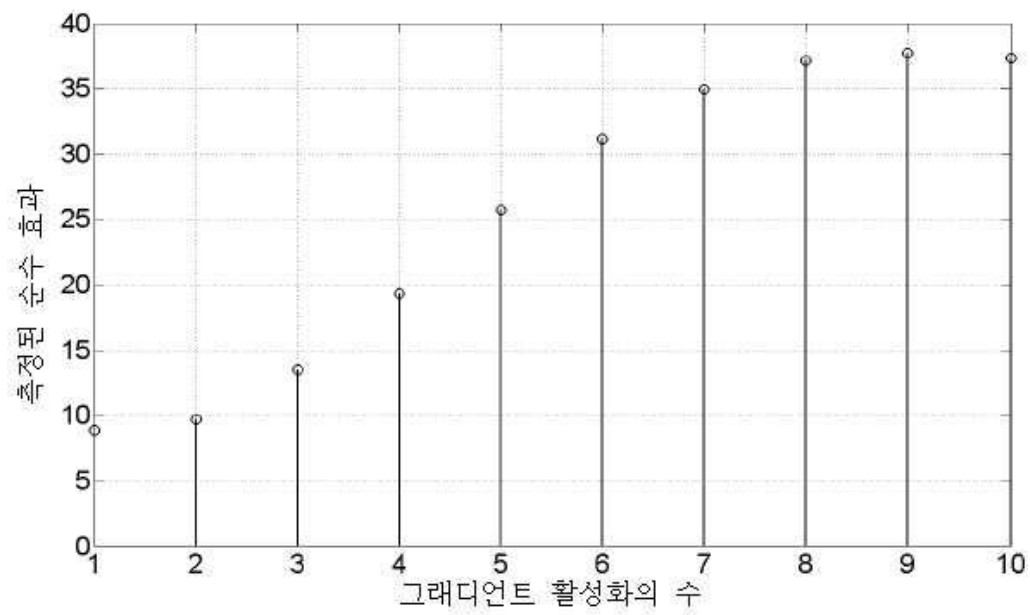
도면7



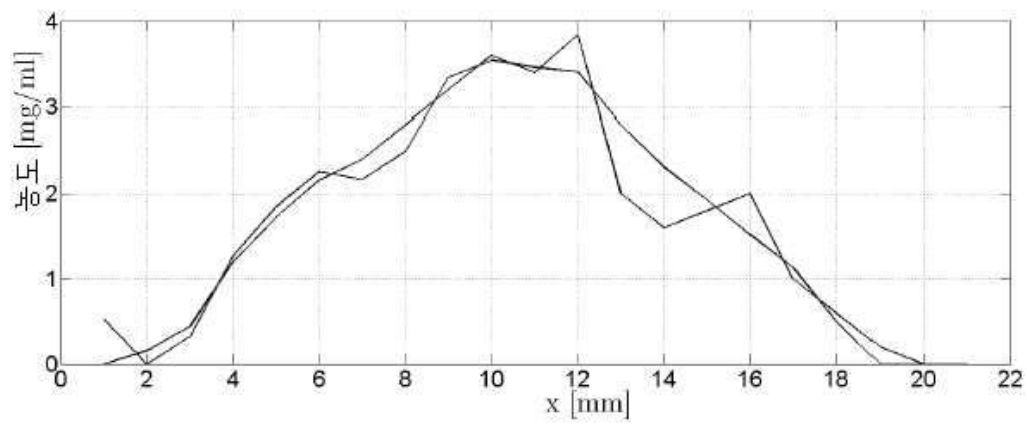
도면8



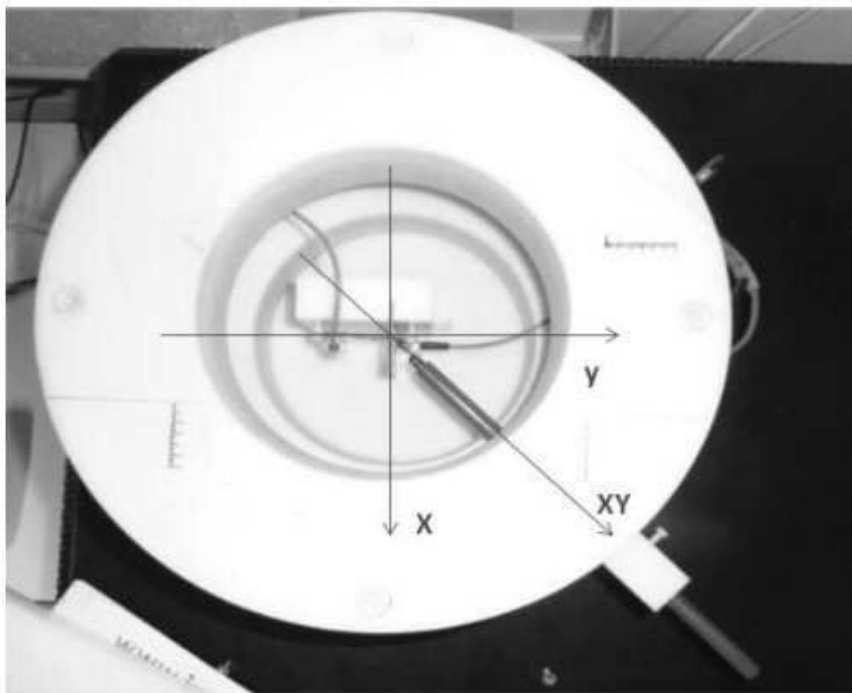
도면9



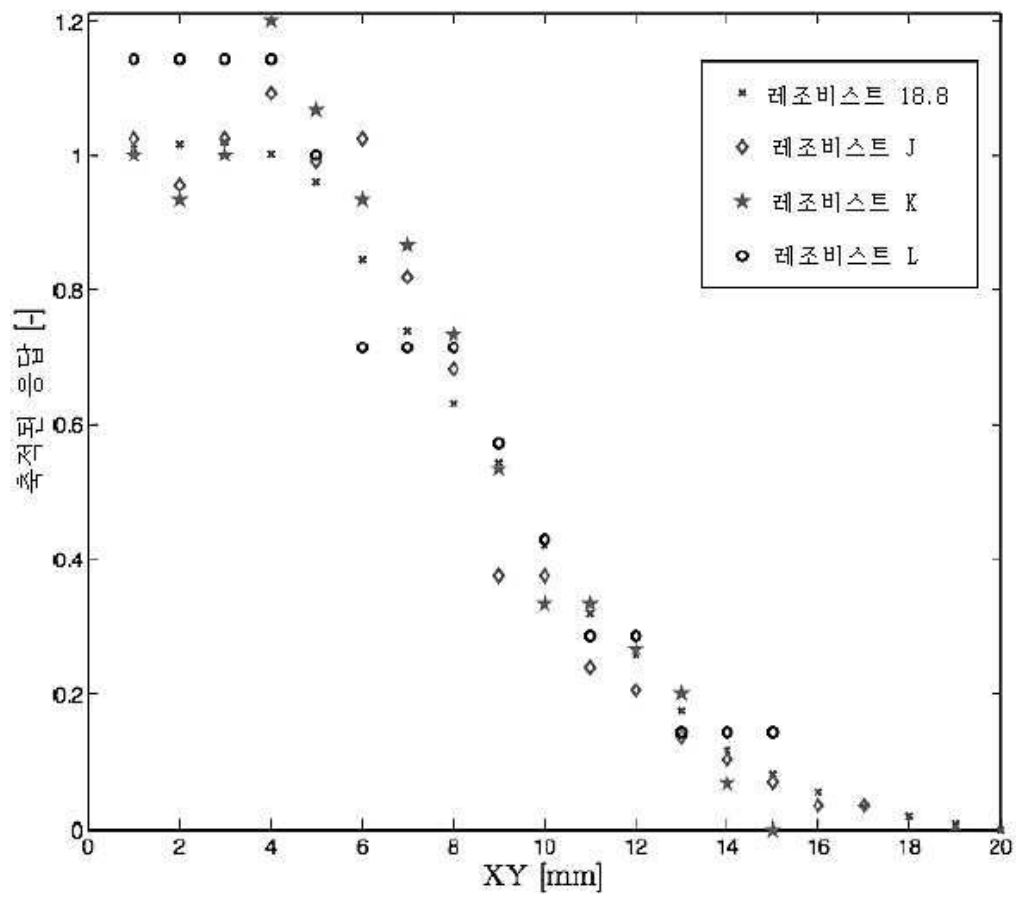
도면10



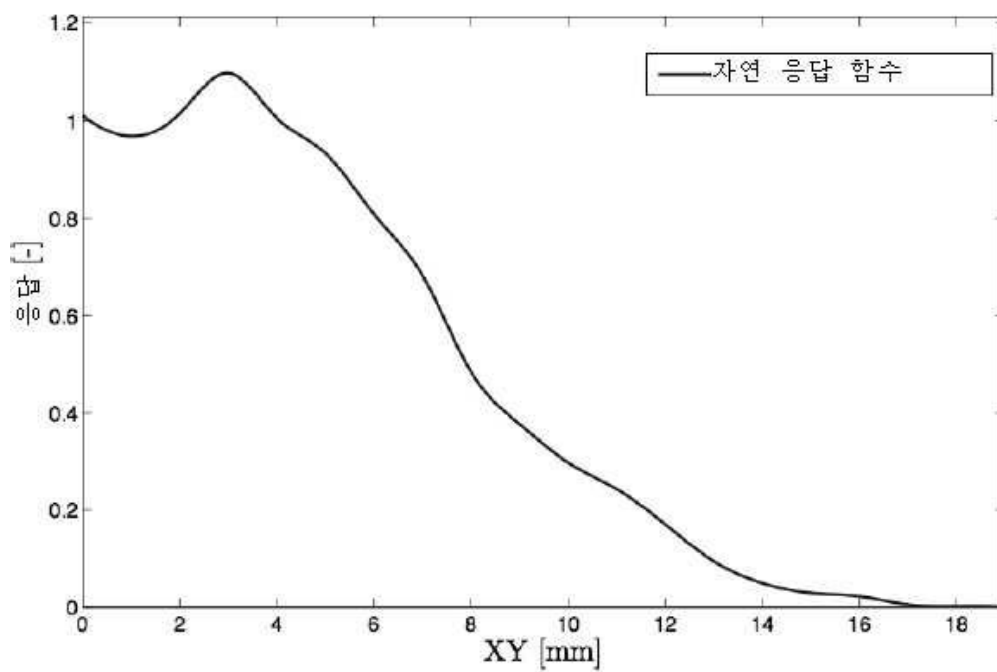
도면11



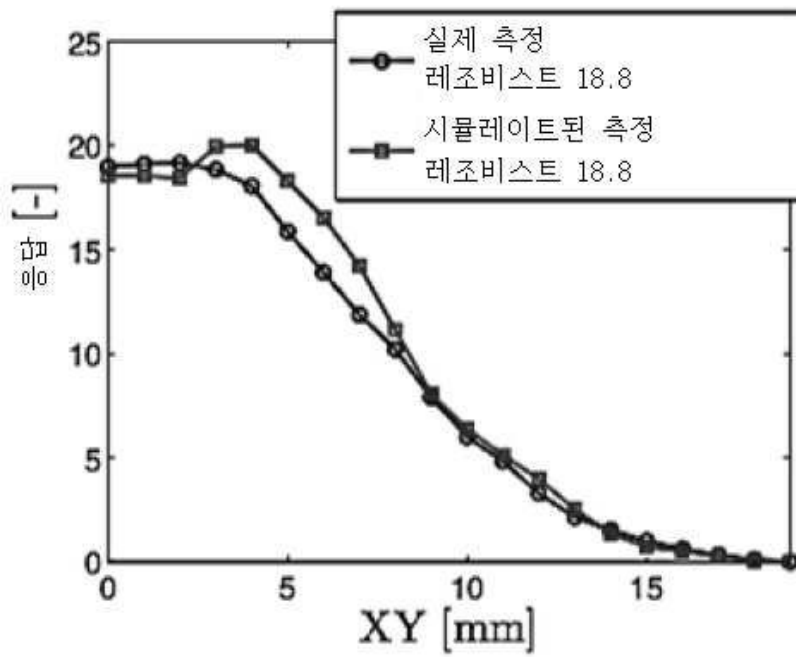
도면12



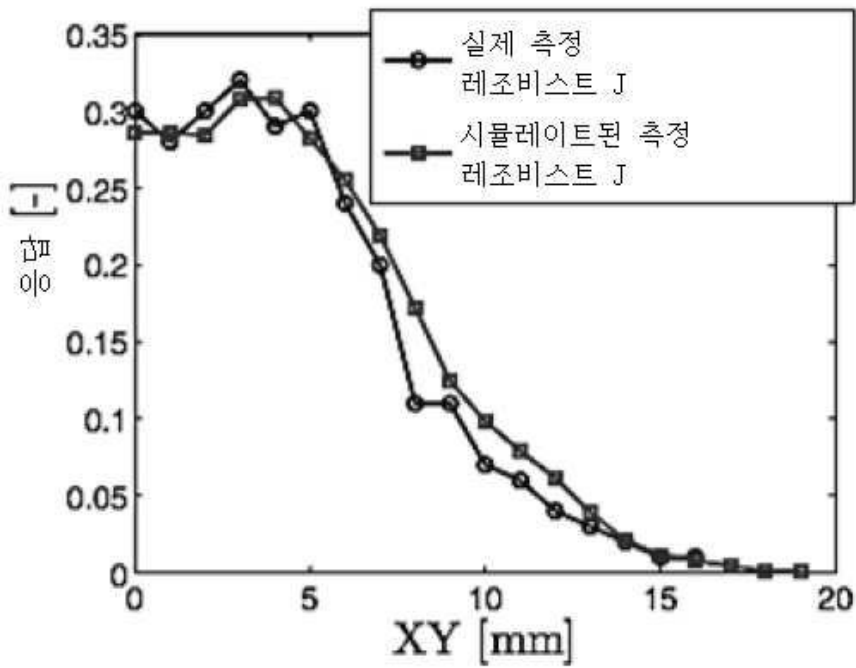
도면13



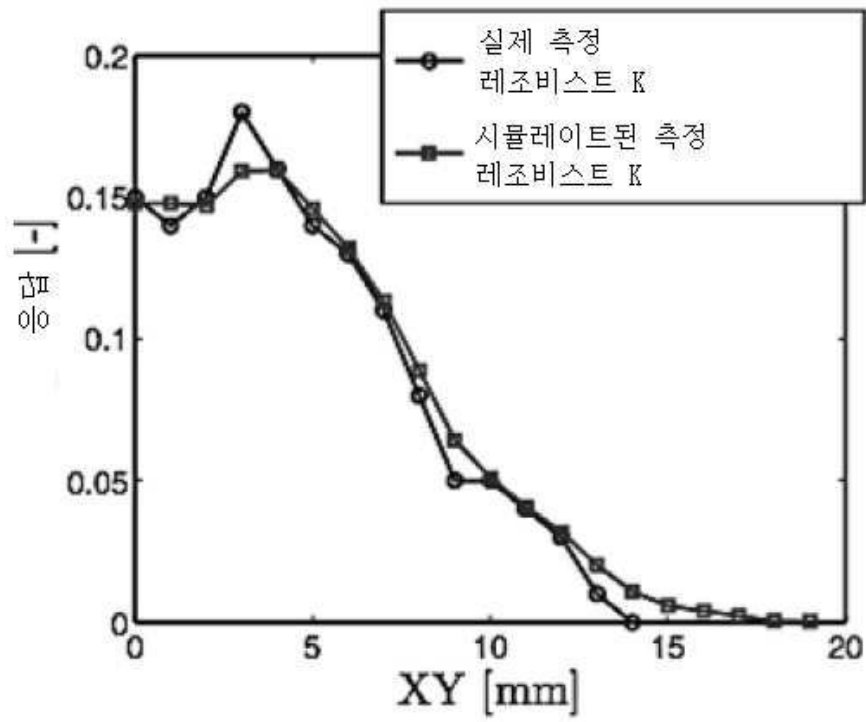
도면14a



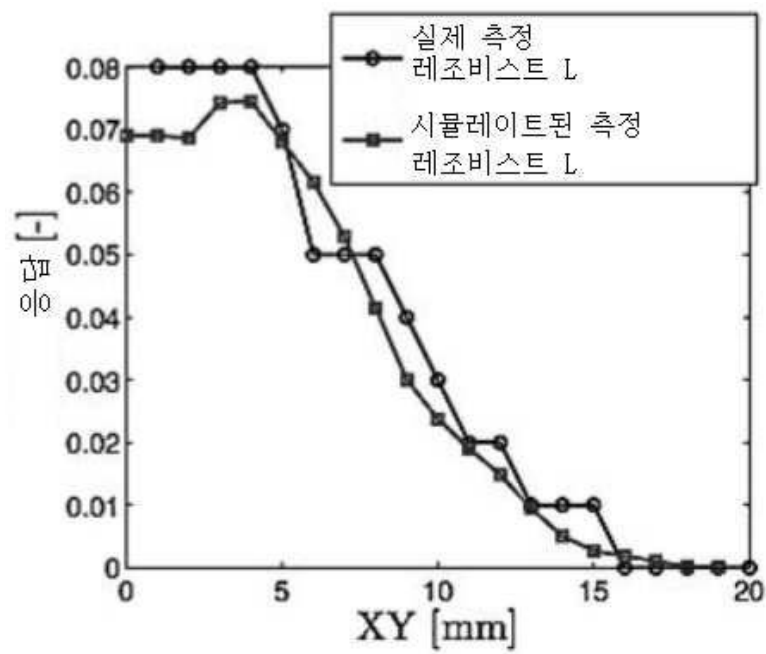
도면14b



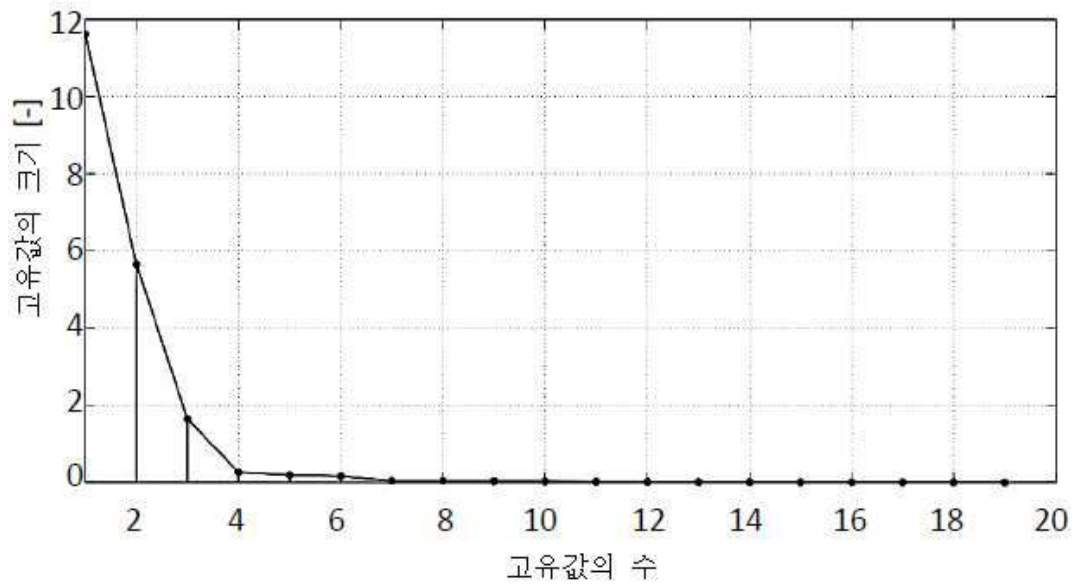
도면14c



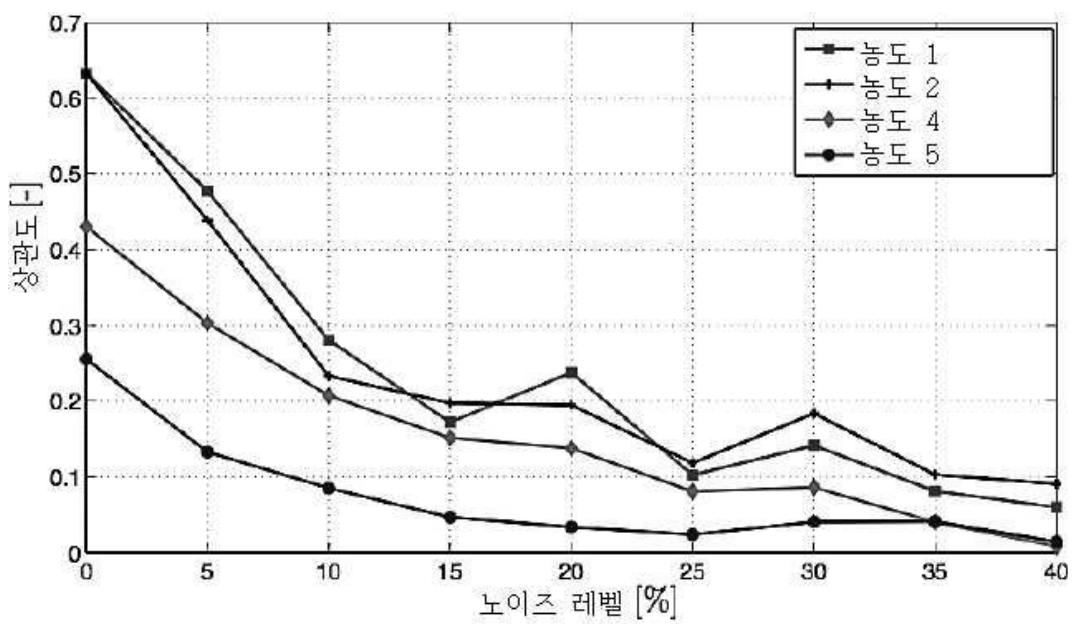
도면14d



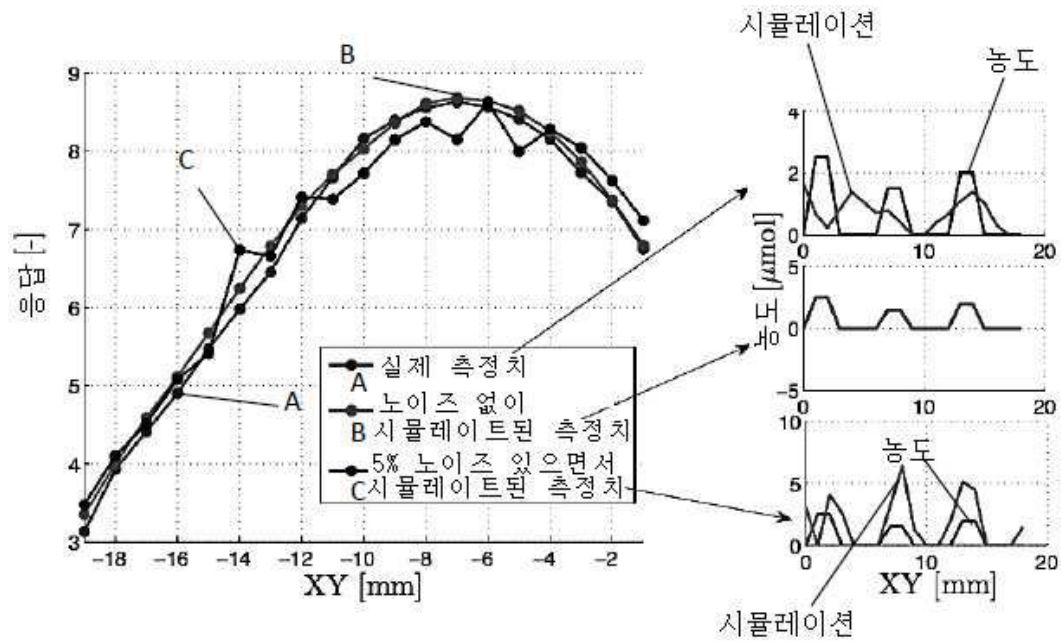
도면15



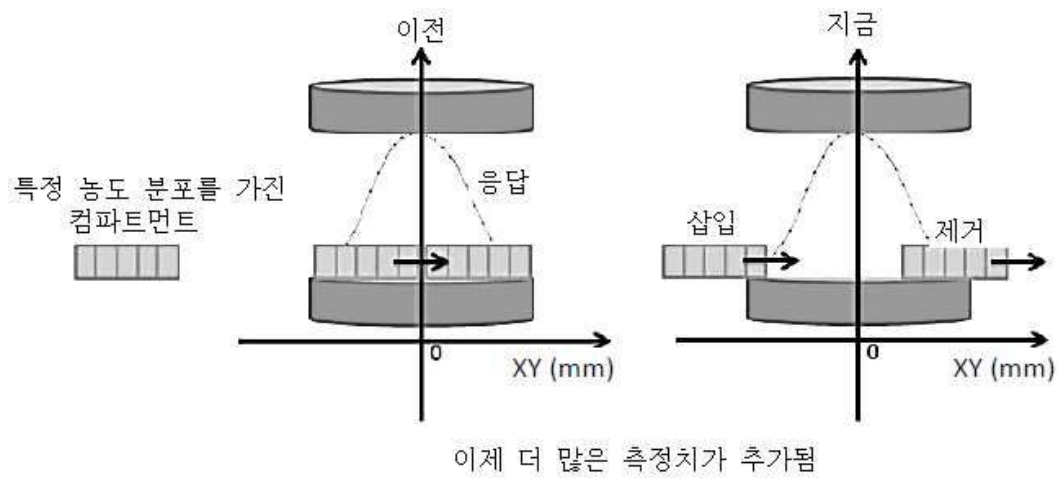
도면16



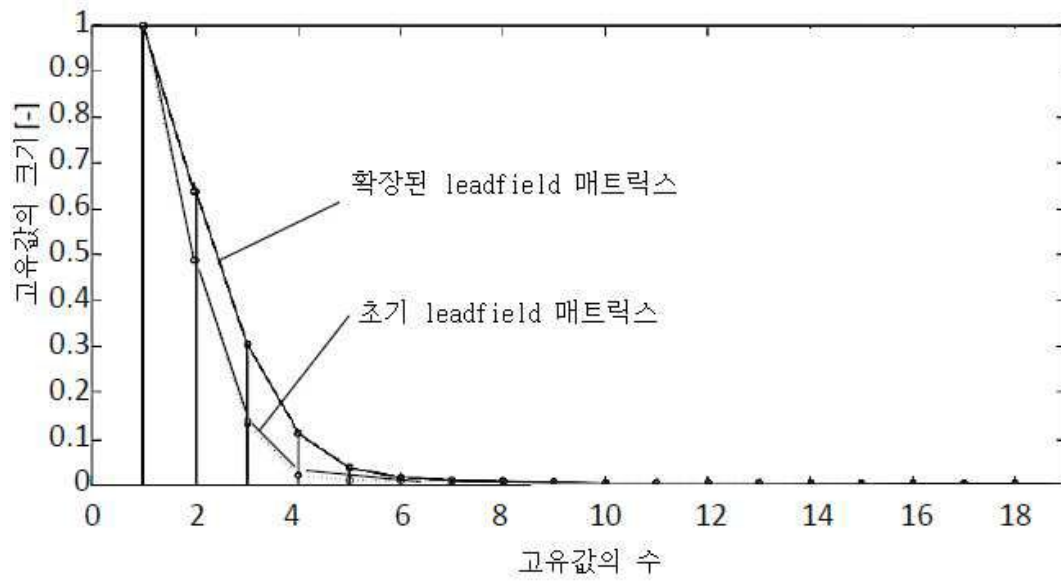
도면17



도면18



도면19



도면20

