

생체조직의 광학적 흡수계수 측정에 관한 연구

임 현 수·김 남 중*

충남대학교 의과대학 의공학교실, 충남대학교 대학원 협동과정 의공학 전공*
(1998년 11월 25일 접수, 1999년 3월 24일 채택)

A Study on Measurements of Optical Absorption Coefficients of Biological tissue

H.S. Lim, N.J. Kim*

Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, Chungnam National University
Interdisciplinary Program of Biomedical Engineering Major, Chungnam National University*
(Received November 25, 1998, Accepted March 24, 1999)

요 약 : 본 연구는 쥐의 뇌, 심장, 간, 근육 및 근육부위의 종양조직과 인간의 뇌 조직과 뇌 종양 조직의 광학적 흡수계수를 500nm~900nm 범위의 파장에서 측정하고 비교분석하였다. 광학적 흡수계수는 물질마다 가지고 있는 고유한 성질을 나타내므로 생체조직의 광학계수를 측정하면, 생체조직의 고유한 특성을 나타낼 수 있다. Spectrograph monometer와 PDA를 이용하여, 동결절편으로 제작한 시편에 대하여 실험하였다. 실험결과, 쥐 조직과 인간의 뇌 조직의 흡수계수는 정상적인 일반 조직과 종양 조직에서 차이가 분명하게 있음을 알 수 있었다. 정상 뇌 조직의 흡수계수는 파장이 변화함에 따라 $0.1 \sim 0.2 \text{cm}^{-1}$ 사이의 비교적 균일한 값을 보이는데 반하여, 뇌종양 조직의 흡수계수는 파장에 따라서 크게는 약 $0.4 \sim 0.5 \text{cm}^{-1}$ 정도의 변화가 있다. 본 실험 결과들은 다양한 조직에서의 광학계수 중에서 흡수계수를 측정함으로써, 생체조직의 흡수계수의 변화를 감지하여 질병진단의 지표로 삼을 수 있다.

Abstract : In this study, we measured the absorption coefficient of the tissues of mouse (brain, heart, liver, muscle and tumor) and human brain (normal and tumor) in the wavelength between 500nm~900nm. The optical coefficient is a representative of the characteristics of the materials. So, we can characterize the biological tissue with the optical coefficients. Using the spectrograph monometer and PDA(Photo Diode Array), we experimented with quick-frozen sectioned specimens. Because the optical coefficient is concerned with the conformation and biochemical component of the biological tissue, we experimented as the wavelength between 500nm~900nm on the normal and tumor samples of the animal and human. For the mouse, there are distinctive differences of the absorption coefficients between normal tissues and tumor. The absorption coefficient of the normal tissue varies $0.1 \sim 0.2 \text{cm}^{-1}$ with wavelength. But, the absorption coefficient of the brain tumor is changed round about $0.4 \sim 0.5 \text{cm}^{-1}$ as the wavelength. The absorption coefficients we measured can be a useful implement to detect diseases.

Key words : Optical property, Absorption coefficient, Biological tissue

서 론

일반적으로 광이 물질에 입사하면 물질에서는 광의 흡수, 산

란 및 투과 등의 반응이 일어난다. 광이 생체조직에 입사할 때에도 같은 반응이 일어나게 된다. 그리하여 생체조직과 반응하여 2차로 생성되는 광은 그 생체조직의 고유한 정보를 나타내게 된다. 그 정보를 취득하여 재구성하면 그 생체조직의 상태를 결정할 수 있게 된다.

생체조직의 광학 특성 차이를 이용한 검진기술은 기존의 위험성과 비효율성에서 벗어나 비침습적인 검진이 가능하다는 이점을 갖고 있다. 생체조직의 광학 특성은 광을 이용한 검진과 다

본 연구는 충남대학교 병원 임상연구비와 G7 의료공학 기술개발사업의 지원을 받았다.

통신저자 : 임현수, (301-721) 대전시 중구 대사동 640번지 충남대학교 병원 내 의공학과,
Tel. (042)220-7829, Fax. (042)220-7974

양한 치료를 목적으로 하는 장비(광역학적 치료; Photodynamic therapy, 레이저를 이용한 광응고; laser photocoagulation, 레이저를 이용한 절제술; laser ablation, 레이저를 이용한 수술; laser surgery)를 개발하는 데 필요한 유용한 정보를 제공하며, 특정 파장에서 광을 흡수하는 흡수 화학물질의 형태, 물리적인 상태, 측정 환경의 영향을 밀접하게 받고, 조직의 화학적 구성성분이나 구조에 관한 정보를 포함하고 있다[1-5,14,15]. 그러므로, 광학 특성의 차이를 이용한다면 종양의 생리학적 변화를 감지하거나, 산소포화도 측정, 서로 다른 조직간의 경계를 구분 짓는 것이 가능하다.

외국의 경우, 광을 이용한 연구는 1980년대부터 비침습적인 방법으로 생리학적 변화를 측정 및 연구하여 오고 있다[6]. 예를 들면 물질의 흡수계수(μ_a ; absorption coefficient), 산란계수(μ_s ; scattering coefficient), 감쇠된 산란계수(μ'_s ; scattering coefficient), 비등방성 인자(g ; anisotropic factor), 그리고 산란 위상함수(phase function) 등과 같은 변수를 측정하여 변화를 고찰하였다. 측정방법으로는 첫째, 적분구(integrating sphere)를 사용하여 여러 파장에 대한 흡수계수(μ_a)나 감쇠된 산란계수(μ'_s)를 비교적 정확하게 측정할 수 있으나, 단점으로는 조직의 두께가 매우 얇아야하고, 비침습적으로 사용하지는 못하며, 속도도 느리다[7]. 둘째, 수직입사 영상 반사광 측정(normal incidence video reflectometry)은 비침습적으로 광학계수를 측정할 수는 있으나, 각각의 파장에서 확산 반사율(diffuse reflectance)의 공간적 분포와 총 확산 반사율을 측정해야 하므로 복잡하고 정밀한 실험을 필요로 한다[8]. 셋째, 백색광원과 광파이버를 사용함으로써 이 문제를 해결할 수 있으나, 절대단위로 확산반사율을 측정할 수 없다. 넷째, 광학 특성을 측정하기 위해 신경망(neural network)도 도입할 수 있으나, 절대단위로 변환하는 것이 어렵고, 임상에는 부적합하다[9]. 마지막으로, 시분해 주파수영역 기술(time-resolved frequency domain technique)은 연구를 목적으로 사용하기에는 비용 면에서 효율적이지 못하다[4].

본 연구에서는 이러한 생체조직의 광학 특성을 이용한 진단 및 치료에 필요한 In Vitro에서의 흡수계수를 측정하여 정상조직과 종양조직의 차이를 구분하고자 하였으며, 정상조직에서의 흡수계수의 변화를 파악하여 질병진단의 지표로 삼고자 한다.

본 론

1. 생체조직의 광학적 특성

1) 연부조직(soft tissue)의 광학적 특성

연부조직의 광학적 특성은 생체조직내의 생리적 현상에 대한 정보를 제공하여 줄 수 있다. 광은 연부조직을 통과하면서 반사, 산란, 흡수, 감쇠하며 광의 일부는 연부조직 내로 입사하게 된다. 세포를 구성하는 성분들은 흡수도가 낮기 때문에 600~

1000nm사이의 광(therapeutic window)은 대부분의 인체조직에서 최고의 투과력을 갖고 세포기관에 의해서 상대적으로 비효율적으로 산란된다[4,10].

생체 조직은 가시광선과 적외선 영역의 광은 흡수가 잘 되지는 않는 반면, 산란은 아주 잘 되는 광학 특성을 갖는다. 그러므로, 생체조직의 표면에서 방사하거나 산란하는 광의 색상을 분석함으로써 조직이 어떤 상태에 있는 지를 평가할 수 있다.

2) 종양조직의 광학적 특성

종양조직은 조직의 자율적인 과잉적 성장체이며 개체에 대해서 의의가 없거나 이롭지 않을 뿐더러 정상조직에 대해서 파괴적인 조직을 말한다[11].

양성 종양과 악성 종양의 감별은 매우 중요하는데, 두 가지 병변 사이에는 예후(prognosis)와 치료법이 상이하기 때문이다. 유의할 사항으로 대다수의 종양은 명백히 양성 또는 악성이지만 소수의 경우에, 임상적으로나 특히 병리 형태학적으로 중간형이 있어서 양성 또는 악성 종양의 어느 부류로 구별하기 어려운 것이 있다.

종양조직은 헤모글로빈 및 종양 내의 혈관형성으로 인한 미세혈관용적의 증가로 인하여 흡수계수가 증가하며, 미토콘드리아 등에 의하여 감쇠된 산란계수가 높아지며, 정상조직과 마찬가지로 흡수보다는 산란이 주도적으로 일어난다[7].

2. 실험방법 및 재료 (Method and material)

1) 물질과 광의 상호작용

광을 생체조직의 시편에 쬐이면 그림 1와 같이 투과, 흡수, 반사 및 산란이 일어난다[12].

① 광의 일부는 시편을 투과하며 투과 정도는 입사광의 세기와 반대방향으로 나오는 광의 세기의 비율을 투광도(transmittance)라 한다.

$$\text{외부 투광도} : T = \frac{P}{P_0} \quad (1)$$

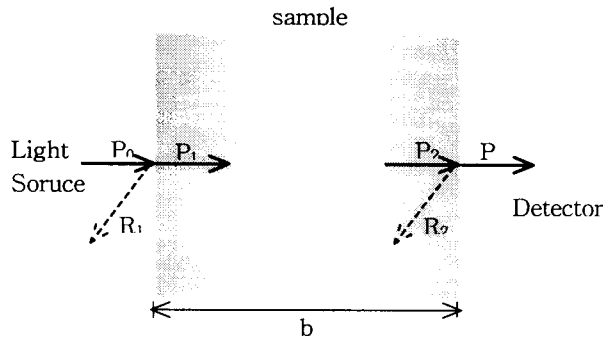
② 광의 일부는 시편에 의해 흡수되며 균일한 시료의 내부에서 흡수된 광의 세기와 시편의 경로길이 사이에는 비어의 법칙(Beer's law)에 의하여 지수함수의 관계를 나타낸다.

$$\text{내부 투광도} : T_1 = \frac{P_2}{P_1} = e^{-\alpha b} \quad (2)$$

α 는 시편의 고유성질로서 흡수계수라고 하고, 통용되는 단위는 cm^{-1} 이다.

③ 광의 일부는 각 표면에서 반사되어, 광원 쪽으로 되돌아 간다.

④ 광의 일부는 옆쪽으로 산란한다. 만약 산란이 상당히 많이 일어나고 있다면, 빠져 나오는 광의 세기는 흡수와 산란에 의해 감소하기 때문에, (2)식에 산란에 의한 항을 추가해야 한다.



- P_0 : 입사광의 세기
- P : 투과광의 세기
- P_1 : 시료내부에 입사된 초기 광의 세기
- P_2 : 시료 밖으로 빠져나가는 광의 최후의 세기
- R_1 : 시료에 도달하면서 반사하는 광의 세기
- R_2 : 시료 밖으로 빠져나가면서 반사되는 광의 세기

그림 1. 광이 물질에 입사할 때 발생하는 현상
Fig. 1. Interaction when light incident on material

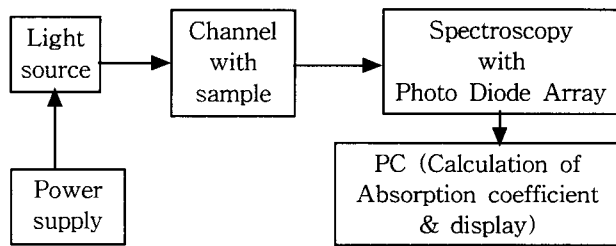


그림 2. 실험 장치의 개념도
Fig. 2. Block Diagram of System setup

$$\frac{P_2}{P_1} = e^{-(\alpha_a + \alpha_s)b} \quad (3)$$

α_a : 흡수계수
 α_s : 산란계수

2) 측정방법 및 데이터 수집방법

본 실험에 사용된 실험장치로는 Pentium급 PC와 Spectrograph monometer (ORIEL Instrument사의 MS257)와 Photo Diode Array (PDA) 검출기를 사용하였고, 광원은 전류로 제어하는 Quartz Tungsten Halogen(QTH) Lamp(정격; 250W, 10.42A)를 사용하였으며, 실험시 7.10A의 전류로 구동하여 500nm~900nm의 파장 대역의 광원을 사용하였다. 전체 실험장치는 그림 2에 나타내었다.

Spectrograph의 내부에는 초퍼가 내장되어 연속적인 광원을 짧게 끊어서 펄스형태의 광이 입력되는 것과 같은 역할을 하도록 구성되어 있으며, 광파이버와 spectrograph를 연결하는 부위에는 슬릿을 설치하여, spectrograph가 포화상태가 되지 않도록

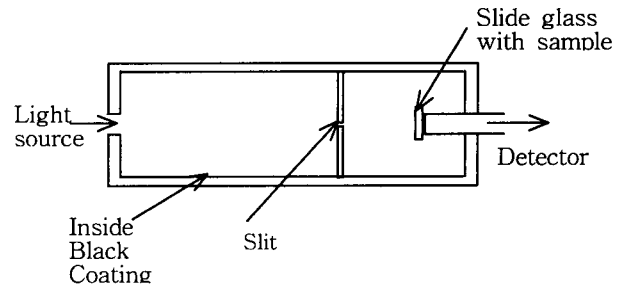


그림 3. 채널
Fig. 3. Channel

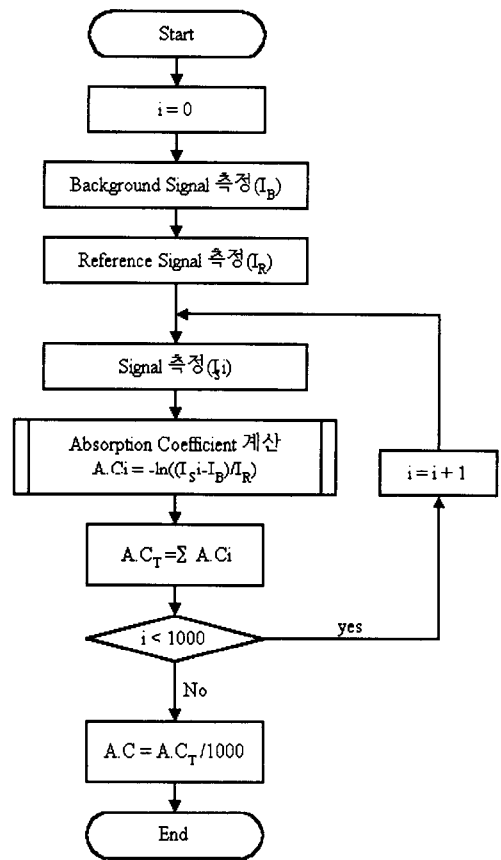


그림 4. 프로그램 순서도
Fig. 4. Program Flowchart

광량을 조절하였다. 또한, Yeo등에 의하면 실험중 흡수계수가 광원에 의해 발생하는 열에 영향을 받고 있음이 보고되어 졌다 [13]. 그러므로, 실험에서는 슬릿의 폭을 300 μ m로 설정하여 온도의 영향을 최소화하였고, fan을 설치하여 상온을 유지하도록 하였다.

광원과 시편사이의 거리는 약 20cm로 하였으며, 광원이 시편에 도달하는 통로는 검은색 페인트로 안쪽을 칠한 상자를 이용

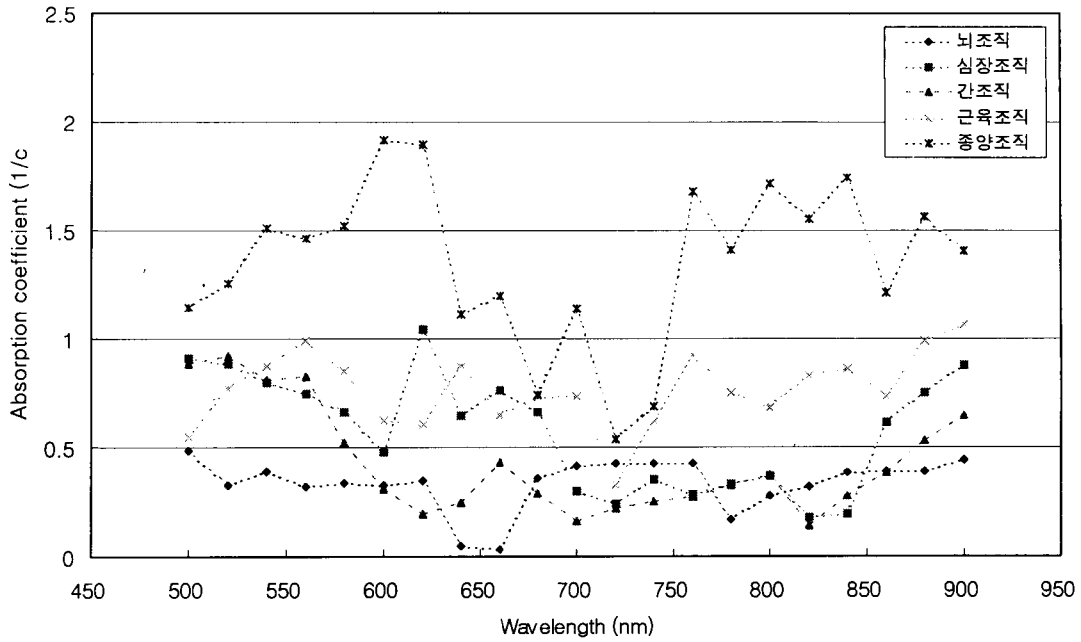


그림 5. 쥐의 각 조직의 흡수계수
Fig. 5. Absorption coefficient of mouse's tissue

하여 가능한 한 외부로부터의 빛을 차단하였다. 시편의 앞에 지름 약 1mm의 슬릿을 설치하여 광이 퍼지지 않고 시편에 도달할 수 있도록 하였다. 시편은 슬라이드 글라스 표면에 얇게 붙여서 사용하였다. 슬라이드 글라스와 검출기 사이는 최대한 가깝게 하여 시편을 통과한 빛을 최대한 감지할 수 있도록 설정하였다. background 신호는 광원이 없는 상태에서 측정된 신호이므로, spectrometer의 슬릿을 닫은 상태로 기계 자체에서 발생하는 신호를 측정하고, 그 다음, 슬라이드 글라스를 광원과 spectrometer의 사이에 넣고 reference 신호를 측정하였다.

노이즈의 영향을 최소화하기 위하여 1000번의 검출 후 평균을 구하였다. 프로그램 순서도는 그림 4에 나타내었다. 흡수계수를 구하기 위한 식은 다음과 같다.

$$A.C. = -\ln\left(\frac{\text{signal} - \text{background}}{\text{reference}}\right) \quad (4)$$

A.C. : Absorption Coefficient

signal : 시편을 통과한 후 측정된 광검출기 신호의 크기

background : 광원이 꺼진 상태에서 측정된 검출기 신호의 크기

reference : 시편이 없는 상태에서 측정된 검출기 신호의 크기

다음과 같은 측정 결과에 영향을 줄 수 있는 요인을 고려하여 실험을 실시하였다. 조직을 다루는 과정이 조직의 광학 특성에 영향을 줄 수 있으므로 첫째, 매번 실험을 반복할 때, 광이 시편에 닿는 위치에 따라 광흡수계수가 달라지는 점, 둘째, 죽은 조직과 살아있는 조직이 다른 점, 셋째, 조직은 냉동되면서, 조직간에 균열이 발생하게 되므로, 신선한 조직과 동결된 조직에는

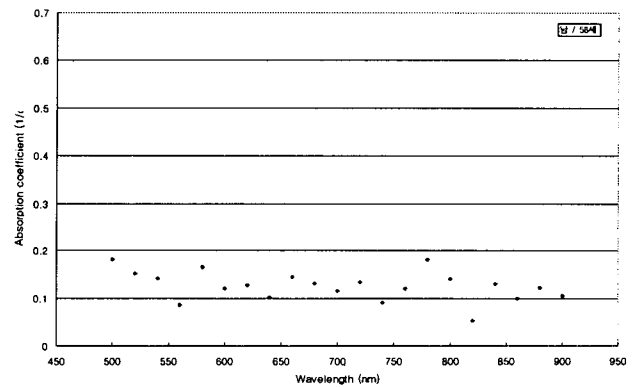


그림 6. 인체 정상 뇌조직의 흡수계수
Fig. 6. Absorption coefficient of Human normal brain

광학계수의 차이가 있음, 넷째, 측정온도에 따라서 광학적 특성에 영향을 주는 점등을 고려하여 실험을 실시하였다. 광원에서 발하는 빛은 열을 동반하므로 온도가 상승함에 따라서 흡수계수는 감소한다.

3) 실험 재료

① 쥐 : 뇌조직, 심장조직, 간조직, 근육조직, 근육부위의 종양 조직

② 인체의 뇌 조직 : 8명의 환자로부터 채취한 정상 및 종양조직으로 carcinoma 또는 glioblastoma(교아종)이다.

쥐는 실험용 쥐에 종양을 배양하여 준비하였고, 인체의 정상

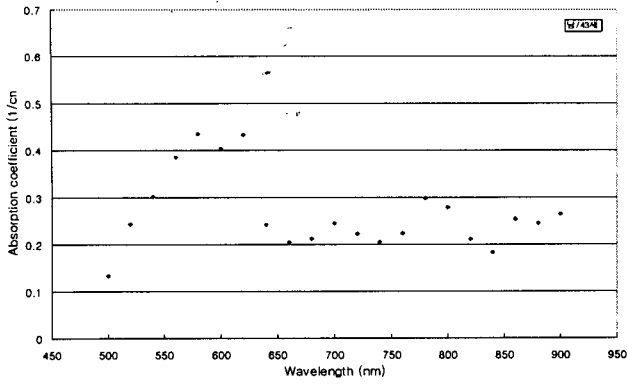


그림 7-1. carcinoma / 남 / 58세
Fig. 7-1. carcinoma / male / 58yr

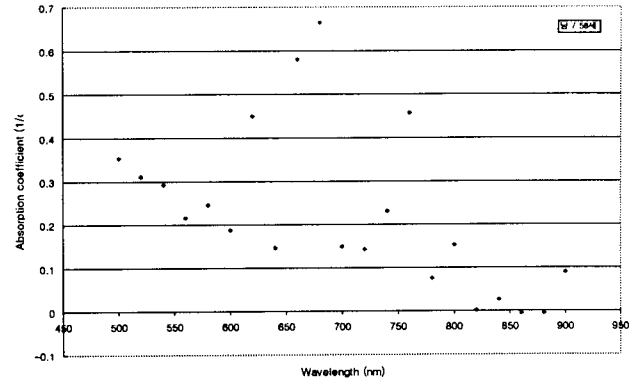


그림 7-4. glioblastoma / 남 / 58세
Fig. 7-4. glioblastoma / male / 58yr

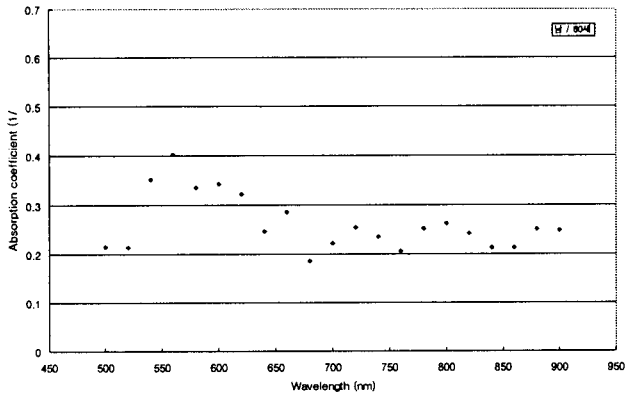


그림 7-2. carcinoma / 남 / 60세
Fig. 7-2. carcinoma / male / 60yr

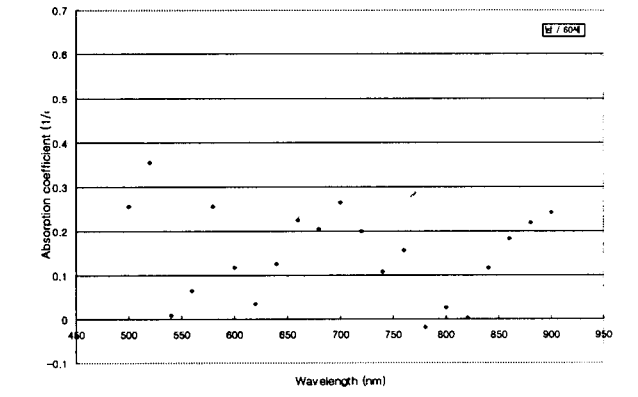


그림 7-5. carcinoma / 남 / 58세
Fig. 7-5. carcinoma / male / 58yr

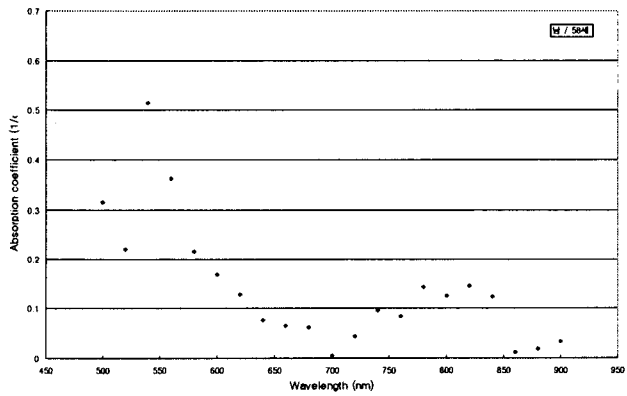


그림 7-3. carcinoma / 남 / 58세
Fig. 7-3. carcinoma / male / 58yr

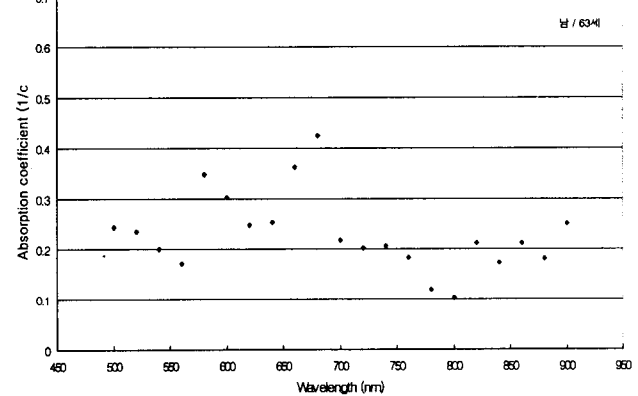


그림 7-6. carcinoma / 남 / 63세
Fig. 7-6. carcinoma / male / 63yr

뇌조직 및 종양조직은 환자 수술시 절제한 것으로 준비하였다. 각 시편은 조직을 떼어낸 직후, 식염수 용액에 넣어 운반한 뒤에 동결절편기(quick-frozen section)를 이용하여 절편하였다. 시편의 두께는 다중산란에 의한 영향을 최소화할 수 있도록 시편의 두께를 40 μ m로 절편하였다. 각각의 시편은 실험에 들어가기 전까지 냉장 보관하였다.

각 시편은 10개씩 준비하였으며, 열에 의한 영향을 최소화하기 위하여 동일한 위치에서 광원의 파장을 20nm의 간격으로 변화하며 500nm~900nm 범위에서 측정하였다.

3. 실험결과

준비된 생체조직 시편에 대하여 파장별로 흡수도를 측정할 결

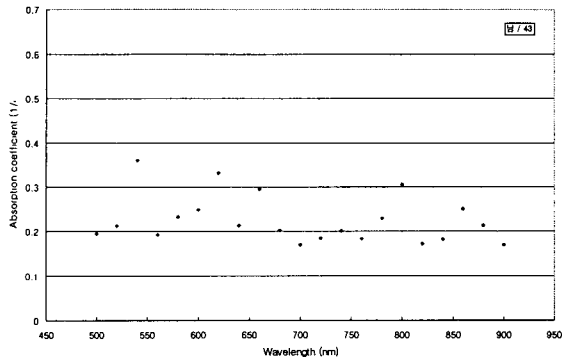


그림 7-7. carcinoma / 남 / 43세
Fig. 7-7. carcinoma / male / 43yr

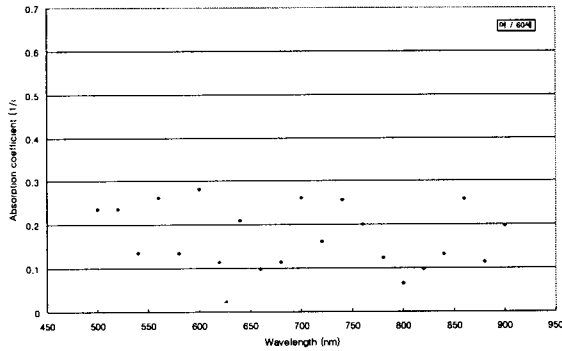


그림 7-8. carcinoma / 남 / 60세
Fig. 7-8. carcinoma / female / 60yr

과 다음과 같은 도표의 결과를 얻었다.

1) 쥐의 조직(뇌조직, 심장조직, 간조직, 근육조직, 근육부위의 종양조직)

그림 5는 쥐의 각 부위에 대한 흡수계수 측정결과를 나타낸다. 쥐 조직의 흡수계수는 각 파장에 따라 다르게 나타나고 있으며, 종양조직의 흡수계수는 정상조직의 흡수계수보다 약 3배 정도 높게 나타났다. 근육조직과 종양조직을 비교해 보면, 640nm~740nm의 파장대역에서는 종양조직과 근육조직의 흡수계수가 비슷하거나 약 0.5cm⁻¹ 정도의 차이를 보이는데, 그 파장대역을 제외하고는 약 0.6~1.0cm⁻¹의 큰 차이를 보인다. 또한, 종양조직의 흡수계수는 각 파장에 따라 큰 차이를 보이고 있다.

정상조직 사이의 흡수계수를 비교해 보았을 때, 근육의 흡수계수 값이 다른 조직의 흡수계수 값보다 크게 나타나고, 뇌조직의 흡수계수가 가장 작게 나타났다.

2) 인체의 뇌조직

인체의 정상 뇌 조직 시편의 흡수계수를 측정한 값 중에서 대표적인 것을 그림 6에 나타내었다.

정상 뇌 조직 시편의 흡수계수 값은 0.06~0.181cm⁻¹사이에 분포하고 있고, 전체적으로 파장이 변화함에 따라서 비교적 균일한 값을 가지며, 약 0.13cm⁻¹를 중심으로 변화한다.

그림 7-1부터 그림 7-8은 인체의 뇌에서 떼어낸 종양조직에 대하여 측정한 흡수계수 값이다. 종양의 종류는 carcinoma 7 시편과 glioblastoma(교아종) 1 시편이며, 환자의 연령은 43, 58, 59, 60, 63세이고, 남자가 7명 여자가 1명이다.

뇌종양 조직 시편의 흡수계수는 다음과 같은 특징을 갖는다. 첫째, 그림 7-1, 2, 3에서 나타나듯, 평균 흡수계수 값은 정상 뇌 조직의 흡수계수 값보다 크고, 약 540nm~620nm사이의 흡수계수 값이 다른 파장대역의 흡수계수 값보다 크게 나타난다. 둘째, 그림 7-4와 같이 흡수계수가 증가된 분포범위가 약 0.044~0.515cm⁻¹로 넓다. 마지막으로 그림 7-5, 6, 7, 8도 앞의 그림과 같은 특징을 모두 가지며, 각각의 파장에서 따라 흡수계수가 큰 편차를 보인다.

이와 같이, 종양조직에서의 흡수계수의 편차가 큰 이유는 종양이 비정상적으로 발육 성장하면서 종양 주변에 새로운 미세혈관을 많이 생성되어 조직의 구조적 변화가 나타나며, 소모되는 혈액양도 증가(헤모글로빈 증가)하게 되어 정상조직과 다른 흡수계수를 나타낸다고 판단된다.

결 론

본 연구에서는 동물 및 인체의 정상조직과 종양조직의 흡수계수를 측정하여 그 차이와 발생하는 원인을 분석하였다.

쥐와 인체의 조직으로 실험한 결과에서 정상적인 조직과 종양조직의 흡수계수에 차이가 있음을 알 수 있었다. 쥐의 정상조직의 흡수계수는 측정한 파장대역에서 0.3~1cm⁻¹ 미만으로 존재하며, 종양조직의 흡수계수는 0.5~2.0cm⁻¹ 범위에서 나타난다. 600~750nm의 파장에서는 다른 파장대역의 흡수계수 값들보다 작은 값을 가지며, 종양조직의 흡수계수는 파장의 변화에 따라 0.6~1.0cm⁻¹의 큰 차이로 변화하는 것을 알 수 있다.

인체의 정상조직의 흡수계수는 0.032~0.427cm⁻¹의 범위에서 나타나고, 파장이 변화에 따라서 전체적으로 큰 차이를 보이지 않는다. 종양조직의 흡수계수는 역시 파장에 따라 많은 차이를 보이고, 0.044~0.515cm⁻¹의 넓은 범위의 값을 갖는다.

결론적으로, 각 조직들의 광학적 흡수계수를 측정, 분석한 결과를 이용하면, 정상조직과 종양조직간의 구분이 가능하며, 이를 이용하여 진단 및 치료를 위한 광선량의 측정, 광학적 검진이나 광학영상을 얻는데 다른 광학계수와 함께 기초자료로 이용할 수 있다.

참 고 문 헌

1. S.P. Treweek, J.C. Barbenel "Direct measurement of the optical properties of human breast skin", Med. & Biol.

- Eng. & Comput., 34, 285-289, 1996
2. H. Jel'nikov, J. Paltal, K. Hamal, V. Kube'ek, I. Proch'zka, M'ech, "Nd and Er:YAG lasers in Ophthalmology", OSA TOPS on Medical and Biological Applications, vol. 6, p18-21, 1996
 3. Irving J. Bigio, Judith R. Mourant, James Boyer and Tamara M. Johnson "Invited: Elastic scattering spectroscopy for diagnosis of tissue pathologies", OSA TOPS on Biomedical Optical Spectroscopy and Diagnosis Vol. 3, p14-19, 1996
 4. Claas Klinteberg, C. Lindquist, A. Piferi, R. Berg, S. Anderson-Engels and S. Svanberg, "Diffusely scattered femtosecond white light examination of breast tissue", OSA TOPS on Medical and Biological Applications vol.6, p30-35, 1996
 5. Beop-Min Kim, Martin Ostermeyer, Steven L. Jacques, David A. Levy, Pradip Chakrabarti, Jorge H. Torres, Andrew C. von Eschenbach, Sohi Rastegar, Massoud Motamedi, "In vivo optical property measurement using intraluminal fiber reflectometry: Opticap properties of canine and human prostates", OSA TOPS on biomedical optical spectroscopy and diagnostics vol.3, p55-58, 1996
 6. Shao-Pow Lin, Lihong Wang, Steven L. Jacques, and Frank K. Tittel "Measurement of absorption and scattering spectra with oblique incidence reflectometry", OSA TOPS on Biomedical Optical Spectroscopy and Diagnostics vol. 3, p44-49, 1996
 7. Tamara L. Troy, David L. Page, and Eva M. Sevick-Muraca, "Optical Properties of Normal and Diseased Breast Tissues: Prognosis for Optical Mammography", Journal of Biomedical Optics, 3: p342-355, 1996
 8. S. L. Jacques, M. R. Ostermeyer, L. Wang, D. V. Stephens, "Polarized light transmission through skin using video reflectometry: toward optical tomography of superficial tissue layers", SPIE Proceedings of Lasers in Surgery: Advanced Characterization, Therapeutics, and Systems VI, edited by R. R. Anderson, 2671, p199-210, 1996
 9. T. J. Farrell, B. C. Wilson and M. S. Peterson, "The use of a neural network to determine tissue optical properties from spatially resolved diffuse reflectance measurements", phys. Med. Biol. 37, 2281-2286, 1992
 10. Steven L. Jacques, "Time-resolved reflectance spectroscopy in turbid tissues", IEEE transactions on biomedical Eng. Vol. 36, No.12, 1155-1161, 1989
 11. 서울대학교 출판부, "종양학", chap. 1-2, 1989
 12. W. H. Freeman and company, "quantitative chemical analysis", 4th edition, chap 20, 1995
 13. C. B. Allen Yeo, Ian A Watson, Ruikang K. Wang "Temperature Dependency of the Optical Properties of Water at 1.064 μ m", OSA TOPS on Medical and Biological Applications, Vol.6, p14-17, 1996
 14. M. Rumi, J. Ehrich, et al. "Structure/property relationships for two-photon absorbing", Conference on Lasers and Electro-Optics '98, p309, 1998
 15. P.L. Gourley, T. French, et al. "Microlaser spectroscopy for quantifying anemia by intracellular blood hemoglobin measurements", Conference on Lasers and Electro-Optics '98, p205, 1998