

근적외선 분광법 및 확산 광 영상법의 최근 연구 동향

이승덕, 권기운, 고달권, 김법민
연세대학교 의공학과

Medical Applications of Near Infrared Spectroscopy and Diffuse Optical Imaging (Review)

Seungduk Lee, Kiwoon Kwon, Dalkwon Koh, Beop-Min Kim

Department of Biomedical Engineering, Yonsei University

Abstract

NIRS (Near-infrared Spectroscopy) and DOI (Diffuse Optical Imaging) are relatively new, non-invasive, and non-ionizing methods that measure or image optical properties (Scattering and Absorption Coefficient) and physiological properties (Water Fraction, concentration of Oxy-, Deoxy-Hemoglobin, Cytochrome Oxidase, etc) of biological tissues. In this paper, three different types of NIRS systems, mathematical modeling, and reconstruction algorithms are described. Also, recent applications such as functional brain imaging, optical mammography, NIRS based BMI (Brain-Machine Interface), and small animal study are reviewed.

Key words : near-infrared spectroscopy (NIRS), hemodynamic response, neuroimaging

1. 서론

대표적인 의료영상 기술로 자기공명 영상 장치 (Magnetic Resonance Imaging, MRI), 컴퓨터 단층촬영 장치 (Computed Tomography, CT), 양전자 단층촬영 장치 (Positron Emission Tomography, PET) 등을 들 수 있다. 이를 이용하여 비교적 고화질의 영상을 얻을 수는 있지만, 대부분 고가이며 영상을 얻기 까지 많은 시간이 소요된다. 또한 이온화 빔을 사용하는 경우 환자에게 유해한 방사선 노출문제도 제기될 수 있다. 반면 근적외선 분광법 (Near Infra-red Spectroscopy, NIRS) 또는 확산 광 영상법 (Diffuse Optical Imaging, DOI) 을 이용한 의료영상법은 인체에 무해한 빛을 이용하여 저렴하게 인체 조직을 영상화할 수 있는 방법으로서 최근 의료영역에서 그 응용 범위가 증가하는 추세이다 [1-17]. 여기서, 근적외선 분광법은 주로 공간 분해능보다는 시 분해능이 요구되는 실시간 분석이 필요한 분야에 쓰이고, 확산 광 영상법은 시 분해능보다 공간 분해능이 요구되는, 예를 들어 종양의 위치와 크기를 알아내는, 분야에 주로 사용된다. 하지만, 시 공간

분해능이 둘 다 중요한 분야들이 많으므로 이 논문에서는 둘을 혼용해서 쓰기로 한다.

근적외선 확산 광 영상법은 인체 조직에 존재하는 산화 헤모글로빈 (Oxy-Hemoglobin, HbO₂), 환원 헤모글로빈 (Deoxy-Hemoglobin, Hbr), 미오글로빈 (Myoglobin), 씨토크롬 산화효소 (Cytochrome Oxidase), 물 (Water), 지방 (Lipid), 단백질 (Protein) 등과 같은 흡수물질 (Chromophore) 의 농도변화 및 광학계수 (산란, 흡수계수) 를 비침습적으로 측정할 수 있는 방법으로, 1977년 Franz Jöbsis 가 최초로 생체 조직에 대한 조직의 산소포화도 (Tissue Oxygenation) 를 측정 한 이후 [18], 이 연구를 기반으로 대뇌의 활성화를 영상화 하는 신경영상 (Neuroimaging) [2-5, 15-16, 19-22], 유방암의 진단 [6-12], 소동물을 이용한 신경과학 분야 [23-30], 뇌-기계 접속기술 (Brain-Machine Interface, BMI) [31-32] 등과 같은 분야에 광범위하게 응용되고 있다. 특히, 600~900 nm 대역의 근적외선은 인체 조직 내에서 산란 및 흡수가 다른 대역에 비해 상대적으로 작게 일어나기 때문에 빛이 깊이 도달할 수 있으며, 이를 이용하여 인체 내 수 cm 깊이까지 정보를 얻을 수 있다 [5, 18, 23, 33-38].

인체 내 존재하는 흡수물질은 크게 체내의 산소에 의존적인 (Oxygen Dependent) 물질과 비의존적인 (Oxygen Independent) 물질로 나눌 수 있다. 특히 산소에 의존적인 물질은 산화, 환원 헤모글로빈, 미오글로빈, 씨토크롬 산화효소가 있으며, 이런 흡수물

본 연구는 의료기기 기술개발사업인 인체기능 및 대사영상화 신기술 개발 연구 센터의 연구비 지원 (02-PJ3-PG6-EV07-0002)과 21세기 프론티어 연구 개발사업인 뇌기능활용 및 뇌질환치료기술 개발 연구 사업단의 연구비 지원 (M103KV010024-07K2201-02410)으로 수행되었습니다.
Corresponding Author : 김법민
강원도 원주시 흥업면 매지리 첨단의료기기 테크노타워315호
연세대학교 의공학과
Tel : +82-33-760-2490 / Fax : +82-33-766-2464
E-mail : beopkim@yonsei.ac.kr

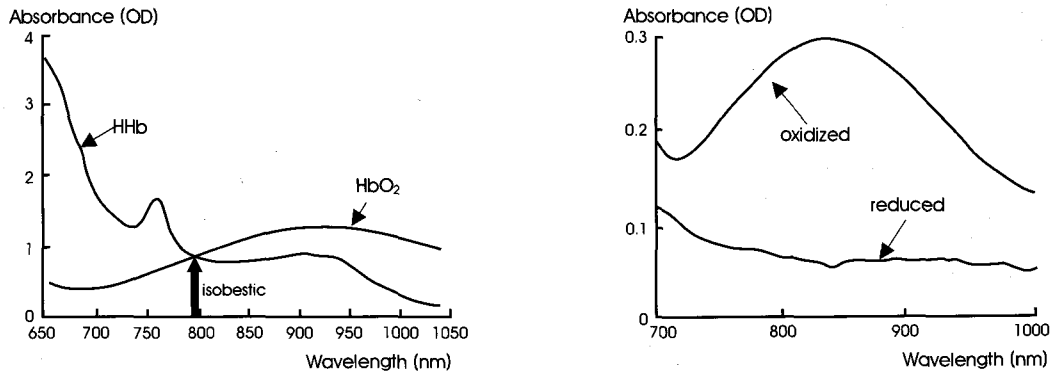


그림 1. 산화, 환원 헤모글로빈 (좌측), 싸토크롬 산화효소 (우측)의 파장대역에 따른 흡수도 [38]
 Fig. 1. Absorbance spectra of the Oxy-, Deoxy-hemoglobin (left), Cytochrome Oxidase (right)

질의 농도변화는 인체 내 대사활동과 밀접하게 연관되어 있어 이를 정량, 정성적으로 분석하는 것이 매우 중요하다. 산화, 환원 헤모글로빈의 농도변화는 혈관 속을 흐르는 혈류변화 반응 (Hemodynamic Response) 에 기인한 것으로 인체 대사활동 (Biological Metabolism) 이 왕성해질 때, 주변 조직으로 흐르는 산화 헤모글로빈의 양이 증가하는 형태로 나타나게 된다. 이 현상은 기능적 자기공명 영상 (Functional MRI, fMRI) 에서도 이용되고 있다. 미오글로빈은 근육 내에서 산소대사와 관련된 지표로 활용될 수 있다 [17]. 또한 싸토크롬 산화효소는 미토콘드리아에 존재하는 효소로 조직의 에너지 대사활동과 관련되어 있다 [39]. 대표적 흡수 물질인 헤모글로빈과 싸토크롬 산화효소의 파장 대역에 따른 흡수도는 그림 1에 나타나 있다.

인체 조직 내부의 이와 같은 생리학적 계수 (Physiological Properties, 산화, 환원 헤모글로빈, 미오글로빈, 싸토크롬 산화효소 등) 를 정량적으로 근적외선을 이용하여 측정하기 위해, 인체 조직 내 빛의 확산현상 (그림 2)을 이해할 필요가 있다.

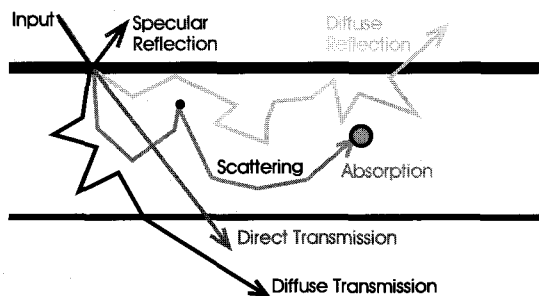


그림 2. 확산에 의한 인체 내 광 이동경로 모식도 [37]
 Fig. 2. Diffused light propagation inside biological tissue

일반적으로, 빛이 인체 조직에 입사하게 되면 흡수 및 산란현상에 기인하여 확산되기 시작하며, 확산된 빛의 이동 경로는 확산 근사 (Diffusion Approximation) 방정식 등에 의해 표현될 수 있다 [34,37-38]. 본 논문에서는 확산 근사 방정식과 이에 기반한 영상 복원 알고리즘, 산화, 환원, 알고리즘 계산법, 세 가지 근적외선 시스템에 대해 간략히 살펴본 후에 의료영역 및 신경과학 분야에 활발하게 응용되고 있는 근적외선 확산 광 영상법의 최신 결과 및 현황을 소개하기로 한다.

II. 이론

A. 측정 방법에 따른 근적외선 시스템의 종류

근적외선 확산 광 영상법은 측정 방법에 따라 시간영역 (Time Domain), 주파수영역 (Frequency-Domain), 연속광파 (Continuous Wave) 방법의 세 가지로 나눌 수 있다.

시간영역 방법은 매우 짧은 펄스의 레이저 광원을 사용하여 인

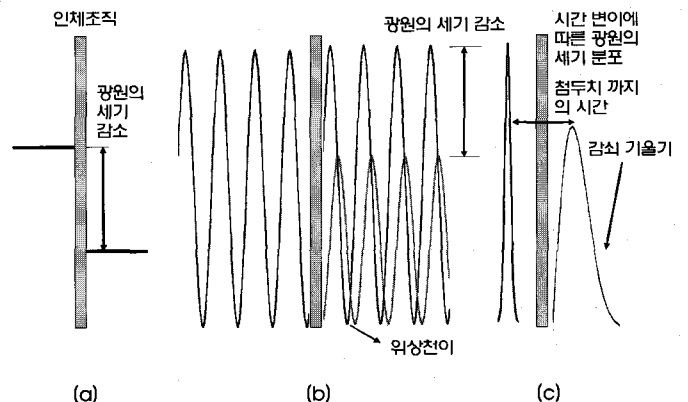


그림 3. 측정 방법에 따른 근적외선 확산 광 영상법의 종류 (a) 연속광파, (b) 주파수영역, (c) 시간영역 방법

Fig. 3. Types of the near-infrared diffuse optics: (a) continuous wave, (b) frequency-domain and (c) time domain method

체 조직에 입사시킨 후, 인체 조직을 통과하면서 펄스의 침투치 까지 시간, 감쇠기울기, 시간변이에 따른 광자의 세기분포를 측정하여 광학계수를 도출하는 방법이다 (그림3). 광자의 시간적 분포를 측정하기 위해서는 고성능의 시간분해 장치 (Time to Digital Converter, TDC) 가 필요하며 다른 방법에 비해 시스템의 부피가 커지고 값이 비싸지는 단점이 있다. 하지만, 상대적으로 인체 조직에 깊이 도달할 수 있으며 매우 정확하게 인체 조직의 흡수 및 산란 계수를 도출할 수 있다 [36].

주파수영역 방법은 광원을 수백 MHz 로 변조시킨 후, 인체 조직을 통과하면서 감소되는 광원의 세기 정보 및 위상 차이 (Phase Difference) 를 이용하여 광학계수를 도출하는 방법이다 (그림 3). 연속광과 방법에 비해 비교적 정확하게 광학계수를 도출할 수 있으며, 시스템의 구성이 연속광과 방법에 비해 값이 비싸지만 시간영역 방법에 비해 저렴하다.

연속광과 방법은 광원을 수 KHz 로 변조시킨 후, 인체 조직을 통과하면서 감소되는 광원의 세기 정보를 이용하여 광학계수를 도출하는 방법이다 (그림 3). 광원세기의 감소만 측정하기 때문에, 앞서 언급된 두 방법과 같이 산란 및 흡수계수를 정확하게 분리할 수 없지만 [36], 시스템의 구성이 비교적 간단하고 저렴하게 구성할 수 있는 장점이 있다.

B. 체내 광계수 영상 복원 알고리즘

근적외선을 이용하여 광계수를 복원하는 방법으로는 몬테카를로 법 (Monte Carlo Method) [40] 등의 확률적으로 접근하는 방법, 적분구를 이용하여 광량의 흡수, 산란 정도를 직접 측정하는 방법 [41] 도 있다. 이 절에서는 근적외선의 체내 확산을 모델링한 확산 근사 편미분 방정식과 이에 기반하여 이 방정식의 계수로 나타나는 흡수, 산란계수를 영상화하는 최적화 기법 (비선형 해법), 최적화 함수의 선형 근사 기법 (선형 해법)과 균일매질에서의 상수로 주어지는 광계수를 확산 근사 방정식의 분석 해 (Analytic Solution) 를 이용하여 구하는 영상 복원법에 관하여 설명하겠다. 생체 내에서 빛의 흡수, 산란은 볼츠만 방정식 (Boltzmann Equation) 의 확산 근사인 타원형 편미분 방정식의 경계치 문제로 주로 기술된다.

$$-\nabla \cdot (\kappa(r)\nabla\Phi(r,\omega)) + (\mu_a + i\omega/c)\Phi(r,\omega) = q(r,\omega), \quad r \in \Omega \tag{1}$$

$$\Phi(r,\omega) + 2a\frac{\partial\Phi(r,\omega)}{\partial\nu} = 0, \quad r \in \partial\Omega$$

여기서 각 계수의 의미는 다음과 같다.

Φ : 광밀도 함수

$\kappa = \frac{1}{3(\mu_a + \mu_s')}$: 확산계수

μ_a : 흡수계수

μ_s : 감쇠 산란계수

Ω : 관심 영역

ω : 광원의 각 변조 주파수

c : 빛의 속도

a : 경계 $\partial\Omega$ 의 반사에 관련된 계수

시간영역에서 위 방정식 (수식 1) 은 다음과 같다.

$$\begin{aligned} \frac{1}{c} \frac{\partial\Omega(r,t)}{\partial t} - \nabla \cdot (\kappa(r)\nabla\Phi(r,t)) \\ + \mu_a\Phi(r,t) = q(r,t), \quad (r,t) \in \Omega \times [0, T] \\ \Phi(r,t) + 2a\frac{\partial\Phi(r,t)}{\partial\nu} = 0, \quad (r,t) \in \partial\Omega \times [0, T] \\ \Phi(r,0) = \Phi_0, \quad r \in \Omega \end{aligned} \tag{2}$$

이 때 흡수, 산란계수는 다음과 같은 최적화 문제의 해로 나타난다.

$$[\mu_a, \mu_s'] = \underset{\hat{\mu}_a, \hat{\mu}_s'}{\operatorname{argmin}} \sum_{i=1}^{N_s} \sum_{j=1}^{N_d} (\Phi_{\hat{\mu}_a, \hat{\mu}_s'}(i, j) - \Gamma_{ij})^2 \tag{3}$$

N_s : 광원의 개수

N_d : 광 검출기의 개수

Γ_{ij} : i번째 광원에 대한 j번째 광 검출기로 검출한 광밀도 함수 값

$\Phi_{\hat{\mu}_a, \hat{\mu}_s'}(i, j)$: 광계수 $\hat{\mu}_a, \hat{\mu}_s'$ 에 대한 i번째 광원에 대한 j번째 광 검출기의 광밀도.

(수식 3) 과 같이 기술된 최적화 문제의 해인 광계수는 직 해법 (Forward Solver) 과 역 해법 (Inverse Solver), 두 가지의 상호의존적이고 연속된 단계로 구해진다. 직 해법에서는 역 해법에서 근사된 $\hat{\mu}_a, \hat{\mu}_s'$ 로부터 광밀도 $\Phi_{\hat{\mu}_a, \hat{\mu}_s'}(i, j)$ 를 구하는 해법이며, 반면 역 해법에서는 직 해법에서 근사한 광밀도 $\Phi_{\hat{\mu}_a, \hat{\mu}_s'}(i, j)$ 로부터 광계수를 $\hat{\mu}_a + \delta\mu_a, \hat{\mu}_s' + \delta\mu_s'$ 로 개선해 나가는 해법이다.

직 해법으로는 대표적으로 유한 요소 해법 (Finite Element Method, FEM) 이 쓰인다. N_s 를 유한 요소 기저의 개수라 하고 $\{u_k\}_{k=1,2,\dots,N_s}$ 를 유한 요소 기저라 할 때, 확산 근사 방정식 (수식 1) 에 관한 유한 요소 해법은 다음과 같이 기술된다.

$$\begin{aligned} \left[K + C + \frac{1}{2a}A \right] \Phi^j = f^j, \\ K(l,m) = \int_{\Omega} \kappa \nabla u_l \cdot \nabla u_m, \\ C(l,m) = \int_{\Omega} (\mu_a + i\omega/c) u_l u_m, \\ A(l,m) = \int_{\partial\Omega} u_l u_m, \quad f_l^j = \int_{\Omega} q^j u_l \end{aligned} \tag{4}$$

역 해법으로 광계수를 개선하기 위해서는 (수식 3)의 목적함수의 미분값이 필요하다. 이를 위해 자코비안 (Jacobian) 행렬이 필요하다. N_e 를 유한 요소의 개수라 할 때, 자코비안 행렬은 $2N_e \times (N_s N_d)$ 행렬로서 다음과 같이 계산된다.

$$J(i,j,n) = \sum_{l,m=1}^{N_e} R(i,l)E_n(l,m)\Phi(m,j) \text{ if } 1 \leq n \leq N_e,$$

$$J(i,j,n) = \sum_{l,m=1}^{N_e} R(i,l)E_n(l,m)\Phi(m,j) \text{ if } N_e + 1 \leq n \leq 2N_e, \quad (5)$$

$$E_n(l,m) = \int_T \nabla u_l \cdot \nabla u_m, \quad F_n(l,m) = \int_{T_n} u_l u_m$$

여기서 T_n 은 n 번째 유한 요소이며, $R(i,l)$ 은 1번째 광원에 대한 i 번째 검출기의 로빈 함수 (Robin Function) 값이다. 따라서, 역 해법의 일차 근사식은 다음과 같은 선형 문제가 된다.

$$J \begin{pmatrix} \delta\kappa \\ \delta\mu_a \end{pmatrix} = \Phi_{\kappa, \mu_a}(i,j) - \Gamma_{i,j} \quad (6)$$

역 해법은 크게 선형 해법과 비선형 해법으로 나뉘는데, 선형 해법은 목적함수의 일차 근사식인 (수식 6) 행렬식을 풀어서 광계수 (μ_a, μ_s')를 구하는 방법으로 선형 근사로 인해 적절한 초기 근사해를 알 때 해를 효율적으로 구할 수 있으므로 초기 해에 많이 의존하는 방법이다. 선형 해법으로 연구되는 방법으로는 SIRT (Simultaneous Iterative Reconstruction Technique), ART (Algebraic Reconstruction Technique), TSVD (Truncated Singular Value Decomposition) 해법과 티코노프 정규화 해법 (Tikhonv Regularization Technique) 등이 있다. 한편, 비선형 해법은 반복적으로 목적함수의 일차, 혹은 이차 근사를 적용하는 방법으로 초기 해에 대해서는 선형 해법보다는 비교적 독립적이나, 선형 해법보다 시간이 많이 드는 단점이 있다. 따라서, 비선형 해법에 대해서는 시간을 단축하면서 정밀도가 높은 광계수 영상을 얻는 영역 분할법 (Domain Decomposition Method), 적응 해법 (Adaptive Method) 등이 연구되고 있다.

지금 현재 이용되고 있는 광계수 영상복원 소프트웨어로는 “TOAST (Time-resolved Optical Absorption and Scattering Tomography)”와 “PMI (Photon Migration Imaging) Toolbox”가 있다. TOAST (<http://www.medphys.ucl.ac.uk/~martins/toast/index.html>)는 유한 요소법을 이용한 비선형 해법 알고리즘으로 구조적, 비구조적 격자와 삼각, 사각, 큐빅 등 여러 종류의 유한 요소를 사용하고 있으며, 행렬 해법으로는 Direct Cholesky, LU, PCG (Preconditioned Conjugate Gradient), BiCG (Bi-Conjugate Gradient), BiCGSTAB (STABILized Bi-Conjugate Gradient)와 GMRES (Generalized Minimum RESidual) 해법이 사용되어지고 있다. 역 해법으로는 비선형 공액 기울기 강하법 (Nonlinear Conjugate Gradient Method), 뉴턴법 (Newton Method)이 사용되고 있다. 격자 생성을 위한 선처리 및 후처리 해법, 복원된 영상을 형상화하는 뷰어도 포함되어 있다. 한편, PMI Toolbox (<http://www.nmr.mgh.harvard.edu/DOT/resources/toolbox.htm>)는 슬랩 형태의 매질에 들어있는 광계수가 다른 두 개의 구 형태 물질의 광계수 및 모양을 복원하는 선형 해법의 소프트웨어이다. 여기에 포함되어 있는 선형 해법으로는 다양한 변조 주파수를 가지는 SIRT, ART, TSVD, 티코노프 정규화 해법 (Tikhonov Regularization Techniques)이 있으며 매틀랩 스크립트의 형태로 프로그램 되어있다.

C. 다중거리 측정법(Multi-Distance Method)을 통한 균일 광학계수 도출

앞 절의 영상 복원법이 주로 확산 광 영상법에서 쓰이는 것이라면 근적외선 분광법에서는 공간에서 균일한 광학계수를 실시간으로 구하는 방법이 필요하다. 이런 관점에서 다중거리 측정법이 많이 쓰이고 있다. 다중거리 측정법은 주파수영역 방법으로 얻어 낸 광원의 세기 감소 정보와 위상 천이 정보를 이용한다. 이 측정법은 인체 조직이 여러 개의 반 무한 균일 층 (Semi-infinite Homogeneous Layer)으로 이루어졌다는 가정 하에 (수식1)의 분석 해를 구한다 [42]. 이 분석 해의 특성은 광원과 검출기의 거리가 멀어질수록 광원의 세기는 지수적으로 감소하고, 위상 천이 정보는 선형적으로 증가하게 되는데, 광원의 세기에 로그를 (Logarithm) 취하

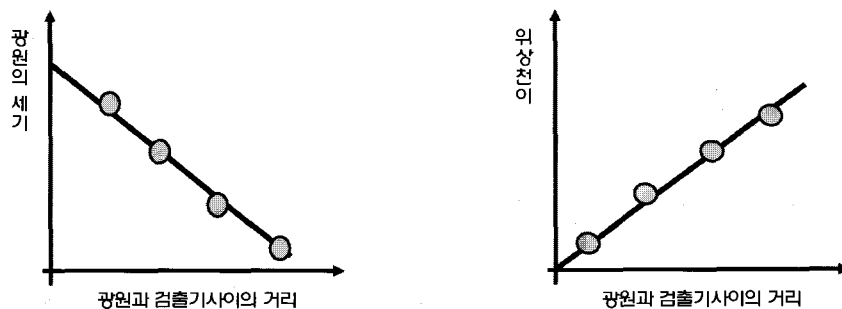


그림 4. 균질 매질에서 광원과 검출기 사이 거리에 따른 광원의 세기와 위상 천이 정보
 Fig. 4. AC amplitude and phase difference with respect to the distance between light source and detector in homogeneous medium

여 각각 광원 세기와 위상 천이 정보의 광원 (Source) 과 광 검출기 (Detector) 사이의 거리에 따른 변화율에 대한 정보를 이용하여 광 계수를 측정할 수 있다 (그림 4).

이런 특성을 이용하여 다음과 같은 산란, 흡수에 대한 식을 얻을 수 있다 [42].

$$\begin{aligned} \text{흡수계수: } \mu_a &= \frac{\omega}{2c} \left(\frac{S_\phi}{S_{ac}} - \frac{S_{ac}}{S_\phi} \right), \\ \text{감쇠 산란계수: } \mu_s' &= \left(\frac{S_{ac}^2 - S_\phi^2}{3\mu_a} \right) - \mu_a \end{aligned} \quad (7)$$

$$\text{광원세기의 변화율: } S_{ac} = \frac{\Delta \ln(L^2 R_{ac})}{\Delta L},$$

$$\text{위상 천이 정보의 변화율: } S_\phi = \frac{\Delta R_\phi}{\Delta L},$$

- R_{ac} : 광원의 세기,
- c : 매질 내에서 빛의 속도,
- ω : 변조 주파수,
- R_ϕ : 광원의 위상 천이 정보,
- L : 광원과 검출기 사이의 거리

D. 산화, 환원 헤모글로빈 농도 계산 (Calculation of Hemoglobin Concentration)

산화, 환원 헤모글로빈의 농도변화를 구하기 위해서 변형된 비어-램버트 법칙 (Modified Beer-Lambert Law) 을 사용한다. 비어-램버트 법칙에 따르면 매질의 두께와 매질의 광학계수에 따라 광원의 세기는 지수적으로 감소한다. 하지만, 비어-램버트 법칙에서 산란현상을 인체 조직에서 정의하기는 어렵다. 이런 산란현상을 표현하기 위해서 변형된 비어-램버트 법칙이 기술되었다 [43]. 변형된 비어-램버트 법칙은 산란 정도를 나타내는 유효 광 경로 차이 값 (Differential Pathlength Factor, DPF) 이 포함된다. 예를 들어, 유효 광 경로 차이 값이 6이라면, 산란되지 않고 인체 조직을 통과하는 광자보다 산란되는 광자가 약 6배 정도 많다는 뜻이다. 하지만, 유효 광 경로 차이 값은 오직 시간영역 방법에서만 측정이 가능하기 때문에 주파수영역 방법에서는 다음과 같이 근사화시켜 사용한다.

$$DPF = \frac{1}{2} \left(\frac{2\mu_s'}{\mu_a^{initial}} \right)^{1/2} \left[1 - \frac{1}{(1 + L(3\mu_s' initial \mu_a^{initial})^{1/2})} \right] \quad (8)$$

연속광파 영역 방법에서는 흡수 및 산란계수 정보를 정확하게 분리할 수 없기 때문에 시간영역 방법으로 측정된 문헌에 공개되어 있는 각 인체 조직의 유효 광 경로 차이 값을 사용한다.

헤모글로빈 농도를 구하기 위해 두 개의 파장에 대한 헤모글로

빈의 농도를 변형된 비어-램버트 법칙을 적용하여 다음과 같이 정의한다.

$$\begin{aligned} \Delta OD^\lambda &= -\ln \frac{I_{Final}}{I_{Initial}} \\ &= (\epsilon_{HbO_2}^\lambda \Delta [HbO_2] + \epsilon_{Hbr}^\lambda \Delta [Hbr]) B^\lambda L \end{aligned} \quad (9)$$

- $I_{Initial}$ = 초기의 광원세기,
- I_{Final} = 시간의 변화에 따른 광원세기,
- ϵ = 산화, 환원 헤모글로빈의 흡광계수,
- B = 유효 광 경로 차이 값

(수식 9)를 산화, 헤모글로빈의 농도변화로 정리하면 다음과 같이 정의할 수 있다.

$$\begin{aligned} \Delta [Hbr] &= \frac{\epsilon_{HbO_2}^{\lambda_2} \frac{\Delta OD^{\lambda_1}}{B^{\lambda_1}} - \epsilon_{HbO_2}^{\lambda_1} \frac{\Delta OD^{\lambda_2}}{B^{\lambda_2}}}{\left(\epsilon_{Hbr}^{\lambda_1} \epsilon_{HbO_2}^{\lambda_2} - \epsilon_{Hbr}^{\lambda_2} \epsilon_{HbO_2}^{\lambda_1} \right) L} \\ \Delta [HbO_2] &= \frac{\epsilon_{Hbr}^{\lambda_1} \frac{\Delta OD^{\lambda_2}}{B^{\lambda_2}} - \epsilon_{Hbr}^{\lambda_2} \frac{\Delta OD^{\lambda_1}}{B^{\lambda_1}}}{\left(\epsilon_{Hbr}^{\lambda_1} \epsilon_{HbO_2}^{\lambda_2} - \epsilon_{Hbr}^{\lambda_2} \epsilon_{HbO_2}^{\lambda_1} \right) L} \end{aligned} \quad (10)$$

C : 흡수물질의 농도

$THb = HbO_2 + Hbr$: 전체 헤모글로빈의 농도

하지만 이와 같이 광원의 세기만을 이용하는 연속광파 방법으로는, 상대적인 산화, 환원 헤모글로빈의 농도만을 구할 수 있지만, 정확하게 산란, 흡수계수를 구할 수 있는 주파수영역, 시간영역 방법을 이용하면 정량적으로 산화, 헤모글로빈의 농도를 구할 수 있다. 주파수영역, 시간영역 방법을 이용하여 산화, 헤모글로빈의 농도를 구할 때는 (수식 10) 에서 ΔOD 값을 μ_a 값으로 치환해주면 정량적으로 헤모글로빈의 농도를 구할 수 있다. 만일 산화, 환원 헤모글로빈의 값을 정량적으로 구할 수 있다면, 인체 조직에서의 산소포화도는 다음과 같이 정의할 수 있다.

$$S_t O_2 (\%) = \frac{HbO_2}{THb} \times 100 \quad (11)$$

III. 근적외선 분광법의 의학적 응용

A. 기능적 대뇌 영상

신경계의 기본단위인 뉴런 (Neuron) 은 인간의 뇌에 약 1000억 개 정도 존재하며, 이 중 약 190~230억 개 정도가 대뇌 피질

(Cerebral Cortex) 에 존재하게 된다 [44]. 이렇게 많은 수의 뉴런은 신경 교세포 (Glial Cell) 에 의해 지지되고, 신경 교세포의 기능적인 작용에 의해 뉴런 주변으로 구성되는 혈관의 수축, 팽창을 통해 혈류의 변화를 일으키게 된다 [45]. 특정 부위의 뉴런이 활성화됨에 따라 간접적으로 야기된 국소적인 혈류변화를 신경혈관연결 (Neurovascular Coupling) 이라고 부르며, 근적외선 확산 광 영상법을 이용하여 국소적으로 야기된 산화, 환원 헤모글로빈의 농도변화를 측정할 수 있다. 기본적으로 대뇌 피질 영역을 기능에 따라 크게 네 부분으로 나눌 수 있다. 네 영역이 완전히 독립적으로 기능하는 것을 의미하지는 않지만, 일반적으로 각 영역들의 기능이 다음의 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 전두엽 (Frontal Lobe) 은 사고와 기억을 담당하고, 측두엽 (Temporal Lobe) 은 청각 및 운동을 담당하며, 두정엽 (Parietal Lobe) 은 공간적인 판단, 인지와 관련되어 있으며, 후두엽 (Occipital Lobe) 은 시각 처리와 관련이 있다.

초기의 근적외선 확산 광 영상법의 응용은 비교적 간단하게 측정이 가능한 대뇌의 혈종 (Hematoma) 및 출혈 (Hemorrhage) 의 검출에 이용되었다 [34]. 최근에는 다수의 광원과 검출기를 이용하여 운동자극 [15,19-20,22], 시각자극 [46], 인지자극 [21] 실험 등에 의해 국소적으로 야기되는 혈류변화를 검출했다. T. Austin [4] 등은 32채널의 시간영역 시스템을 사용하여 4년 동안 24 명의 신생아들의 대뇌 혈류변화를 측정하였고, 국소적인 혈류변화를 이용하여 효과적으로 3차원 영상을 재구성하였다 (그림 5).

이 결과는 근적외선 확산 광 영상법을 이용하여 신생아들의 대

뇌 미성숙 정도를 평가할 수 있는 가능성을 열어주고 있다 [4]. Eiju 등은 간질 (Epilepsy) 을 가진 12 명의 환자들을 대상으로 간질수술 전 침습적인 두개강 내 뇌파 기록법 (Intracranial Electroencephalogram) 과 비침습적인 연속광파 영역 시스템을 이용한 근적외선 영상 복원법을 동시에 사용해서, 간질파와 혈류변화의 연관성을 밝혔다. 간질파 (Epileptic Wave) 지역에서 혈류변화가 급속하게 상승함을 보여 주었다 [5]. 또한, 뇌전도 (Electroencephalogram) 및 단일 광자 방사선 단층촬영 (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) 에서 발견할 수 없었던 간질파가 근적외선 확산 광 영상법을 이용하여 측정했을 때 실험에 참가한 모든 환자들의 산소포화도가 국소적으로 상승함을 보여주었다 [5]. 이런 결과는 의학적으로 간질 병변 부위를 판단할 때 근적외선 확산 광 영상법이 유용하게 활용될 수 있음을 뜻한다. 몇몇 연구결과에서는 간질에 대한 기능적 자기공명 영상과 뇌전도의 측정에서 간질파가 나타나기 전에 혈류변화가 야기된다고 보고하고 있다 [47-48]. 하지만, 아직까지 신경원과 혈류변화의 관계가 명확하게 밝혀져 있지 않고, 신경혈관 연결의 관계가 대부분 비선형 (Nonlinear) 현상이 많이 나타나므로, 많은 연구자들은 이런 문제들을 해결하기 위해 기능적 자기공명 영상, 뇌전도, 뇌자도 (Magnetoencephalogram), 양전자 단층촬영 장치등과 결합하여 신경원 과 혈류변화의 상관관계를 분석하려고 노력하고 있다[49].

근적외선 확산 광 영상법을 이용하면, 대뇌의 신경원이 활성화될 때 간접적으로 야기되는 혈류변화뿐만 아니라, 직접적인 신경원의 신호를 검출할 수 있다. 신경원이 활성화될 때, 신경원 주변의

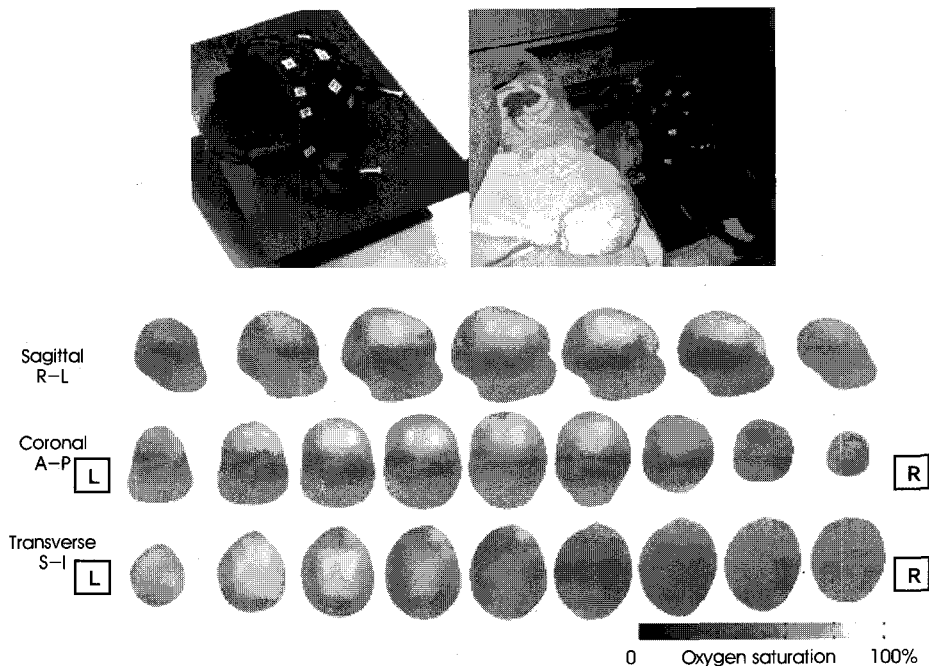


그림 5. 신생아 모니터링에 사용된 광학 프로브와 실제 실험 사진 (위), 정상적인 신생아의 산소포화도 재구성 영상 (아래)
 Fig. 5. Optical probe (top left), experimental setup to monitor neonate brain (top right), and the reconstructed oxygen saturation images of normal neonate brain (bottom)

굴절률이 바뀌게 되고, 따라서 결과적으로 산란계수에 영향을 주게 된다 [50]. 일반적으로 이런 신호를 빠른 신호 (Fast Signal)라 부르며, 이에 반해 혈류변화 신호는 느린 신호 (Slow Signal)라고 부른다. 빠른 신호는 대략 수십 millisecond에서 발생하며, 많은 연구자들이 인체의 대뇌 피질 영역에서 빠른 신호를 검출했다 [50]. Franceshini 등은 손가락 운동 및 자극 실험 (Finger Tapping and Tactile Test) 에서 각각 43% 와 60%의 빠른 신호 검출 성공률을 얻어내었다 [22]. 빠른 신호는 혈류변화 신호에 비해서 매우 미약하기 때문에 많은 신호처리를 필요로 하며, 아직까지 많은 연구자들 사이에 논쟁이 되고 있다 [50].

지금까지 살펴본 것 같이, 근적외선 확산 광 영상법은 기능적 대뇌영상 분야에 새로운 영상도구로 대두되고 있고, 괄목할 만한 성장을 이루고 있다. 추후에는 기능적 자기공명 영상이나 뇌전도 신호 분석을 할 때 보완적인 장치로서 널리 쓰일 수 있으리라 예상한다.

B. 소동물 연구 (Small Animal Studies)

낙아웃 마우스 (Knock-out Mouse, 특정 유전자 결손 마우스) 및 낙인 마우스 (Knock-in Mouse, 특정 유전자 삽입 마우스) 와 같이 유전적으로 조작된 마우스는 신경과학 분야에서 인간의 질병 및 밝혀지지 않은 메커니즘을 이해하는데 강력한 도구로 각광받고 있다. 게다가 공초점 현미경 (Confocal Microscope), 다광자 현미경 (Multi-photon Microscope) 등을 이용한 영상 기술이 가속화되고 있다 [51]. 하지만 이런 영상 기술로 뇌의 깊은 지역에서 일어나는 현상을 관찰하기에는 무리가 따른다. 근적외선 확산 광 영상법이 낮은 공간 분해능 (Spatial Resolution) 을 갖지만, 높은 시분해능 (Temporal Resolution) 과 상대적으로 깊은 곳에서 일어나는 정보를 얻을 수 있는 장점을 가지고 있어 최근에 많은 연구가 되고 있다. Blustone 등은 탄산과잉증 (Hypercapnia) 의 정도에 따라 쥐 (Rat) 의 대뇌에서 혈류변화 및 산소포화도를 측정했고

[30], Culver 등은 국소적인 빈혈 (Focal Ischemia) 상태 동안 쥐의 혈류량 (Blood Flow) 및 산소포화도를 측정했고 [29], Andrew 등은 쥐의 앞발 (Forepaw) 자극 시 활성화되는 부위에서 기능적 자기공명 영상과 근적외선 확산 광 영상법을 동시에 측정해서 두 신호의 연관성이 매우 높음을 보여주었다 [26]. 이런 결과는 근적외선 확산 광 영상법이 소동물 (마우스 또는 쥐) 을 통한 신경과학 연구에 좋은 장비로 사용될 수 있음을 보여준다. 하지만, 현재까지 쥐 (Rat) 가 아닌 마우스 (Mouse) 연구에 근적외선 확산 광 영상법이 사용된 예는 찾아 볼 수가 없다. 초기 연구단계로 국내 연구진에 의해 마우스에 간질을 유발시키고, 뇌전도와 근적외선 확산 광 영상법을 이용하여 혈류변화와 전기신호의 상관관계 분석을 새롭게 시도하고 있다 (그림 6). 마우스는 쥐에 비해 상대적으로 유전자 조작이 쉬운 장점이 있지만, 두개골 (Skull) 이 매우 얇고 광학 프로브를 효과적으로 만들기 어려운 단점이 있다. 향후, 유전자 조작된 마우스와 근적외선 확산 광 영상법을 이용하여, 신경과학 분야에서 해결되지 않은 메커니즘을 밝힐 수 있으리라 예상한다.

C. 뇌-기계 접속기술 (Brain-Machine Interface)

뇌-기계 접속기술은 뇌에서 발생하는 신호만을 이용하여 외부 기계를 조종할 수 있는 기술을 말한다 (그림 7).

현재 대부분의 뇌-기계 접속기술은 뇌전도 방법 및 침습적인 전극을 사용하여 얻어진 전기신호를 바탕으로 진행되고 있다. 하지만, 침습적인 전극을 사용하게 되면 시간이 지날수록 전극 주변에 신경이 밀집하게 되고, 밀집된 신경으로 인하여 효과적인 전기신호의 기록이 불가능해지는 단점이 있으며, 인체에 적용하기도 어렵다. 또한 뇌전도 방식은 본질적으로 잡음에 많은 영향을 받고 있기 때문에 효과적인 뇌-기계접속 기술 구현에 어려움이 따른다 [31-32]. 현재의 뇌-기계 접속기술의 단점을 극복하기 위해서, 근적외선 확산 광 영상법을 이용한 뇌-기계접속 기술이 새롭게 대두

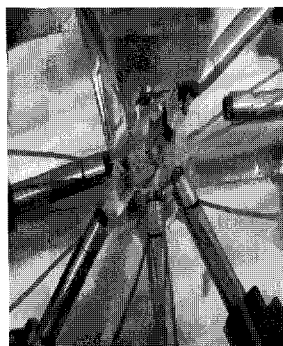


그림 6. 자체 제작한 광학 프로브와 삽입형 뇌전도 전극을 이용한 간질 유발시 발생하는 혈류변화 및 전기신호 모니터링
 Fig. 6. Simultaneous monitoring of hemodynamic response and electrical signal during induced seizure using optical probe and EEG electrode

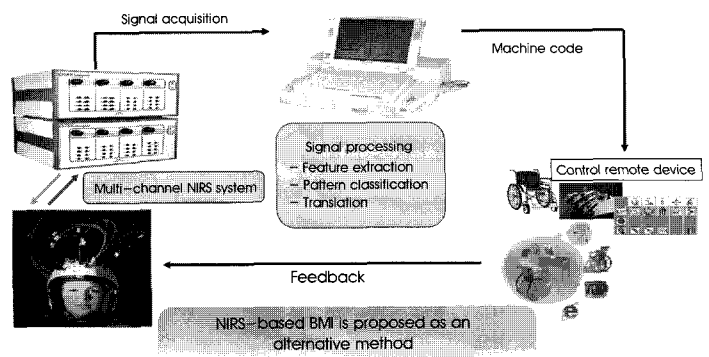


그림 7. 근적외선 확산 광 영상법을 이용한 뇌-기계 접속기술 개략도
 Fig. 7. BCI schematic using NIRS

되고 있다 [31-32]. 근적외선 확산 광 영상법의 장점은 이동이 가능하고, 비침습적이고, 좋은 시 분해능을 가지고 있다 [31-32].

Sitaram 등은 써포트벡터머신 (Support Vector Machine, SVM) 과 히든마코프모델 (Hidden Markov Model, HMM) 알고리즘을 적용했을 때, 손가락 운동 실험에서 각각 87.5%와 93.4%의 정확도를 나타낸 것으로 보고하고 있다 [31]. 이런 결과는 향후 뇌-기계 접속기술에 근적외선 확산 광 영상법을 적용할 때, 좋은 성과를 가져올 수 있다는 가능성을 보여 준다. 아직까지는 광학 프로브의 제작이 어렵고, 혈류변화와 전기신호의 상관관계가 명확하게 밝혀지지 않아 많은 어려움이 예상되지만, 근적외선 확산 광 영상법은 기존 뇌-기계 접속기술 연구에 획기적인 방법으로 예상하고 있다.

D. 유방 촬영술 (Optical Mammography)

근적외선 확산 광 영상법은 여러 분야에 응용이 되고 있는데, 그 중에서 유방 촬영술에 많이 응용되고 있다. 기존의 엑스레이 기반의 컴퓨터 단층촬영 장치를 사용한 촬영 방법은 인체 내에 많은 에너지의 방사선을 조사하여 유해하지만, 근적외선을 이용한 방법은 인체에 무해하며 저가로 구성할 수 있는 장점이 있다.

최근의 연구에서 Zhang 등은 유방암 진단을 받은 18명의 환자에 대해 근적외선 확산 광 영상법으로 측정된 결과, 그 중 14명을 유방암으로 진단할 수 있었다 [9]. 이 실험은 유방에 대해 영상 재구성을 하였고, 영상 재구성을 위하여 광학 프로브의 채널이 40개 이상을 필요로 하며, 반드시 엑스레이나 다른 보조적인 영상 장치

의 필요성을 언급했다 [9].

그리고 Durduran 등은 근적외선 조사 후, 조직에서 분광되어 나온 신호의 스펙트럼을 보고 유방암을 판별할 수 있다는 결과를 보여 주었다 [8]. 종양이 있는 부위는 보통 정상 조직보다 대사활동이 왕성하여 영양이 많이 공급이 되어야 하므로 많은 혈관이 분포되어 있다. 따라서 혈류량이 갑자기 많아지는 곳을 종양이 있는 곳으로 진단하였는데, 그 부분이 종양이 있는 부위와 잘 일치함을 보여주었다 [8]. 영상을 재구성하는 방법보다 적은 수의 채널을 이용하여 종양이 있는 위치를 알 수 있었지만, 여전히 다른 진단 방법을 같이 병행하여야 했다 [8].

Carp 등은 정상인들을 대상으로 유방에 일정한 압력을 가해 유방이 수축되면, 가해진 힘에 따라 혈류량과 산소포화도가 얼마나 변하는지를 근적외선 확산 광 영상법을 이용하여 측정했고, 조직의 흡수계수와 산란계수를 구했다 [52]. 이를 바탕으로 유방이 압력을 받고 수축하는 경우에 혈류량과 산소포화도, 산란계수를 측정하여 상관성을 연구하였는데, 유방이 수축하는 경우에는 혈류량과 산소포화도, 감쇠 산란계수 (Reduced Scattering Coefficient) 들이 감소한다는 연구 결과를 내놓았다 [52].

또한 근적외선 확산 광 영상법을 이용하여 초기 유방암에 걸린 환자를 7일간 치료하면서 얻은 결과가 Zhou 등에 의해 발표되었다 [10]. 이 실험은 산화, 환원 헤모글로빈 농도, 혈류량, 지질농도 (Lipid Concentration), 물분율 (Water Fraction) 등의 다양한 변수들을 측정했고, 7일 동안의 항암 치료를 하면서 이런 변수들의 변화를 관찰한 결과, 산화, 환원 헤모글로빈과 전체 헤모글로빈,

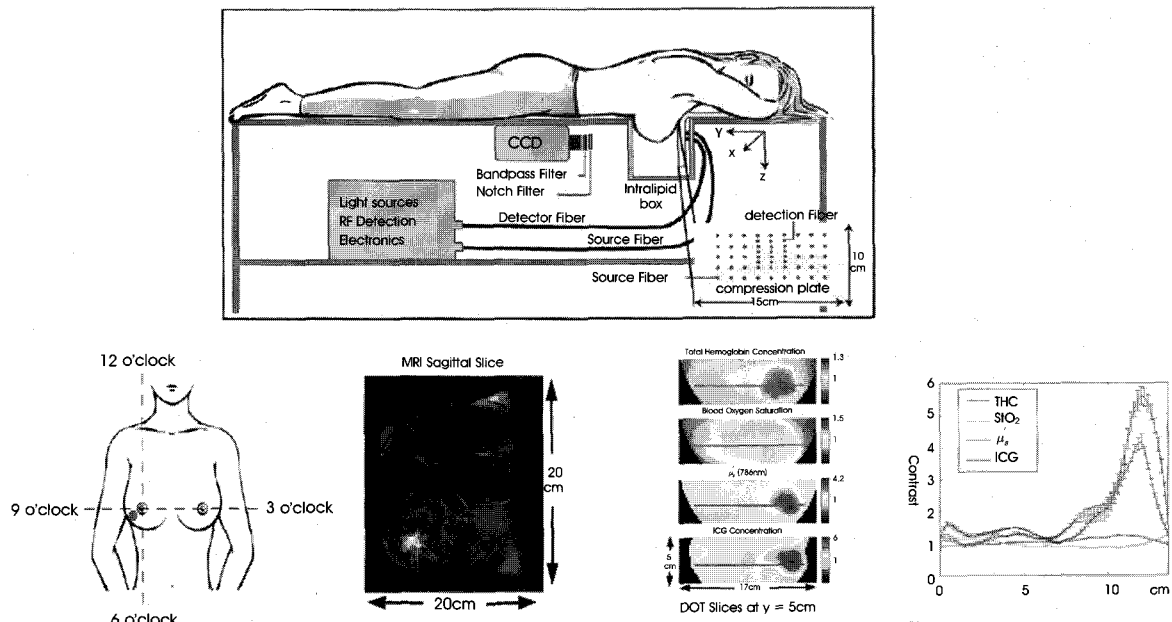


그림 8. 근적외선 확산 광 영상법을 사용한 유방 촬영 시스템 (위), 종양부위에 대한 자기공명 영상 이미지와 근적외선 확산 광 영상법을 이용하여 얻은 전체 헤모글로빈, 산소포화도, 감쇠 산란계수, 형광물질에 대한 영상 재구성 이미지(아래) [7]

Fig. 8. Optical Mammography system (top), MRI image for tumor region (bottom left), and reconstructed image of total hemoglobin, oxygen saturation, reduced scattering coefficient, indocyanine green (ICG) by NIRS (bottom right)

상대적인 혈류량의 값은 급격히 감소하여, 7일 후에 초기 수치의 70%까지 감소함을 보였고, 지질농도와 물분율, 감쇠산란계수는 약 10%내외의 증가 추세를 나타냈다고 보고하였다. 전체적으로 이 연구는 치료가 되어가는 과정을 모니터링할 수 있다는 가능성을 열어 주었다[10]. 또한, Corlu 등은 인체에 형광 물질인 ICG (Indocyanine Green) 를 주입 후 자기공명 영상과 산소포화도, 산란계수, 혈류변화, 형광영상을 모니터링하여 종양 부위가 잘 일치함을 보였다(그림 8). 아직 많이 연구될 필요가 있지만, 기존 유방 촬영술 장비를 보완할 수 있는 장비로 활용되길 기대해 본다.

IV. 결론

근적외선 확산 광 영상법을 이용한 대뇌 기능영상, 소동물 연구, 뇌-기계접속 기술, 유방 촬영술 등의 최신 연구 결과를 알아보았고 많은 가능성을 볼 수 있었다. 근적외선 확산 광 영상법은 MRI, CT, PET 과 비교하여 저가로 인체에 무해하게 빠른 시간에 영상을 얻을 수 있으며, OCT (Optical Coherence Tomography) 등의 다른 광학 영상법과 비교하여, 보다 깊은 곳에서 일어나는 현상을 영상화할 수 있는 장점을 가지고 있으며, 대뇌 피질의 활성화도 평가에서는 기능적 자기공명 영상의 작은 시 분해능을 대체 보완할 수 있다. 하지만, 빛의 특성상 광학 프로브와 인체 조직의 경계조건에 광신호가 많이 의존하고, 빛의 산란으로 인한 작은 공간 분해능은 근적외선 확산 광 영상법을 의료영역에 독립적으로 사용하기에 많은 어려움을 준다. 이런 문제점에도 불구하고, 앞서 살펴보았듯이, 기존의 다른 영상 장비와 결합하여 사용된다면 특히, 신경과학, 유방 촬영술 분야에서 많은 기여를 할 수 있을 거라고 사료된다.

참고문헌

- [1] Zhen Yuan et al., "Three-dimensional diffuse optical tomography of osteoarthritis: initial results in the finger joints", *Journal of Biomedical Optics*, vol. 12, no. 3, 034001, 2007
- [2] Katharina Buchheim et al., "Decrease in haemoglobin oxygenation during absence seizures in adult humans", *Neuroscience Letters*, vol. 354, pp. 119-122, 2004
- [3] Gentaro Taga et al., "Spontaneous oscillation of oxy-hemoglobin changes with a phase difference throughout occipital cortex of newborn infants observed using non-invasive optical topography", *Neuroscience Letters*, vol. 282, pp. 101-104, 2000
- [4] T. Austin et al., "Three dimensional optical imaging of blood volume and oxygenation in the neonatal brain", *Neuroimage*, vol. 31, pp. 1426-1433, 2006
- [5] Eiju Watanabe et al., "Noninvasive cerebral blood volume measurement during seizures using multichannel near infrared spectroscopic topography", *Journal of Biomedical Optics*, vol. 5, no. 3, pp. 287-290, 2000
- [6] Regine Choe et al. "Diffuse optical tomography of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: A case study with comparison to MRI", *Medical Physics*, vol. 32, no. 4, pp.1128-1139, 2005
- [7] Alper Corlu et al. "Three dimensional in vivo fluorescence diffuse optical tomography of breast cancer in humans", *Optics Express*, vol. 15, no. 11, pp. 6696-6716, 2007
- [8] Turgut Durduran et al. "Diffuse optical measurement of blood flow in breast tumors", *Optics Letters*, vol. 30, no. 21, pp. 2915-2917, 2005
- [9] Quan Zang et al., "Coregistered tomographic x-ray and optical breast imaging: initial results", *Journal of Biomedical Optics*, vol. 10, no. 2, 024033, 2005
- [10] Chao Zhou et al., "Diffuse optical monitoring of blood flow and oxygenation in human breast cancer during early stages of neoadjuvant chemotherapy", *Journal of Biomedical Optics*, vol. 12, no. 5, 051903, 2007
- [11] Vasilis Ntziachristos et al., "Concurrent MRI and diffuse optical tomography of breast after indocyanine green enhancement", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 97, no. 6, pp. 2767-2772, 1999
- [12] Vasilis Ntziachristos et al., "MRI-guided diffuse optical spectroscopy of malignant and benign breast lesions", *Neoplasia*, vol. 4, no. 4, pp. 347-354, 2002
- [13] Gregory Boverman et al., "Spatio-temporal imaging of the hemoglobin in the compressed breast with diffuse optical tomography", *Physics in Medicine and Biology*, vol. 52, pp. 3619-3641, 2007
- [14] Bruce A. Crookes et al., "Can near-infrared spectroscopy identify the severity of shock in trauma patients?", *Journal of Trauma*, vol. 58, pp. 806-816, 2005
- [15] T. J. Huppert et al., "A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans", *Neuroimage*, vol. 29, pp. 368-382, 2006
- [16] N. Roche-Labarbe et al., "Coupled oxygenation measured by NIRS and intermittent cerebral activation on EEG in premature infants", *Neuroimage*, vol. 36, pp. 718-727, 2007
- [17] Jacques Creteur et al., "The prognostic value of muscle StO2 in septic patients", *Intensive Care Medicine*, vol. 33, pp. 1549-1556, 2007
- [18] Franz Jöbsis, "Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters", *Science*, vol. 198, no. 4323, pp. 1264-1267, 1977
- [19] Vlad Toronov et al., "Near infrared study of fluctuations in cerebral hemodynamics during rest and motor stimulation: temporal analysis and spatial mapping", *Medical Physics*, vol. 24, no. 4, pp. 801-815, 2000
- [20] Maria Angela Franceschini et al., "Diffuse optical imaging of the whole head", *Journal of Biomedical Optics*, vol. 11, no. 5, 054007, 2006
- [21] Frontal Hatakenaka et al. "Frontal regions involved in learning of motor skill- a functional NIRS study", *Neuroimage*, vol. 34, pp. 109-116, 2007
- [22] Maria Angela Franceschini et al., "Noninvasive measurement of neural activity with near-infrared optical imaging", *Neuroimage*, vol. 21, pp. 372-386, 2004
- [23] F. Crespi et al., "Near infrared oxymeter biosensor prototype for non-invasive in vivo analysis of rat brain oxygenation: effects of drugs of abuse", *Journal of Optics A*, vol. 8, pp. s528-s534, 2006
- [24] Hanli Liu et al., "Near infrared and visible spectroscopic measur-

- ements to detect changes in light scattering and hemoglobin oxygen saturation from rat spinal cord during peripheral stimulation”, *Neuroimage*, vol. 40, pp. 217-227, 2008
- [25] Joseph P. Culver et al., “Evidence that cerebral blood volume can provide brain activation maps with better spatial resolution than deoxygenated hemoglobin”, *Neuroimage*, vol. 27, pp. 947-959, 2005
- [26] Andrew M. Siegel et al., “Temporal comparison of functional brain imaging with diffuse optical tomography and fMRI during rat forepaw stimulation”, *Physics in Medicine and Biology*, vol. 48, pp. 1391-1403, 2003
- [27] Yu Chen et al., “Correlation between near-infrared spectroscopy and magnetic resonance imaging of rat brain oxygenation modulation”, *Physics in Medicine and Biology*, vol. 48, pp. 417-427, 2003
- [28] Christoph H. Schmitz et al., “Dynamic studies of small animals with a four-color diffuse optical tomography imager”, *Review of Scientific Instruments*, vol. 76, 094302, 2005
- [29] Joseph P. Culver et al., “Diffuse optical tomography of cerebral blood flow, oxygenation, and metabolism in rat during focal ischemia”, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, vol. 23, pp. 911-924, 2003
- [30] A. Y. Bluestone et al., “Three-dimensional optical tomographic brain imaging in small animals, part 1: hypercapnia”, *Journal of Biomedical Optics*, vol. 9, no. 5, pp. 1046-1062, 2004
- [31] Ranganatha Sitaram et al., “Temporal classification of multichannel nearinfrared spectroscopy signals of motor imagery for developing a brain-computer interface”, *Neuroimage*, vol. 34, pp. 1416-1427, 2007
- [32] Shirely M. Coyle et al., “BCI-computer interface using a simplified functional near-infrared spectroscopy system”, *Journal of Neural Engineering*, vol. 4, pp. 219-226, 2007
- [33] Hellmuth Obrig et al., “Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain?”, *International Journal of Psychophysiology*, vol. 35, pp. 125-142, 2000
- [34] A. H. Hielscher et al., “Near-infrared diffuse optical tomography”, *Disease Markers*, vol. 18, pp. 313-337, 2002
- [35] Arno Villringer et al., “Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function”, *Trends in Neurosciences*, vol. 20, no. 10, pp. 435-442, 1997
- [36] Gary Strangman et al., “Non-invasive neuroimaging using near-infrared light”, *Biological Psychiatry*, vol. 52, pp. 679-693, 2002
- [37] David A. Boas et al., “Imaging the body with diffuse optical tomography”, *IEEE Signal Processing Magazine*, vol. 18, no. 6, pp. 57-75, 2001
- [38] Peter Rolfe, “In vivo near-infrared spectroscopy”, *Annual Review of Biomedical Engineering*, vol. 2, pp. 715-754, 2000
- [39] Martin M. Tisdall et al., “Near-infrared spectroscopic quantification of changes in the concentration of oxidized cytochrome c oxidase in the healthy human brain during hypoxemia”, *Journal of Biomedical Optics*, vol. 12, no. 2, 023002, 2007
- [40] Lihong Wang et al., “MCML-Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues”, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 47, pp. 131-146, 1995
- [41] Varley V. Tuchin, “Tissue Optics: light scattering methods and instruments for Medical Diagnosis”, *SPIE Press*, 1997
- [42] S. Fantini et al., “Semi-infinite geometry boundary problem for light migration in highly scattering media: a frequency domain study in the diffusion approximation”, *Journal of the Optical Society of America B-Optical Physics*, vol. 11, pp. 2128-2138, 1994
- [43] D. T. Delpy et al., “Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement”, *Physics in Medicine and Biology*, vol. 33 no. 12, pp. 1433-1442, 1988
- [44] Scott A. Huettel et al., “Functional magnetic resonance imaging”, *Sinauer*, pp. 127-129, 2003
- [45] Costantino Iadecola et al., “Glial regulation of the cerebral microvasculature”, *Nature Neuroscience*, vol. 10, no. 11, pp. 1369-1376, 2007
- [46] H. Bortfeld et al., “Assessing infants’ cortical response to speech using near-infrared spectroscopy”, *Neuroimage*, vol. 34, no. 1, pp. 407-415, 2007
- [47] Colin S. Hawco et al., “BOLD changes occur prior to epileptic spikes seen scalp EEG”, *Neuroimage*, vol. 35, pp. 1450-1458, 2007
- [48] Minah Suh et al., “Neurovascular coupling and oximetry during epileptic events”, *Molecular Neurobiology*, vol. 33, pp. 181-197, 2006
- [49] Dinesh G. Nair, “About being BOLD”, *Brain Research Reviews*, vol. 50, pp. 229-243, 2005
- [50] Ron D. Frostig, “In vivo optical imaging of brain function”, *CRC press*, 2002
- [51] Thomas Misgeld et al., “In vivo imaging of the diseased nervous system”, *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 7, pp. 449-463, 2006
- [52] Stefan A. Carp et al., “Comparison-induced changes in the physiological state of the breast as observed through frequency domain photon migration measurements”, *Journal of Biomedical Optics*, vol. 11, no. 6, 064016, 2006